



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

CONSENSUS

Prevenzione delle Allergie Alimentari
e Respiratorie
Uno strumento per la pratica quotidiana



Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calo@sintesiinfomedica.it

Stampa

Sincronia di Sainaghi Sandro

via C. Balbo, 28 - 20025 Legnano (MI) - Italia

© 2014 Sintesi InfoMedica S.r.l

Atti XXVI Congresso Nazionale SIPPS

CONSENSUS 2014

Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie Uno strumento per la pratica quotidiana

Indice

Gruppo di lavoro	3
Introduzione	4
Strategia di ricerca	6
Sintesi delle raccomandazioni	8
Allattamento	11
Divezzamento	14
Latti pHF, latti eHF. Alimenti funzionali	16
Introduzione precoce in comunità	25
Vitamina D	30
Probiotici e prebiotici	33
Allergeni indoor	37
Esposizione ad animali domestici	41
Qualità dell'aria indoor e fumo passivo	43
I passi ragionati per il pediatra	48

Gruppo di lavoro

COORDINATORI

Giuseppe di Mauro

Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)
Segretario Nazionale FIMP alle Attività Scientifiche ed Etiche
Pediatria di Famiglia ASL Caserta- Regione Campania

Roberto Bernardini

Direttore UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli
Presidente della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Salvatore Barberi

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Annalisa Capuano

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

Elena Chiappini

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Antonio Correrà

Direttore della UOC di Pediatria Generale e Neonatologia dell'Ospedale S.S. Annunziata di Napoli (AORN) Santobono-Pausilipon)

Gian Luigi de' Angelis

Direttore Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Direttore Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e della Clinica Pediatrica

Iride Dello Iacono

Responsabile UOS Pediatria e Allergologia - Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Maurizio De Martino

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Daniele Ghiglioni

Dirigente Medico, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Dora Di Mauro

Specializzanda in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Marcello Giovannini

Professore emerito di Pediatria, Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Massimo Landi

Pediatra di Famiglia Asl TO1 - Torino

Gian Luigi Marseglia

Direttore Clinica Pediatrica - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Università degli Studi di Pavia

Alberto Martelli

Responsabile U.O.C. Pediatria, Presidio Garbagnate Milanese - Bollate.
Azienda Ospedaliera G. Salvini

Vito Leonardo Miniello

Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

Diego Peroni

Professore, Clinica Pediatrica, Università di Verona

Lucilla Ricottini

Pediatra, Roma

Maria Giuseppa Sullo

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

Luigi Terracciano

Dirigente Medico, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Cristina Vascone

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

Elvira Verduci

Ricercatore Universitario Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo Dipartimento Scienze della Salute Università degli Studi di Milano

Maria Carmen Verga

Pediatra di famiglia, ASL Salerno Vietri sul Mare

SOCIETÀ SCIENTIFICHE, FEDERAZIONI E ASSOCIAZIONI RAPPRESENTATE

Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

NOTA PER GLI UTILIZZATORI

Il presente documento costituisce una versione integrale della Consensus che può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale www.sipps.it sezione RIPPS

Nessun componente del panel ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato

Iniziativa realizzata grazie al contributo incondizionato di



A. MENARINI
INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE



terapie d'avanguardia



Introduzione

La "prima ondata" delle malattie allergiche, iniziata oltre cinquant'anni orsono, ha riguardato prevalentemente le affezioni respiratorie, con un picco intorno agli anni 2000, che ha interessato soprattutto i Paesi occidentali.¹⁻⁵

In particolare la prevalenza della rinite allergica nella popolazione generale è aumentata anche nel nostro Paese. Una ricerca multicentrica condotta in Italia settentrionale nell'ambito della *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) ha riportato una prevalenza pari al 18,5%, rivelando un incremento di oltre il 50% rispetto ad alcuni decenni orsono, con importanti ripercussioni di ordine socio-economico.⁶

L'analisi dei dati epidemiologici in età pediatrica ha dimostrato che non solo la rinite allergica, ma anche l'asma bronchiale, rappresentano patologie la cui prevalenza è aumentata negli anni. Al riguardo le informazioni più precise e attendibili sono state fornite dall'"*International Study of Allergy and Asthma in Childhood*" (ISAAC), giunto già alla terza fase.⁷

Per quanto concerne i dati italiani, mediamente la prevalenza, nello studio ISAAC, di rinocongiuntivite allergica, registrata come presente nel paziente negli ultimi 12 mesi, si attesta sul 6,6% nella fascia 6-7 anni e su circa il 17,4% nella fascia 13-14 anni.⁸ Nello stesso periodo (ultimi 12 mesi) i dati di prevalenza dell'asma nei bambini italiani sono dell'8,4% nei bambini di 6-7 anni e del 9,5% negli adolescenti di 13-14 anni.⁸

È presente un impatto socio-economico della rinite e dell'asma, in termini di effetti sulla qualità della vita in relazione alla salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQL) e ai costi. È stato riconosciuto in diversi documenti scientifici^{9,10} che la rinite ha effetti negativi sulle attività del paziente nella vita di tutti i giorni a casa, a scuola e sul lavoro. Con l'introduzione di un questionario disegnato per misurare l'effetto della rinite sulla qualità della vita (QoL)¹¹ è diventato evidente che i pazienti hanno problemi di sonno, emozionali e limiti nelle attività e nei rapporti sociali. Analogamente, sono stati condotti studi che hanno valutato la QoL dei bambini e degli adolescenti asmatici, con l'impiego di specifici questionari quali, ad esempio, il *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), l'*Adolescent Asthma Quality of Life Questionnaire* (AAQLQ)^{12,13} e Rinasma adolescenti. Gli studi che hanno indaga-

to l'impatto dell'asma sulla QoL hanno dimostrato che nelle ragazze l'asma causa maggiore limitazione dell'attività fisica e maggiore influenza sulla sfera emotiva¹⁴ e che il punteggio del PAQLQ si riduce con il progredire della gravità della malattia.¹⁵ Al contrario, una recente metanalisi che ha preso in considerazione 3.550 bambini con asma, ha dimostrato che i pazienti soffrono di depressione e ansia indipendentemente dal livello di severità della malattia.¹⁶

Nei Paesi in cui si è registrata l'epidemia respiratoria, quali Australia, Stati Uniti e Gran Bretagna, negli ultimi dieci anni è stata segnalata una "seconda ondata" di patologia allergica che, questa volta, ha riguardato l'Allergia Alimentare (AA).¹ Nonostante sia stato dimostrato che l'entità di reazioni avverse agli alimenti sia in incremento, pur tuttavia dati sicuri riguardanti la sua prevalenza in Europa sono carenti.¹⁷ Le AA "percepite" spesso non sono reali; infatti i dati di autovalutazione, che riportano un'incidenza compresa tra il 12,4% e il 25%, sarebbero confermati dal Test di Provocazione Orale (TPO) solo nell'1,5-3,5% dei casi.¹⁸ In generale l'AA è più frequente in età pediatrica, stimandosi un'incidenza del 5-8% rispetto all'1-2% in età adulta.¹⁹ Dal momento che pochi studi epidemiologici hanno utilizzato il *gold standard* diagnostico, ossia il TPO in doppio cieco contro placebo, sono necessarie ulteriori ricerche per una più accurata determinazione della prevalenza e dell'incidenza dell'AA nella popolazione pediatrica.¹⁷ L'AA rappresenta un rilevante problema di morbilità e mortalità se si considera che gli alimenti costituiscono il fattore scatenante più importante dell'anafilassi in età pediatrica,²⁰ anche se la prevalenza di anafilassi fatale è dello 0,001%.²⁰ I risultati di 10 studi europei suggeriscono un'incidenza dell'anafilassi variabile da 1,5 a 7,9/100.000 persone/anno.²⁰ Studi condotti in Gran Bretagna rivelano un incremento delle ammissioni ospedaliere per anafilassi nelle ultime due decadi.²⁰ Sulla base di tre studi europei di popolazione, la prevalenza si stima essere allo 0,3% (IC 95%: 0,1-0,5%).²⁰ Negli ultimi dieci anni sono stati fatti un certo numero di studi tendenti a valutare l'impatto dell'AA sulla qualità della vita dei pazienti. È dimostrato come tale patologia incida notevolmente sulla qualità della vita del bambino e della sua famiglia, oltre a determinare un'elevata riperc-

cussione sui costi sanitari, sia per il numero di visite ambulatoriali, sia per gli accessi ripetuti nei reparti di emergenza. Inoltre, la dieta di eliminazione determina nei genitori un vissuto fobico, soprattutto se la patologia è grave, come nei pazienti particolarmente sensibili a rischio di anafilassi anche per piccole dosi.^{21,22}

Per tutte queste ragioni sono stati eseguiti numerosi studi per valutare la possibilità di realizzare una prevenzione primaria delle malattie allergiche in bambini a elevato rischio di svilupparle. Obiettivo della Consensus è di definire le evidenze riguardanti il reale impatto che interventi preventivi a differenti livelli, ambientali, comportamentali e nutri-

zionali, possono avere sulla prevalenza, incidenza delle allergopatie respiratorie e alimentari.

Bambino a rischio di malattia allergica: bambino con almeno un consanguineo di 1° grado (genitori, fratelli) affetto da patologia atopica.

Nel documento sono esposte, di seguito, la strategia di ricerca e la sintesi delle raccomandazioni, per una rapida consultazione; a seguire i singoli capitoli, con l'esposizione approfondita degli studi valutati e il razionale che sottende le raccomandazioni, insieme alla bibliografia.

Strategia di ricerca

In base al criterio di selezione gerarchica sono state ricercate in primis le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS). La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teoretica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

Ricerca delle Linee Guida

- 1 **GIMBE** (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); Getting evidence; BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG
- 2 **PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- 3 **Società scientifiche**
[SIAIP](http://www.siaip.it/show/Linee%20guida/8) <http://www.siaip.it/show/Linee%20guida/8>
[EAACI](http://www.eaaci.org/resources/food-allergy-and-anaphylaxis-guidelines.html) <http://www.eaaci.org/resources/food-allergy-and-anaphylaxis-guidelines.html>
[AAP](http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/Committees-Councils-Sections/Pages/Committee-On-Nutrition.aspx) <http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/Committees-Councils-Sections/Pages/Committee-On-Nutrition.aspx>

Ricerca delle Revisioni Sistematiche

- 1 **GIMBE** (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); Getting evidence; BD di Revisioni sistematiche: Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE – Database of Abstract of Review of Effects

- 2 **PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
Clinical queries Systematic Reviews.
- 3 **Ricerca manuale**

Ricerca degli studi primari

- 1 **PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
Clinical queries
- 2 **Ricerca della letteratura grigia**
 - a. Grey Literature Report. GreyLit <http://www.greylit.org>.
 - b. OpenGrey <http://www.opengrey.eu/>
- 3 **ClinicalTrials.gov**
- 4 **Ricerca manuale**

L'analisi e la valutazione delle Linee Guida è stata fatta in base ai seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni. L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).²³

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle Users' Guide to the Medical Literature,²⁴ completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "Assessment of Risk of Bias".²⁵

Bibliografia

1. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-60.
2. Robertson CF, Roberts MF, Kappers JH. Asthma prevalence in Melbourne school children: have we reached the peak? *Med J Aust* 2004;180:273-6.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
5. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
6. Verlati G, Corsico A, Villani S et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *Allergy Clin Immunol* 2003;111:1232-38.
7. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
8. Sestini P, De Sario M et al. La prevalenza di asma e allergie nei bambini e adolescenti italiani: i risultati del progetto SIDRIA-2. *Epidemiol Prev* 2005;29(2) Suppl:1-96.
9. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49(19 Suppl):1-34.

10. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-8.
11. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-7.
12. Rutishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality-of-life assessment in children and adolescents with asthma. *Eur Respir J* 1998;12:486-94.
13. Rutishauser C, Sawyer SM, Bond L, Coffey C, Bowes G. Development and validation of the Adolescent Asthma Quality of Life Questionnaire (AAQOL). *Eur Respir J* 2001;17:52-8.
14. Sawyer MG, Spurrier N, Whaites L, Kennedy D, Martin AJ, Baghurst P. The relationship between asthma severity, family functioning and the health-related quality of life of children with asthma. *Qual Life Res* 2000;9:1105-15.
15. Ricci G, Dondi A, Baldi E, Bendandi B, Giannetti A, Masi M. Use of the Italian version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in the daily practice: results of a prospective study. *MC Pediatr* 2009;9:30.
16. Lu Y, Mak KK, van Bever HP, Ng TP, Mak A, Ho RC. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: a meta-analysis and meta-regression. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:707-15.
17. Nwaru BI, Panesar SS, Hickstein L et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines group. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3:13.
18. Jansen JJ, Kardinal AF, Huijbers G et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446-56.
19. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173-7.
20. Panesar SS, Javad S, de Silva D et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:1353-61.
21. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1014-20.
22. Dunn G, Cullinane A, Daly C et al. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Parent Form (FAQLQ-PF) in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy* 2010;40:476-85.
23. Shea BJ, Hamel C, Wells GA et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.
24. Guyatt G et al. *Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice*. *J Med Libr Assoc* 2002 October; 90(4):483.
25. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito 1. Nei bambini a rischio di atopia va promosso l'allattamento al seno esclusivo vs alimento per lattanti (formula) per prevenire le malattie allergiche?

Premessa

Nonostante i dati in letteratura siano controversi, malgrado non sia stato dimostrato un univoco effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia allergica, un allattamento al seno esclusivo, per possibilmente 6 mesi, dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali e immunologici.

Raccomandazione: un allattamento al seno esclusivo, possibilmente per 6 mesi, e comunque almeno per 4, dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali e immunologici.

Quesito 2. Nel bambino a termine è consigliabile l'inizio del divezzamento tra il quarto e il sesto mese compiuti di vita per la prevenzione delle malattie allergiche?

Premessa

L'evidenza scientifica a disposizione non permette di fare specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione di complementary foods in relazione alla prevenzione della malattia allergica. Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardarne né di incoraggiarne l'esposizione, una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dal rischio atopico.

Raccomandazione: è raccomandata l'introduzione di "complementary foods" non prima del 4° mese compiuto e, possibilmente, a 6 mesi di vita, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico.

Raccomandazione: una volta iniziata l'introduzione di "complementary foods" non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, introdurre i cibi potenzialmente allergizzanti secondo modalità diverse rispetto ai bambini non a rischio.

Quesito 3. Nei bambini a rischio, in caso di ipo/agalattia materna, si deve fare la prevenzione con formule parzialmente idrolisate (partially Hydrolyzed

Formulas – pHF) vs alimento per lattanti (formula) per prevenire la malattia allergica?

Quesito 4. Nei bambini a rischio, in caso di ipo/agalattia materna, si deve fare la prevenzione con formule estesamente idrolisate (extensively Hydrolyzed Formulas – eHF) vs alimento per lattanti (formula) per prevenire la malattia allergica?

Raccomandazione: l'attenta analisi delle evidenze e la valutazione costi/benefici non consentono, attualmente, di individuare una sicura efficacia preventiva delle formule parzialmente ed estesamente idrolisate sulle malattie allergiche.

Quesito 5. Nei bambini a rischio di malattie allergiche si deve fare la prevenzione delle malattie allergiche con alimenti funzionali vs nessun intervento?

Raccomandazione: non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva della supplementazione di acidi grassi polinsaturi e di vitamine e minerali quando somministrati al bambino e/o alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento sullo sviluppo delle malattie allergiche.

Quesito 6. L'introduzione precoce (sotto i 24 mesi di età) in comunità deve essere raccomandata o sconsigliata per la prevenzione delle malattie allergiche?

Premessa

I dati in letteratura non confermano, ad oggi, l'ipotesi igienistica secondo la quale una precoce ammissione in comunità, favorendo le infezioni, proteggerebbe dal successivo sviluppo di allergie. Altri autori, al contrario, hanno ipotizzato che l'inserimento precoce in comunità possa associarsi a un successivo sviluppo di allergie. Le evidenze della letteratura tuttavia non sono univoche, e pertanto, non consentono di giungere a conclusioni.

Raccomandazione: l'introduzione precoce in comunità non può essere attualmente considerata fattore di rischio o, al contrario, preventivo per lo sviluppo di allergia. Non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, ritardare o anticipare l'inserimento in comunità rispetto ai bambini non a rischio.

Quesito 7. È consigliabile in gravidanza la somministrazione di vitamina D al solo scopo di prevenire le malattie allergiche nei nati?

Quesito 8. È consigliabile la somministrazione di vitamina D ad alto dosaggio vs dosaggio raccomandato nel primo anno di vita per la prevenzione delle malattie allergiche?

Quesito 9. È consigliabile la somministrazione di vitamina D al dosaggio raccomandato oltre il primo anno di vita per la prevenzione delle malattie allergiche?

Raccomandazione: alla luce delle evidenze disponibili non raccomandiamo l'uso della supplementazione con vitamina D per la prevenzione primaria delle malattie allergiche.

Quesito 10. Dobbiamo somministrare probiotici o prebiotici (vs non somministrare) alle donne durante la gravidanza per la prevenzione delle malattie allergiche nei loro bambini?

Quesito 11. Dobbiamo somministrare probiotici o prebiotici (vs non somministrare) alle donne durante l'allattamento per la prevenzione delle malattie allergiche nei loro bambini?

Quesito 12. Dobbiamo somministrare probiotici o prebiotici (vs non somministrare) ai bambini allattati al seno (esclusivo e non) per la prevenzione delle malattie allergiche?

Raccomandazione: la somministrazione di probiotici per la prevenzione dell'asma, della rinite e dell'allergia alimentare non può essere presa in considerazione per l'inefficacia dimostrata negli studi disponibili in letteratura.

La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante, negli studi disponibili in letteratura.

Raccomandazione: per i prebiotici non possiamo, allo stato attuale delle conoscenze, emettere alcuna raccomandazione.

Quesito 13. Nei bambini a rischio di malattie allergiche si deve fare la prevenzione ambientale per gli acari della polvere vs nessun intervento?

Premessa

La prevenzione primaria è difficile da raggiungere alle nostre latitudini poiché, anche se viene fatta la profilassi ambientale più completa, l'esposizione intermittente agli allergeni (anche in ambiente non domestico) può determinare una sensibilizzazione. Minimizzare l'esposizione, anche intermittente, dei bambini già sensibilizzati agli acari della polvere, diminuisce la probabilità di sviluppare sintomi di rinite allergica e asma bronchiale.

Limitare l'esposizione agli allergeni degli acari in bambini sensibilizzati con patologia o respiratoria o cutanea (dermatite atopica) migliora il quadro clinico.

Raccomandazione: la prevenzione primaria della sensibilizzazione agli acari è perseguibile solo con un'articolata strategia di controllo ambientale che deve essere valutata caso per caso e discussa approfonditamente con la famiglia.

Quesito 14. Nei bambini ad alto rischio di allergia è consigliabile avere in casa un animale per la prevenzione delle malattie allergiche?

Raccomandazione: non si raccomanda di tenere in casa un animale domestico allo scopo di prevenire la sensibilizzazione ai derivati animali.

Quesito 15. Quali inquinanti dell'aria indoor rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di allergia in età pediatrica?

Raccomandazione: nel mondo occidentale, i bambini e gli adolescenti trascorrono la maggior parte del loro tempo in ambienti indoor: tutti gli interventi mirati a limitare il più possibile l'esposizione ai suoi fattori di rischio, come fumo di tabacco (ETS) e gli allergeni domestici, in particolare gli acari della polvere, le muffe e i derivati epiteliali di cane e gatto, rappresentano un'importante possibilità di prevenzione.

Quesito 16. Perché l'esposizione al fumo passivo "fa male"?

Raccomandazione: il fumo di sigaretta rappresenta la principale fonte d'inquinamento dell'aria indoor. Gli effetti nocivi dell'esposizione al fumo sono mediati da meccanismi irritanti diretti, mu-

tageni e immunologici, che favoriscono lo sviluppo di molteplici patologie. È fondamentale conoscere le patologie fumo-correlate e diffondere la cultura contro il fumo.

Quesito 17. L'esposizione al fumo passivo favorisce lo sviluppo di sensibilizzazione allergica?

Raccomandazione: l'associazione tra esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica e rischio di sensibilizzazione atopica è stata ampiamente studiata, ma i dati della letteratura non si esprimono in modo univoco.

Tuttavia, la gravità delle patologie fumo-correlate rendono ragione della raccomandazione all'evitamento assoluto dell'esposizione al fumo passivo, indipendentemente dalla possibilità che il fumo favorisca lo sviluppo di sensibilizzazione allergica.

Quesito 18. Quali sono le strategie di prevenzione per la protezione dei bambini e degli adolescenti dal fumo?

Raccomandazione: i pediatri hanno il ruolo fondamentale di promuovere la salute del bambino e dell'adolescente in ogni suo aspetto. Per quanto riguarda il problema del fumo, il pediatra si trova di fronte a una duplice sfida: da una parte rendere consapevole il caregiver della pericolosità dell'esposizione del bambino al fumo passivo, dall'altra informare il paziente adolescente dei rischi associati al fumo attivo.

Quesito 19. Perché le muffe rappresentano un fattore di rischio ambientale per il bambino?

Raccomandazione: l'asma e la rinite allergica sono risultate fortemente correlate all'esposizione a muffe durante il primo anno di vita, sia nei bambini sia negli adolescenti.

Se la prevenzione per l'esposizione alle muffe si è dimostrata importante per prevenire la sensibilizzazione allergica, l'evitamento dell'allergene diviene imperativo quando è dimostrata l'allergia.

Allattamento

Quesito 1. Nei bambini a rischio di atopia va promosso l'allattamento al seno esclusivo vs alimento per lattanti (formula) per prevenire le malattie allergiche?

Introduzione

L'allattamento al seno è stato associato a diversi effetti benefici per la salute della mamma e del bambino ed è quindi raccomandato per tutti i lattanti.¹ Potenzialmente l'allattamento al seno esclusivo potrebbe essere associato alla prevenzione della patologia allergica attraverso diversi meccanismi, quali la ridotta esposizione ad antigeni esogeni, la protezione nei confronti di infezioni, la promozione della maturazione della mucosa gastrointestinale, lo sviluppo di un microbiota intestinale "benefico" e veicolante sostanze ad azione immunomodulatoria e antinfiammatoria (es LCPUFA n-3).²

Stato delle conoscenze

L'associazione allattamento al seno e prevenzione della patologia allergica è stata frequentemente studiata e spesso dibattuta negli ultimi 70 anni. In generale ci sono studi che mostrano un effetto protettivo, altri nessun effetto e altri ancora un effetto predisponente. Nonostante il fatto che in letteratura ci siano dati contrastanti e controversi, questo non deve significare che l'allattamento al seno non abbia effetti significativi. Infatti, bisognerebbe piuttosto riflettere sull'inadeguatezza metodologica nello studiare l'associazione allattamento al seno e prevenzione della patologia allergica e dalla complessità di tale interazione. In primo luogo l'impossibilità di includere nelle revisioni sistematiche e metanalisi studi randomizzati in doppio cieco. In secondo luogo, la maggior parte degli studi presenti sono di tipo retrospettivo. In terzo luogo, bisogna considerare l'inconsistenza derivante da definizioni imprecise riguardanti l'allattamento al seno:³ in particolare molti studi non fanno distinzione tra allattamento al seno esclusivo e non. Spesso anche la terminologia utilizzata per definire l'*outcome* allergico è utilizzata in maniera non corretta (*wheezing* e asma). Infine, studiare l'associazione allattamento al seno e prevenzione allergica può risultare complesso anche per la presenza di polimorfismi genetici delle desaturasi (*Fatty Acid Desaturase*, FADS) dalla cui attività enzimatica dipende la produzione degli acidi grassi

a lunga catena (LCPUFA), che possono modulare tale associazione in quanto fattori influenzanti i livelli di LCPUFA nel latte materno.⁴

Nel 1988 Kramer ha proposto 12 criteri che gli studi volti a valutare l'associazione allattamento al seno e malattia allergica dovrebbero soddisfare, tra cui quelli di essere prospettici, con una sufficiente durata di allattamento al seno esclusivo, con specifiche definizioni dell'*outcome* allergico da valutare, valutazione degli effetti sulla popolazione a rischio e di adeguata potenza statistica.⁵ Tuttavia attualmente nessuno studio in letteratura soddisfa tali criteri, per cui questa associazione rimane controversa.

Analisi delle evidenze scientifiche

Effetto sulla rinite allergica

Una metanalisi di studi prospettici ha mostrato un effetto protettivo dell'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi o più vicino alla significatività statistica nella popolazione generale (odds ratio 0,74, IC 95%, 0,54-1,01) ma non in bambini con familiarità per malattia atopica (odds ratio 0,87, IC 95%, 0,48-1,58).⁶ Successivamente sono stati condotti altri studi, ma solo uno risulta essere di tipo prospettico e la riduzione del rischio è stata osservata a 3 anni di vita nella popolazione pediatrica afro-americana a rischio (odds ratio 0,8, IC 95%, 0,6-0,9).⁷

Effetto su *wheezing* e asma

L'allattamento al seno esclusivo per 3-4 mesi di vita sembra essere associato alla riduzione di episodi di *wheezing* derivante da infezioni delle vie aeree superiori prima dei 4 anni.⁸ Episodi di *wheezing* dopo i 6 anni di vita è più probabile possano rappresentare sintomi di asma allergico; tuttavia, in questo caso, i risultati degli studi sull'effetto protettivo dell'allattamento al seno sono controversi.⁸

Due metanalisi di studi prospettici hanno riportato risultati controversi riguardo all'effettiva significatività statistica dell'effetto protettivo dell'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi o più sul rischio di asma in età pediatrica in soggetti a rischio atopico.^{9,10} Alcuni studi suggeriscono che l'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi aumenti l'incidenza di asma dopo i 14 anni in soggetti a rischio atopico.⁸ Recentemente è stato osservato

che la prevalenza di asma a 10 anni di vita è risultata essere ridotta solo in bambini allattati al seno esclusivamente per almeno 3 mesi portatori almeno di un allele minore dei polimorfismi FADS.⁴ Bambini omozigoti per l'allele maggiore non hanno mostrato nessun effetto benefico dall'allattamento al seno esclusivo.⁴

Effetto sull'allergia alimentare

Per quanto riguarda la prevenzione dell'allergia alimentare, non c'è sufficiente evidenza scientifica per trarre conclusioni definitive circa i benefici dell'allattamento al seno per la prevenzione delle allergie alimentari in lattanti a rischio atopico.¹¹⁻¹³

Una revisione sistematica ha concluso che l'allattamento al seno potrebbe avere un effetto protettivo, in particolare in bambini a rischio.¹⁴ Un trial clinico randomizzato prospettico condotto su bambini nati pretermine ha mostrato una minor incidenza cumulativa di allergia alle proteine del latte vaccino (non allergia alimentare in generale), soprattutto riguardo l'eczema come manifestazione allergica, a 18 mesi dopo il termine, in bambini a rischio alimentati con latte materno proveniente dalla banca del latte umano >4 mesi rispetto alla formula per pretermine e per nati a termine.¹⁵ Successivamente, in una più recente revisione sistematica,¹³ sono stati identificati due studi di coorte che hanno mostrato, nella popolazione a rischio per atopica, o nessun effetto benefico¹⁶ o, al contrario, che l'allattamento esclusivo può essere associato a un aumentato rischio allergico.¹⁷ In tale studio è stato osservato che l'allattamento al seno esclusivamente per 5 mesi o più è risultato maggiormente associato a sensibilizzazione all'uovo a 1 anno,¹⁷ senza tuttavia includere nessun dato sull'allergia alimentare.

Effetto sulla dermatite atopica

In una metanalisi l'allattamento al seno esclusivo per 3 mesi è risultato essere associato a una riduzione di incidenza di dermatite atopica rispetto alla formula.¹⁸ Tuttavia in una successiva revisione sistematica e metanalisi non è stato evidenziato alcun effetto, avendo eliminato dall'analisi uno studio considerato controverso.¹⁹

Box 1: definizioni di modalità di allattamento nel lattante.

Allattamento al seno esclusivo: richiede che il lattante assuma latte materno (includendo anche il latte spremuto), permette l'assunzione di soluzioni reidratanti orali, gocce o sciroppi (vitamine, minerali, medicinali) e non permette l'assunzione di altro.³

Allattamento al seno predominante: richiede che il lattante assuma latte materno (includendo anche il latte spremuto) come fonte predominante di nutrimento, permette l'assunzione di acqua e bevande a base di acqua, soluzioni reidratanti orali, gocce o sciroppi (vitamine, minerali, medicinali) e non permette l'assunzione di altro.³

Formula per lattante: alimento in grado di soddisfare da solo i fabbisogni nutrizionali dei primi 6 mesi di vita (Direttiva 2006/141/CE, recepita con DM 9 aprile 2009 n. 82).

Formula di proseguimento: alimento costituente il principale elemento liquido della dieta del lattante, in fase di diversificazione, dopo il 6° mese di vita (Direttiva 2006/141/CE, recepita con DM 9 aprile 2009 n. 82).

Conclusioni

Premessa

Nonostante i dati in letteratura siano controversi e malgrado non sia stato dimostrato un univoco effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia allergica, un allattamento al seno esclusivo, possibilmente 6 mesi, dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali, immunologici e psicologici.

Raccomandazione: un allattamento al seno esclusivo, possibilmente per 6 mesi, e comunque almeno per 4, dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali e immunologici.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-e841.
2. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *IMAJ* 2012;14:57-61.
3. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1: Definitions. Geneva: World Health Organization, 2008, Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664_eng.pdf.
4. Standl M, Sausenthaler S, Lattka E and GINIplus and LISAPLUS Study Group. FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISAPLUS studies. *Allergy* 2012;67:83-90.
5. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988;112:181-90.
6. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002;91:275-9.
7. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK et al. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1054-60.
8. Fleischer DM, Sperger JM, Assa'ad AH et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol: in practice*. 2013;1:29-36.
9. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.

10. Ip S, Chung M, Raman G et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
11. NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
12. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
13. de Silva D, Geromi M, Halken S et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.
14. van Odijk J, Kull I, Borres MP et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833-43.
15. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development 480 of allergic or atopic disease: randomized prospective study. *BMJ* 1990;300:837-40.
16. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
17. Wetzig H, Schulz R, Diez U, Herbarth O, Viehweg B, Borte M. Associations between duration of breast-feeding, sensitization to hens' eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. *Int J Hyg Environ Health* 2000;203:17-21.
18. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-7.
19. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009;161:373-83.

Divezzamento

Quesito 2. Nel bambino a termine è consigliabile l'inizio del divezzamento tra il quarto e il sesto mese compiuti di vita per la prevenzione delle malattie allergiche?

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita.¹ L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda l'introduzione di "complementary foods" non prima dei 4 mesi compiuti e comunque l'allattamento al seno esclusivo fino a 6 mesi dovrebbe essere indicato.²

In passato una precoce esposizione ad alimenti solidi (prima dei 4 mesi di vita compiuti) è stata associata allo sviluppo della patologia allergica, soprattutto nella manifestazione di dermatite atopica. Oggigiorno si sta osservando un cambiamento di tale paradigma: infatti il concetto di induzione di tolleranza orale si sta diffondendo, con l'intento di studiare se l'introduzione di "complementary foods" dopo almeno 4 mesi di allattamento al seno esclusivo possa portare a una riduzione della prevalenza di allergia alimentare.

Analisi delle conoscenze

Nessun effetto dell'introduzione ritardata di cibi solidi sulla prevalenza di allergia alimentare è stato osservato da molti studi di coorte quali GINI study,³ LISA study,⁴ KOALA study.⁵ Quindi la strategia di ritardare l'introduzione di cibi solidi oltre i 6 mesi non sembra conferire benefici protettivi (due studi di coorte di bassa qualità).^{6,7}

Introduzione di cibi potenzialmente allergizzanti (latte vaccino, uova, pesce, frutta secca)

Due trial clinici, randomizzati, caso-controllo, hanno evidenziato che la precoce esposizione alle proteine del latte vaccino nei primissimi giorni di vita non è risultata associata a un aumentato rischio di allergia alimentare.⁸⁻¹⁰ Tuttavia in uno degli studi^{8,9} i criteri diagnostici per allergia alimentare non erano documentati dal TPO, mentre nell'altro¹⁰ i sintomi riportati non erano specifici e dati sull'allergia alimentare non sono stati riportati. In un altro trial randomizzato¹¹ e in uno studio di coorte¹² è stato mostrato un aumentato rischio di allergia alle proteine del latte vaccino in caso

di assunzione di tali proteine nei primi giorni, soprattutto in bambini a rischio atopico. Per quanto riguarda l'introduzione dell'uovo, uno studio osservazionale ha evidenziato un maggior rischio di allergia in caso di introduzione più tardiva (>9 mesi), anche dopo correzione per fattori di confondimento.¹³

Per quanto riguarda l'introduzione di pesce e uovo, le attuali raccomandazioni nutrizionali a livello internazionale^{14,15} nella popolazione generale sono quelle di non ritardarne l'introduzione (dopo i 9 mesi), ma di promuoverne attivamente l'assunzione entro breve tempo dall'introduzione di cibi solidi, preferibilmente mentre il bambino è allattato al seno. Questo dovrebbe essere un aspetto rilevante da sottolineare, non solo dal punto di vista allergologico, ma anche da quello nutrizionale.¹⁶ Infatti l'introduzione di tali alimenti, insieme all'allattamento al seno, può aiutare a mantenere il profilo dei nutrienti assunti più benefico, in quanto associati a un apporto minore di proteine, maggior apporto di LCPUFA, in particolare DHA, rispetto all'assunzione di sola carne e formaggio.¹⁶

Box 1: definizione di "complementary foods".

"Complementary foods": tutti gli alimenti liquidi, semisolidi e solidi diversi dal latte materno e dai suoi sostituti.

World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices Part 1: Definitions. Geneva: World Health Organization, 2008. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596664_eng.pdf

Conclusioni

Premessa

L'evidenza scientifica a disposizione non permette di fare specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione di "complementary foods" in relazione alla prevenzione della malattia allergica. Riguardo al *timing* di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti l'evidenza non giustifica né di ritardarne né di incoraggiarne l'esposizione una volta che l'introduzione di "complementary foods" è iniziata, indipendentemente dal rischio atopico.¹⁷⁻¹⁹

Raccomandazione: è raccomandata l'introduzione di "complementary foods" non prima del 4° mese compiuto e, possibilmente, a 6 mesi di

vita, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico.

Raccomandazione: una volta iniziata l'introduzione di "*complementary foods*" non è rac-

comandato, per i bambini a rischio allergico, introdurre i cibi potenzialmente allergizzanti secondo modalità diverse rispetto ai bambini non a rischio.

Bibliografia

1. World Health Organization. Breastfeeding. Available from: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
2. Eidelman A, Schanler R. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:598-601.
3. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S et al. GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352-8.
4. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B et al. LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008;121: e44-52.
5. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008;122:e115-22.
6. Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet. Prospective 5-year follow-up of high-600 risk infants with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:26-28.
7. Poysa L, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Atopy in childhood and diet in infancy. A nine-year follow-up study. Clinical manifestations. *Allergy Proc* 1991;12:107-11.
8. de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R et al. The effect of brief 617 neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child* 2002;86:365-69.
9. de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalberse RC et al. 619 Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998;79:126-30.
10. Lindfors ATB, Danielsson L, Enocksson E et al. Allergic symptoms up to 4-6 years in children given cow milk neonatally. A prospective study. *Allergy* 1992;47:207-11.
11. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää A-L et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
12. Høst A, Husby S, Østerballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:663-70.
13. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
14. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M and ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
15. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J* 2009;7:1423.
16. Agostoni C, Laicini E. Early exposure to allergens: a new window of opportunity for non-communicable disease prevention in complementary feeding? *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:1-2.
17. NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergies in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
18. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69:590-601.
19. de Silva D, Geromi M, Halken S and EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.

Latti pHF, latti eHF. Alimenti funzionali

Introduzione

Lo scopo è definire le raccomandazioni relative all'uso delle formule parzialmente idrolisate (*partially Hydrolyzed Formulas* – pHF), di quelle estesamente idrolisate (*extensively Hydrolyzed Formulas* – eHF) e di alcuni alimenti funzionali (acidi grassi polinsaturi $\omega 3$ e $\omega 6$, vitamine e minerali) per la prevenzione primaria delle allergie.

A tal fine è stata condotta una preliminare valutazione delle evidenze scientifiche disponibili sui dati di efficacia e sicurezza degli interventi.

Nota: la composizione delle formule commercializzate in Italia come "ipoallergeniche" o HA corrisponde a quella dei latti parzialmente idrolisati e indicati nel documento di Consensus con l'acronimo "pHF".

Latti parzialmente idrolisati (pHF)

Latti estesamente idrolisati (eHF)

È noto che l'esposizione agli allergeni nelle prime fasi della vita, in gravidanza e nella prima infanzia, costituisce un fattore critico per lo sviluppo di allergie.

La ricerca scientifica ha quindi, tra l'altro, focalizzato l'attenzione sulla dieta del bambino, sia perché comporta una precoce esposizione ad allergeni, sia perché può essere facilmente modificata.

Le misure preventive sperimentate per le allergie, particolarmente quelle alimentari, hanno incluso l'allontanamento dell'allergene nella madre durante la gravidanza e/o l'allattamento, l'allattamento materno esclusivo per un periodo più o meno prolungato e l'evitamento dei potenziali allergeni, inclusi gli antigeni alimentari o ambientali, nel primo anno di vita e oltre.

Essendo l'allergia una reazione specifica a una proteina normalmente innocua (allergene), i latti parzialmente idrolisati e quelli estesamente idrolisati sono stati formulati modificando le proteine allergeniche del latte allo scopo di prevenire la sensibilizzazione.

Queste formule possono derivare principalmente da proteine del latte vaccino (proteine sieriche o caseina) e dalla soia e sono prodotti mediante processi di digestione enzimatica parziale o estensiva che possono rompere le proteine native in peptidi di diverse dimensioni.¹

Le formule che derivano dal latte vaccino (*cows' milk formula* - CMF) contengono proteine intere, le cui dimensioni vanno da 14 kD (α -lactalbumina) a 67 kD (albumina sierica).²

Non c'è accordo nel definire una formula parzialmente idrolisata rispetto alle eHF, in base alle dimensioni dei peptidi.

Convenzionalmente, per le aziende produttrici, le eHF contengono solo peptidi di dimensioni ≤ 3 kD, mentre le pHF contengono solo peptidi di dimensioni ≤ 5 kD.

In realtà sia nelle pHF, sia nelle eHF il range di dimensioni può essere ampio: le pHF possono contenere anche il 18% di peptidi > 6 kD, mentre le eHF contengono fino al 5% di peptidi $> 3,5$ kD.³

Il range di dimensioni correlato alla capacità antigenica di un peptide è 10-70 kD (particolarmente 10-40 kD).⁴

Nota metodologica

Per la strategia di ricerca si rimanda alla relativa sezione. La valutazione delle evidenze scientifiche è riportata in appendice.

La popolazione oggetto degli interventi preventivi sono bambini a rischio di allergie, secondo la definizione riportata, che assumono latte formulato a integrazione o in sostituzione del latte materno.

Come per altri interventi preventivi, i possibili esiti presi in considerazione sono stati i seguenti:

- Allergie (qualsiasi)
- Allergie alimentari (AA)
- Rinite allergica
- Asma
- Eczema atopico
- Eventi avversi
- Stato nutrizionale

Sono stati consultati gli ultimi aggiornamenti di linee guida *evidence-based*:

- NIAID⁵ (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) 2010

- EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) 2013⁶ – Allergie alimentari
- ARIA (*Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*) Linee Guida italiane 2013⁷ – Rinite
- GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2012⁸
- BTS (*British Thoracic Society*)/SIGN 2012⁹ – Asma
- SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) 2011¹⁰
- AAD (*American Academy of Dermatology*) 2014¹¹ - Eczema atopico.

Tenendo conto della qualità metodologica sono stati analizzati i risultati delle metanalisi e degli studi primari non inclusi nelle revisioni sistematiche perché successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica.

I quesiti analizzati sono stati:

Quesito 3. Nei bambini a rischio si deve fare la prevenzione con formule pHF vs alimento per lattanti (formula) per prevenire la malattia allergica?

Quesito 4. Nei bambini a rischio si deve fare la prevenzione con latti eHF vs alimento per lattanti (formula) per prevenire la malattia allergica?

Precedenti raccomandazioni

Per quanto riguarda le allergie alimentari, sia le linee guida NIAID 2010 sia quelle EAACI 2013 raccomandano le formule di idrolisati nei bambini a rischio in sostituzione del latte formulato (Forza della raccomandazione B).

Nelle NIAID 2010 è specificato che il costo e la disponibilità devono essere considerati come fattori proibitivi.

Le linee guida per l'asma BTS/SIGN e GINA 2012 non raccomandano le formule idrolisate tra le misure preventive, riportando un effetto protettivo del solo allattamento materno.

Le linee guida ARIA 2013 per la rinite non hanno raccomandazioni relative alla prevenzione.

Per la dermatite atopica, le SIGN 2011, pur citando le limitate evidenze a favore dell'effetto protettivo delle eHF rispetto alle CMF, non ne riportano alcuna raccomandazione specifica, mentre sconsigliano espressamente di preferire le eHF al latte materno. Anche le linee guida dell'AAD 2014 considerano le evidenze scientifiche insufficienti per raccomandare specifici interventi preventivi, dietetici o di altro tipo, per la prevenzione primaria della DA.

Risultati

I risultati sono riportati per le singole patologie allergiche.

Per questi quesiti sono state incluse 3 revisioni sistematiche (RS)¹²⁻¹⁴ pubblicate dal 2009 al 2014.

Due revisioni sistematiche con metanalisi^{12,13} valutano l'effetto preventivo sulle patologie allergiche, nel loro insieme e singolarmente. Una revisione sistematica,¹⁴ senza metanalisi, valuta solo l'effetto preventivo sulle AA, includendo sia risultati di studi primari, sia risultati di RS precedenti al 2009 (van Odijk 2003, Hays 2005).

In più è stata considerata la revisione delle evidenze scientifiche dell'*US Food and Drug Administration* (FDA) del 2012 per l'indicazione qualificata sulla salute (*qualified health claim*) sul ruolo del *Whey-protein Partially Hydrolyzed Formula* (W-pHF) nel ridurre il rischio di dermatite atopica.¹⁵

Quasi tutti gli studi d'intervento con formule parzialmente idrolisate ed estesamente idrolisate sono di bassa qualità metodologica, relativamente a uno o più dei seguenti fattori: non corretta randomizzazione, bassa numerosità campionaria, perdita al follow-up >20%, esiti surrogati o non clinicamente rilevanti (es. sensibilizzazione, dermatite atopica), diagnosi di AA non confermate con TPO.

I pochissimi studi randomizzati, con esito clinicamente rilevante (diagnosi di AA confermata con TPO) e condotti su *bambini a rischio*, hanno dato risultati contrastanti.

Contrastanti sono anche i dati riportati nelle revisioni sistematiche.^{6,7}

In ogni caso, le attuali evidenze non dimostrano alcun effetto preventivo sullo sviluppo di allergie alimentari nei bambini che assumono formule pHF.^{8,11,12}

Un solo studio ha dimostrato un minor rischio di sviluppare, specificamente, allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), ma è stato condotto solo su 67 bambini.

Per quanto riguarda le altre patologie allergiche, la valutazione dell'incidenza complessiva non ha dimostrato alcun effetto preventivo, né nella prima infanzia, né nelle età successive.

Nello specifico, alcune metanalisi dimostrano che non c'è effetto preventivo sull'incidenza di dermatite atopica né nella prima infanzia, né nelle età successive.¹² In altre¹³ è riportata una certa efficacia preventiva, ma l'imprecisione delle stime inducono a considerarne con cautela i risultati. NNT 0-5/6 anni:

Number Needed to Treat = 17 [9-119] (occorre trattare mediamente 17 bambini, da 9 a 119, affinché in uno solo ci sia un'efficace prevenzione della DA).

Pochi studi sono stati condotti su rinite e asma che non hanno dimostrato, in media, un effetto preventivo.

Il confronto tra formule parzialmente e quelle estesamente idrolisate, sia rispetto alla prevenzione delle AA *in toto* sia della APLV, è apparentemente a favore delle seconde, ma il valore del NNT, per le eHF, è pari a 14 (per le AA *in toto*) e 25 (per l'APLV): ciò rende il risultato molto impreciso e difficilmente trasferibile nella pratica.

Per completezza riportiamo che tutti gli studi negano un effetto preventivo dei lattini di soia.^{14,16}

Sicurezza

Ben documentati sono il maggior costo delle formule alternative, circa il doppio di quelle CMF, e la minore palatabilità.^{9,10,17,18}

In una metanalisi Osborn include 2 studi, su 46 bambini pretermine, nei quali si valuta l'incremento ponderale in rapporto all'uso degli idrolisati. Non sono dimostrati effetti negativi sulla crescita, né per le pHF (Szajewska 2001 e Picaud 2001), né per le eHF (Szajewska 2001). Al contrario, nell'analisi 13.6, comprendente 2 studi svolti con «metodologia adeguata» (Maggio 2005 e Szajewska 2001), la differenza dei parametri auxologici è statisticamente significativa: -2,43 g/kg/die [IC 95% da -4,53 a -0,34].

Valutazione complessiva

Le raccomandazioni sulla prevenzione primaria delle allergie non possono prescindere dalla valutazione della qualità metodologica degli studi e dalla rilevanza clinica degli esiti, sulla quale incidono anche alcuni criteri specifici. Per esempio, la diagnosi di AA necessita di conferma con TPO, tranne in caso di reazione anafilattica; studi con diagnosi "*self-reported*", o basate su sintomi di allergia e/o che hanno come esito la sensibilizzazione e non l'allergia, hanno una minore validità, anche se spesso sono inclusi nelle revisioni sistematiche e su di essi si basano le raccomandazioni di alcune linee guida (LG).

Infine, le conclusioni tratte dalle evidenze scientifiche devono essere integrate dall'analisi costo-efficacia, tenendo conto dei seguenti fattori:

- a. efficacia assoluta degli interventi preventivi;
- b. guadagno di salute atteso (esito clinicamente rilevante, grandezza dell'effetto, *Number Needed to Treat*);
- c. applicabilità;
- d. confronto con interventi alternativi, tra cui anche il *doing nothing*;
- e. utilizzo delle risorse;
- f. costi monetari;
- g. compliance, preferenze, WTP (*Willingness To Pay*), valori dei pazienti.

Per quanto riguarda la dermatite atopica, essa non è riconducibile ad allergie alimentari, se non in una piccola percentuale di casi: per questo motivo le LG *Evidence-Based Medicine* (EBM) non raccomandano formule idrolisate, né in terapia né in prevenzione.

L'uso delle pHF nella prevenzione della DA, inoltre, è stato oggetto di una "*qualified health claim*", raccomandazione motivata dall'analisi delle evidenze scientifiche dell'US Food and Drug Administration (FDA).¹⁵ L'Agenzia conclude che le evidenze a supporto di un effetto preventivo delle pHF sullo sviluppo di DA da 0 a 3 anni sono molto limitate. Chiede, inoltre, che sia pubblicato un *warning statement* per spiegare ai consumatori che le pHF non sono ipoallergeniche e non devono essere somministrate a bambini affetti da APLV, per il rischio di reazioni avverse anche gravi. Il *warning statement* è ritenuto necessario perché la correlazione tra l'uso delle pHF e un minor rischio di sviluppare allergie può indurre, erroneamente, a considerare questi alimenti adatti ai bambini allergici.

Anche le più recenti LG^{8,9,10} su rinite e asma non includono l'uso degli idrolisati tra le misure preventive, limitandosi a raccomandare solo l'allattamento al seno. La valutazione di efficacia e sicurezza di questi interventi preventivi, che, da sottolineare, in quanto tali si effettuano su bambini sani, non ne giustifica quindi la raccomandazione.

Raccomandazione: in conclusione l'attenta analisi delle evidenze e la valutazione costi/benefici non consentono, attualmente, di individuare una sicura efficacia preventiva delle formule parzialmente ed estesamente idrolisate sulle malattie allergiche e quindi di definire specifiche raccomandazioni per i pazienti a rischio.

Appendice

Analisi delle evidenze scientifiche

Effetto preventivo complessivo sulle allergie

Nella metanalisi di Osborn 2009¹² sono inclusi 7 studi, per un totale di 2.558 bambini. Il RR a favore del trattamento è 0,79 [0,66-0,94] con un NNT = 12 (8-20): occorre trattare circa 12 bambini, da 8 a 20, affinché in uno solo ci sia un'efficace prevenzione delle allergie.

La metanalisi di Szajewska¹³ riporta i dati del RR per incidenza e prevalenza nei bambini che hanno assunto pHF, includendo 3 studi su un totale di 1.281 pazienti (Vandenplas 1995, Chan 2003, GINI 2008¹⁹) e stratificando i risultati per fasce d'età (0-12 mesi, 0-36 mesi, 0-5/6 anni).

In base alle analisi ITT (*Intention To Treat*), non ci sono differenze statisticamente significative (SS) nell'incidenza di allergie tra chi assume pHF e chi assume CMF.

Effetto preventivo sulle allergie alimentari

La metanalisi di Osborn analizza un solo studio sull'effetto degli idrolisati nel bambino a rischio, condotto su 141 pazienti, nel quale non sono riportati aumentati rischi di sviluppare AA nei bambini trattati rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda specificamente l'APLV, un solo studio condotto su 67 bambini a rischio evidenzia un effetto preventivo (RR= 0,36 [0,15-0,89] NNT= 4 [2-16]). Nella revisione sistematica di De Silva¹⁴ sono riportati 2 studi a sfavore dell'intervento. A favore dell'intervento preventivo con pHF sono citate 2 revisioni (Osborn e Szajewska) e 4 studi, alcuni già inclusi nelle revisioni sistematiche (GINI 2008, vandenplas 1992, Chirico 1997, D'Agata 1996).

Per quanto riguarda l'efficacia preventiva delle eHF, sono riportate 2 revisioni sistematiche (van Odijk 2003, Hays 2005) e 2 studi a favore, (Halcken 1993 e 2000, Oldaeus 1997) e uno studio a sfavore (Mallet 1992). Le revisioni di van Odijk e Hays risultano non aggiornate nella bibliografia e includono studi esclusi dalle revisioni successive per *bias* di vario tipo (studi non randomizzati, eccessiva perdita al follow-up, esiti surrogati, confronti con formule di soia, ecc.).

Effetto preventivo su rinite e asma

Solo la revisione sistematica di Osborn valuta l'effetto su questi esiti, includendo 6 studi su 1.268 bambini per l'asma e 4 studi su 334 bambini per la rinite.

Risultati, stratificati per età:

Asma **Età prescolare** NSS (differenza Non Statisticamente Significativa); **Età scolare** NSS

Rinite **Età prescolare** NSS; **Età scolare** NSS.

Effetto preventivo sulla dermatite atopica

La metanalisi di Osborn riporta 5 studi a favore e 3 a sfavore dell'intervento preventivo, con numerosità totale di 2.558, di cui 1.928 inclusi nello studio GINI 2003.

Risultati, stratificati per età:

Età prescolare NSS

Età scolare (incidenza) NSS

Età scolare (prevalenza) NSS

Nella metanalisi di Szajewska sono inclusi solo 3 studi a favore su 1.281 bambini, di cui 1.113 dello studio GINI 2008.¹⁹

Risultati delle analisi ITT, stratificate per età:

0-12 mesi RR = 0,58 [0,32-1,04] NNT = 22 (12-99)

0-36 mesi RR = 0,71 [0,58, 0,88] NNT = 13 (8-33)

0-5, 6 anni RR = 0,80 [0,67-0,97] NNT = 17 (9-119)

I risultati riportati devono essere valutati in base alla validità metodologica degli studi.

Quelli inclusi nelle revisioni e nelle metanalisi hanno avuto lo scopo di definirne non solo l'efficacia preventiva e la sicurezza, ma anche la valutazione comparativa tra i diversi tipi di formula, tra bambino a rischio e non a rischio, nonché la durata della supplementazione.

Quasi tutti gli studi d'intervento con formule parzialmente idrolisate e formule estesamente idrolisate sono di bassa qualità metodologica, relativamente a uno o più dei seguenti fattori: non corretta randomizzazione, bassa numerosità campionaria, perdita al follow-up >20%, esiti surrogati o non clinicamente rilevanti (es. sensibilizzazione, dermatite atopica), diagnosi non confermate con *gold standard* (per es. TPO per le AA). Nello studio MACS,¹⁸ incluso nella revisione di De Silva solo per la valutazione di efficacia del latte di soia, i risultati erano tutti a sfavore di un effetto preventivo degli idrolisati, ma i casi di patologia atopica erano rilevati con interviste telefoniche e non direttamente confermati dagli autori. Per quanto riguarda il confronto tra pHF/eHF e CMF i pochissimi studi randomizzati, con esito clinicamente rilevante (diagnosi di AA confermata con TPO) e condotti su bambini a rischio, hanno dato risultati contrastanti.

Contrastanti sono, inoltre, i risultati di due delle 3

revisioni sistematiche incluse,^{12,14} nonostante siano state condotte con criteri metodologicamente corretti (punteggio AMSTAR = 9/11); alcuni studi inclusi tra quelli "a favore" dell'effetto preventivo, in realtà:

- riportano risultati clinicamente irrilevanti (Chirico 1997: solo immunogenicità e allergenicità);
- o non pertinenti (Halcken 1993, 2000: confronto di efficacia e sicurezza tra pHF e eHF);
- o non riportano differenze statisticamente significative tra i gruppi che assumono idrolisati e gruppo controllo (GINI 2003, Oldaeus 1997).

Uno studio ha dimostrato un minor rischio di sviluppare, specificamente, allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), NNT = 4, ma è stato condotto solo su 67 bambini (Vandenplas 1992).

Per quanto riguarda le altre patologie allergiche, la valutazione dell'incidenza delle patologie allergiche in toto non ha dimostrato alcun effetto preventivo, né nella prima infanzia, né nelle età successive. Nello specifico, i risultati degli studi hanno stime molto imprecise, con ampi intervalli di confidenza, per poter dimostrare un effetto preventivo sull'incidenza di dermatite atopica, sia nella prima infanzia [NNT = 27 (15-135)], sia nelle età successive [NNT = 23 (11-150)].

Pochi studi sono stati condotti su rinite e asma e non hanno dimostrato, in media, un effetto preventivo, ma l'esigua numerosità campionaria e l'imprecisione delle stime inducono a considerarne con cautela i risultati.

Per quanto riguarda gli studi più recenti, non inclusi nelle revisioni analizzate, i risultati del follow-up a 7 e 10 anni dello studio GINI,²⁰ pubblicati nel 2013, derivano da diagnosi *self-reported* rilevate con questionario e sono gravati, come quelli pubblicati nel 2003, nel 2007 e nel 2008, da una perdita al follow-up molto superiore al 20% (35,5%): la loro valutazione deve quindi tener conto di questi limiti metodologici. In base all'analisi ITT, le incidenze cumulative sono significativamente ridotte solo nel gruppo che assume eHF-C, ma l'effetto è essenzialmente dovuto all'incidenza della DA e il NNT = 11 (7-31). Le differenze relative alla prevalenza delle manifestazioni allergiche non sono, invece, statisticamente significative.

Gli errori metodologici degli studi con più alta numerosità campionaria hanno indotto, nella comunità scientifica, una vivace discussione sulla validità dei risultati.^{21,22}

Alimenti funzionali

Introduzione

Gli acidi grassi sono gli ingredienti costitutivi di quasi tutti i lipidi complessi e dei grassi vegetali e animali. L'assenza o la presenza di doppi legami permette di distinguere gli acidi grassi in saturi e insaturi (mono e polinsaturi). I saturi e i monoinsaturi sono deputati a fini prevalentemente energetici, mentre i polinsaturi (PUFA, *poly-unsaturated fatty acids*) e i polinsaturi derivati a lunga catena, con 20 o più atomi di carbonio (LCPUFA o LCP), svolgono funzioni strutturali e metaboliche. Di particolare valenza biologica risultano i PUFA α -linolenico (ALA, C18:3 ω -3) e linoleico (LA, C18:2 ω -6), definiti *essenziali* in quanto il nostro organismo non è in grado di sintetizzarli e deve pertanto introdurli preformati con gli alimenti.

L'aumento della prevalenza di malattia atopica nei Paesi industrializzati negli ultimi decenni è stata messa in relazione ai cambiamenti delle abitudini nutrizionali e, in particolare, al consumo di grassi. Secondo tale ipotesi l'aumentata assunzione di acido linoleico, con il conseguente aumento della sintesi di acido arachidonico, porterebbe a una maggiore formazione di PGE₂, di cui l'acido arachidonico è precursore. Le PGE₂, potenti attivatori dei linfociti Th₂, porterebbero a una riduzione dei livelli IFN γ e a un aumento dell'IL-4 in grado di stimolare una risposta dei linfociti B con produzione di IgE e predisposizione a uno stato di sensibilizzazione allergica. Data la comune e competitiva via enzimatica, un aumento dell'assunzione di ω -3 nella dieta è stato associato a una diminuzione degli effetti pro-infiammatori dell'AA a più livelli: riduzione della produzione di eicosanoidi e della risposta Th₂.

Nota metodologica

La strategia di ricerca è riportata nella relativa sezione. La valutazione delle evidenze scientifiche è esplicitata nel testo.

La popolazione oggetto degli interventi preventivi sono le donne in gravidanza e in allattamento madri di bambini con un consanguineo di 1° grado affetto da atopica, bambini a rischio di allergia, secondo la definizione riportata, che assumono supplementazioni di alimenti funzionali.

Gli esiti presi in considerazione, gli ultimi aggiornamenti di linee guida *evidence-based*, nonché la ricerca e la valutazione delle evidenze scientifiche sono descritti in appendice.

Tabella 1. Revisioni Sistematiche. Popolazione: bambini a rischio di atopìa. Confronto: CMF

Revisione sistematica (RS)	Outcome	Intervento (HA – eHF)	Studi a favore* <i>Gli studi in evidenza sono erroneamente riportati nella RS come studi a favore</i>
Osborn Cochrane 2006/09 (Metanalisi n° 6)	Allergie <i>in toto</i>	“idrolisati”	De Seta 1994 Marini 1996 GINI 2003 Vandenplas 1992 Larn 1992 Willems 1993 Totale
	Allergie alimentari		
	APLV		Vandenplas 1992
	Asma		Età prescolare - De Seta 1994 Marini 1996 Oldaeus 1997 Tsai 1991 Totale
			Età scolare - Incidenza Marini 1996 Totale
	Rinite		Età prescolare - Marini 1996 Tsai 1991 Totale
			Età scolare Incidenza - Marini 1996 Totale
	Dermatite atopica		Età prescolare - Chirico 1997 <i>(solo immunogenicità e allergenicità)</i> Mallet 1992 Marini 1996 Tsai 1991 GINI 2003 Totale
			Età scolare Incidenza - Marini 1996 GINI 2003 Totale
Szajewska 2010 (Metanalisi 1.2)	Allergie <i>in toto</i> Analisi ITT	HA	Età scolare Preval. - GINI 2003
			0-12 mesi - Vandenplas 1995 GINI 2008 <i>(i risultati sono dovuti essenzialmente a DA)</i> Totale
			0-36 mesi - Vandenplas 1995 Chan 2003 GINI 2008 Totale
Szajewska 2010 (Metanalisi 1.5)	DA Analisi ITT (incidenza cumulativa)		0-5,6 anni - Vandenplas 1995 GINI 2008 <i>(i risultati sono dovuti essenzialmente a DA)</i> Totale
			0-12 mesi - Vandenplas 1995 Chan 2003 GINI 2008 (analisi ITT) Totale
			0-36 mesi - Vandenplas 1995 Chan 2003 GINI 2008 Totale
De Silva 2014	Allergie alimentari	eHF	1- 5,6 anni - Vandenplas 1995 GINI 2008 Totale
			Van Odijk 2003 RS Kays 2005 - RS <i>Includono studi esclusi dalla RS di Osborn per bias di vario tipo (non randomizzati, eccessiva perdita al follow-up, formule di soia, ecc)</i> Halken 1993 e 2000 <i>(confronto tra idrolisati)</i> Oldaeus 1997 <i>(a sfavore nella RS Cochrane di Osborn)</i>
			Osborn 2006 - RS (Oldaeus 1997) Szajewska 2010 GINI 2008 <i>(effetto solo sulla DA, non sulle AA)</i> Vandenplas 1992 Chirico 1997 <i>(solo immunogenicità e allergenicità)</i> D'Agata 1996

Studi a sfavore	Numerosità (n° trattati/controlli)	Metanalisi	Risultato (RR – IC 95%)
Oldaeus 1997	1.465/463	Sì	0,79 [0,66-0,94] NNT = 12 (8-20) P < 0,000 I ² = 20%
	1.756/758		
Oldaeus 1997	95/46	Sì	1,82 [0,64- 5,16] NS
	32/35	Sì	0,36 [0,15-0,89] NNT = 4 P = 0,01
	23/39 42/40 95/46 15/18 175/143	Sì	0,57 [0,31-1,04] NS
	40/38	Sì	0,38 [0,08-1,84] NS
Età scolare preval. GINI 2003	661/211	Sì	1,06 [0,70-1,61] NS
Oldaeus 1997		Sì	0,52 [0,14-1,85] NS
	152/104	Sì	0,48 [0,04-5,03] NS
	40/38	Sì	0,84 [0,68-1,04] NS
De Seta 1994 Larn 1992 Oldaeus 1997	1.465/463 1.792/766	Sì	0,83 [0,63- 1,10] NS
	661/211 701/249	Sì	0,66 [0,43-1,02] NS
	611/211	Sì	0,62 [0,33-1,18] NS
	28/30 557/556 585/586	Sì	0,71 [0,60-0,85] NS
	28/30 53/57 557/556 638/643	Sì	0,69 [0,42-1,14] NS
	28/30 557/556 585/586	Sì	0,58 [0,32-1,04] NNT = 22 (12-99) P = 0,01 I ² = 51%
	53/57 28/30 557/556 638/643	Sì	0,71 [0,58-0,88] NNT = 13 (8-33) P = 0,00 I ² = 0%
	28/30 557/556 585/586	Sì	0,80 [0,67- 0,97] NNT = 17 (9-119) P = 0,02 I ² = 0%
Mallet 1992		No	
Mallet 1992 De Seta 1994		No	

Risultati

Quesito 5. Nei bambini a rischio si deve fare la prevenzione con alimenti funzionali vs nessun intervento per prevenire la malattia allergica?

I risultati sono riportati per le singole patologie allergiche.

Precedenti raccomandazioni

Le linee guida NIAID 2010 ed EAACI 2013 (allergie alimentari), le BTS/SIGN e GINA 2012 (asma), le ARIA 2013 (rinite) e le SIGN 2011 (dermatite atopica) non raccomandano la supplementazione di ω -3 tra le misure preventive per l'inconsistenza dei risultati degli studi condotti.

Analisi delle evidenze scientifiche

Per questo quesito è stata inclusa una revisione sistemica (RS)¹⁴ pubblicata nel 2014 e 3 studi successivi alla data di chiusura della ricerca bibliografica della RS.²³⁻²⁵

La RS di De Silva include quella di Anandan del 2009²⁶ e riporta dati contrastanti, risultando, per gli ω -3 come per gli ω -6, sia un'efficacia preventiva, sia un aumento del rischio di sviluppare asma, rinite e dermatite atopica.

Le conclusioni, in ogni caso, sono che non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva degli acidi grassi polinsaturi sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle altre patologie atopiche, né se somministrati al bambino, né se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento.^{14,23,24}

Gli studi della Palmer²⁵ e di D'Vaz²³ sono trial controllati randomizzati che valutano l'efficacia preventiva della somministrazione di olio di pesce, rispettivamente nella donna in gravidanza (dalla 21^a settimana al parto) e nei bambini a rischio. Sono gravati da alcuni importanti errori metodologici (diagnosi non confermate con test *gold standard*, durata del follow-up limitata ai primi 12 mesi di vita, perdita al follow-up >20% per D'Vaz). I risultati, considerandone gli inevitabili limiti di validità, non evidenziano differenze statisticamente significative rispetto ai controlli.

Anche l'assunzione di vitamine e minerali (Vit. A, E, C, Mg, Zn, Ca, P, con esclusione ai fini di questo capitolo dei dati sulla vitamina D trattata in apposita sezione) è stata oggetto di numerosi studi, ma questi sono spesso gravati da debolezze metodologiche, a cominciare dalla difficoltà di una corretta quantificazione delle assunzioni giornaliere dei diversi alimenti.

È difficile, quindi, valutare anche l'eventuale relazione con lo sviluppo di patologie allergiche. I risultati degli studi sono, anche per questi ali-

menti, contrastanti.

Lo studio della West²⁷ valuta l'effetto della somministrazione di antiossidanti (β -carotene, vitamina C, vitamina E, rame e zinco) sullo sviluppo di patologie allergiche nel bambino. I risultati dimostrerebbero un effetto protettivo della vitamina C sull'incidenza di *wheezing* e un effetto preventivo dell'apporto di rame sullo sviluppo di varie patologie allergiche.

Tuttavia non è possibile recepire questi risultati perché anche questo studio è gravato da importanti errori metodologici.

Raccomandazione: non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva della supplementazione di acidi grassi polinsaturi della serie ω -3 e di vitamine e minerali sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle altre malattie allergiche, né se somministrati al bambino, né se somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento.

Box 1: Acidi grassi essenziali

Gli acidi grassi essenziali costituiscono i precursori degli LCP, la cui sintesi avviene grazie a reazioni enzimatiche sequenziali di allungamento della catena (elongasi) e di desaturazione (desaturasi). Gli enzimi coinvolti nelle reazioni di allungamento e desaturazione di questi acidi grassi sono comuni alle due vie (serie ω -3 e serie ω -6) biosintetiche e presentano un meccanismo di "competizione per il substrato" (Figura 1). Dall'acido α -linolenico derivano l'acido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 ω -3) e l'acido docosaesaenoico (DHA, C22:6 ω -3), mentre dall'acido linoleico proviene l'acido arachidonico, di seguito definito AA, (AA, C20:4 ω -6). L'acido eicosapentaenoico (ω -3), l'acido docosaesaenoico (ω -3) e l'acido arachidonico (ω -6) rivestono particolare valenza biologica in quanto componenti fondamentali delle membrane cellulari (soprattutto a livello di cervello e retina), ma sono precursori degli *eicosanoidi*, composti costituiti da 20 atomi di carbonio (dal greco *éikosí*), altamente bioattivi, che fungono da mediatori intercellulari e/o ormoni ad azione locale e di controllo. L'AA ne è il precursore predominante, presente in alte concentrazioni in tutti i fosfolipidi di membrana. L'AA può essere ossidato da tre differenti sistemi enzimatici: ciclossigenasi (con formazione di prostaglandine e trombossani), lipossigenasi (con produzione di leucotrieni) e citocromo P450 monossigenasi (formazione di 19- e 20-HETE). Le attività biologiche degli eicosanoidi sono differenti: per esempio la prostaglandina E2 (PGE2) influisce su vasi sanguigni, vie aeree, stomaco, reni, funzione di neutrofilii, linfociti e recettori del dolore. Anche gli ω -3 possono essere utilizzati per la sintesi di eicosanoidi, che però hanno caratteristiche opposte a quelle derivate dall'AA: determinano il rilassamento della muscolatura liscia e la vasodilatazione (prostacicline). Per questo motivo il meccanismo di competizione per il substrato assume un significato molto particolare: gli acidi grassi ω -6, infatti, sono molto più abbondanti in natura e nelle diete "occidentali", ma la catena enzimatica di elaborazione favorisce gli ω -3 quando presenti.

Gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena, benché più noti per i possibili effetti a livello del sistema nervoso centrale in quanto componenti di membrane cellulari, sono stati associati a una modulazione della risposta immune, essendo precursori degli eicosanoidi.²⁸ L'effetto "antinfiammatorio" dell'EPA e del DHA (presenti nel pesce e, in particolare, nei suoi oli) si basa su un meccanismo competitivo: a livello di membrana questi LCPUFA della serie ω -3 si sostituiscono all'AA (da cui derivano eicosanoidi ad alto potere infiammatorio) dando origine a eicosanoidi ad attività flogogena decisamente blanda. L'assunzione di olio di pesce avrebbe, pertanto, un potenziale effetto antinfiammatorio. Di contro, l'incrementato consumo di oli vegetali ricchi di acidi grassi polinsaturi ω -6 costituisce uno dei principali fattori dietetici imputati nell'epidemia allergica.²⁹⁻³¹

Figura 1. Biosintesi degli acidi grassi polinsaturi a lunga catena.

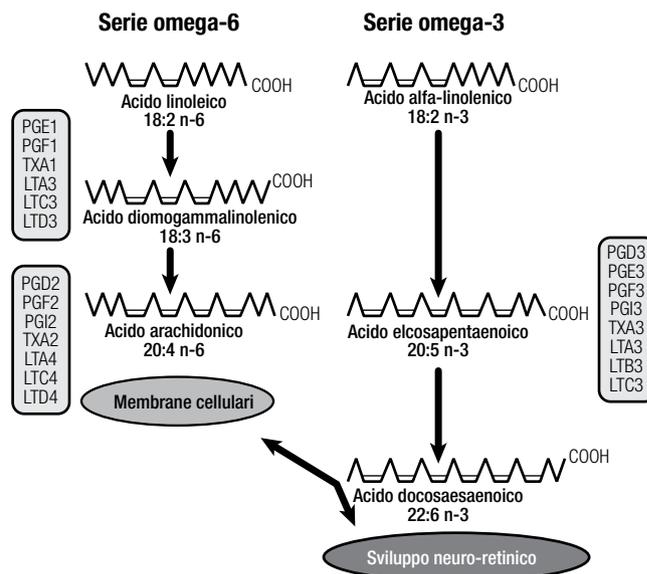
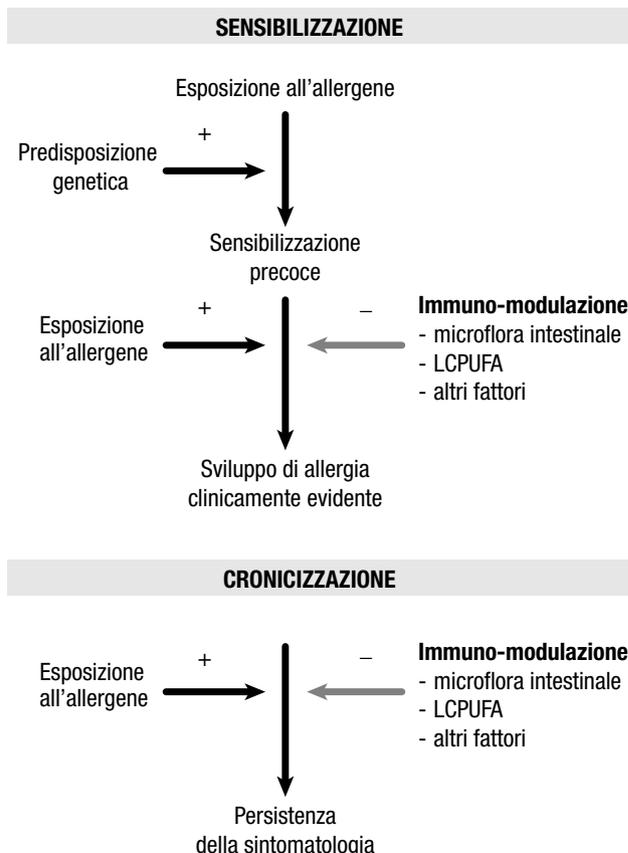


Figura 2. Fattori nutrizionali in grado di modulare la fase di sensibilizzazione e il grado di infiammazione delle allergie.



Bibliografia

1. Muraro A, Dreborg S, Halken S et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:103-11.
2. Oldæus G, Björkstén B, Einarsson R et al. Antigenicity and allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:156-64.
3. Bindels JG, Boerma JA. Hydrolysed cow's milk formulae. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:189-90.
4. Aas K. What makes an allergen an allergen. *Allergy* 1978;33:3-14.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
6. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
7. Progetto ARIA - Rinite Allergica e suo impatto sull'Asma; www.progetto-aria.it.
8. Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines and Resources; www.respiratoryguidelines.ca.
9. British Guidelines on the Management of Asthma - SIGN; sign.ac.uk.
10. Management of atopic eczema in primary care - SIGN; sign.ac.uk.
11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338-51.
12. Osborn DA, Sinn JKH. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003664.
13. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 2010;26:423-37.
14. De Silva D, Geromi M, Halken S et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.
15. Chung CS, Yamini S, Trumbo PR. FDA's health claim review: whey-protein partially hydrolyzed infant formula and atopic dermatitis. *Pediatrics* 2012;130:e408-14.
16. Osborn DA, Sinn JKH. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003741.
17. Kuo HC, Liu CA, Ou CY et al. Partial Protein-Hydrolyzed Infant Formula Decreased Food Sensitization but Not Allergic Diseases in a Prospective Birth Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:310-7.
18. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:360-5.
19. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442-7.
20. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B et al. The German Infant Nutritional Intervention (GINI) study and formulation issues. Reply. *German Infant Nutritional Intervention Study Group. J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3):770-1.
21. Allen KJ, Lowe AJ, Dharmage SC. The role of hydrolysates for atopy prevention – con. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:724-6.
22. Allen KJ, Lowe AJ, Dharmage SC. The role of hydrolysates for atopy prevention – pro. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:724-6.
23. D'Vaz N, Meldrum SJ, Dunstan JA et al. Postnatal Fish Oil Supplementation in High-Risk Infants to Prevent Allergy: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2012;130: 674-82.
24. Saadeh D, Salameh P, Baldi I, Raheison C. Diet and Allergic Diseases among Population Aged 0 to 18 Years: Myth or Reality? *Nutrients* 2013;5:3399-423.
25. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e184.
26. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2009;64:840-48.
27. West CE, Dunstan J. Associations between Maternal Antioxidant Intakes in Pregnancy and Infant Allergic Outcomes. *Nutrients* 2012;4:1747-58.
28. Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants. *J Nutr* 2008;138: 1807S-1812S.
29. Bolte G, Winkler G, Hölscher B et al. Margarine consumption, asthma, and allergy in young adults: results of the German National Health Survey 1998. *Ann Epidemiol* 2005;15:207-13.
30. Sausenthaler S, Kompauer I, Borte M and LISA Study Group. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:85-93.
31. Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B, Heinrich J. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* 2004;23:575-82.

Introduzione precoce in comunità

Quesito 6. L'introduzione precoce (sotto i 24 mesi di età) in comunità deve essere raccomandata o sconsigliata per la prevenzione delle malattie allergiche?

Introduzione

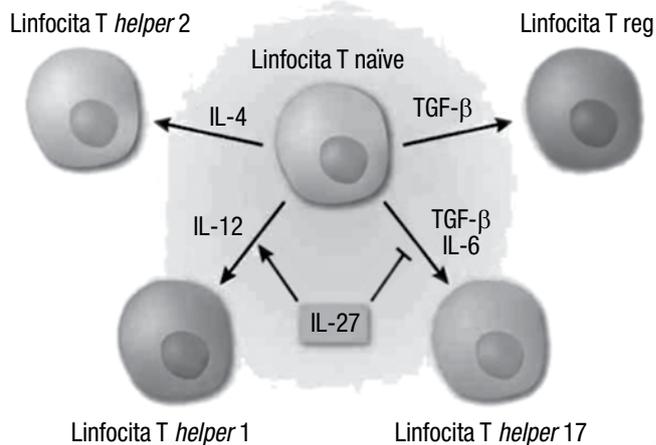
L'ipotesi igienistica

Alla fine degli anni '80 del secolo scorso, per spiegare l'incremento della prevalenza di malattie allergiche osservata in molteplici studi epidemiologici, venne formulata la cosiddetta ipotesi igienistica, che ipotizzava un'associazione causale tra ridotta frequenza di infezioni, legata alle migliori condizioni igieniche, all'uso di antibiotici e al largo impiego delle vaccinazioni e l'aumento di patologie allergiche. Un primo importante lavoro a sostegno di questa ipotesi venne prodotto da David Strachan nel 1989 che osservò, in un'ampia coorte britannica, una relazione inversa tra numero di fratelli, ordine di genitura e febbre da fieno.¹ Fu suggerito che i meccanismi immunitari del bambino che conduce uno stile di vita "occidentale" fossero indirizzati soprattutto verso una risposta di tipo allergico, in quanto non più impegnati nella difesa nei confronti di agenti infettivi, principalmente inducendo la maturazione di una risposta immunologica prevalentemente di tipo T helper 2 (TH2), piuttosto che di tipo TH1. È noto infatti come uno sbilanciamento della risposta linfocitaria T helper ai comuni antigeni ambientali, in soggetti geneticamente predisposti, rivesta un ruolo determinante nella patogenesi delle malattie atopiche.

Box 1: la "classica" dicotomia T_H1/T_H2 e la linea T_H17

La classica dicotomia del paradigma T_H1/T_H2 è oggi stata superata dopo la scoperta di altre linee cellulari. Oggi è noto che esistono i linfociti T helper CD4⁺ esprimenti IL-17 e sono state descritte anche numerose categorie di cellule T regolatorie (Treg), in grado di controllare le risposte T effettrici: mentre le cellule Treg propriamente dette originano direttamente dai precursori timici, le cellule Treg inducibili (iTreg), le cellule Tr1 e le cellule T_H3 si differenziano a partire da precursori periferici delle cellule T helper, attraverso l'azione di citochine diverse, quali TGF-β, IL-2 e acido retinico (Figura 1). I linfociti T_H17 giocano un ruolo a sé nella risposta immunitaria e, affiancando le due linee cellulari "classiche" T_H1 e T_H2, e i Treg, rappresentano non solo una componente fondamentale della risposta immunitaria innata alle infezioni, ma esercitano anche un'azione pro-infiammatoria e di promozione del danno tissutale in varie malattie infiammatorie croniche quali l'asma.² Recenti studi hanno confermato un ruolo di questa linea cellulare nella patogenesi dell'asma nel bambino in età scolare.³

Figura 1. Le linee cellulari T helper e T regolatorie; da Colgan J et al. Nat Immunol 2006;7:899-901, modificata.



Un ruolo rilevante nel determinare il tipo di risposta immunitaria sarebbe da attribuire alle cellule presentanti l'antigene (*Antigen Presenting Cells* o APC) e, in particolare, delle cellule dendritiche che producono citochine come IL-12, che agisce sia sui linfociti T, favorendo la loro differenziazione verso un fenotipo di tipo T_H1, sia sulle cellule NK, stimolando la produzione di IFNγ.⁴ Le APC sono immature alla nascita e hanno scarsa capacità di produrre IFNγ e citochine specifiche della risposta T_H1.⁵ La maturazione delle APC nella prima infanzia riveste, pertanto, una grande importanza per un corretto equilibrio dell'assetto immunitario. I meccanismi che possono influenzare la maturazione delle APC sono molteplici e fra questi un ruolo determinante è stato attribuito all'esposizione ad antigeni batterici.⁶ È stato infatti osservato che i lipopolisaccaridi di superficie (LPS) della parete cellulare sia dei batteri Gram positivi sia dei Gram negativi e il lipoarabinomannano arabinofuranosil terminale, un componente dei micobatteri, sono in grado di indurre la secrezione di IL-12 da parte delle APC e dei linfociti B. Studi effettuati in gruppi di adolescenti cresciuti in un ambiente rurale avrebbero dimostrato in questa popolazione una ridotta incidenza di malattia allergica rispetto al gruppo di controllo, anche dopo la correzione per altri fattori quali l'esposizione passiva al fumo o le dimensioni della famiglia. Tali risultati hanno indotto i ricercatori, in un primo tempo, a ipotizzare che le maggiori concentrazioni di LPS presenti

nell'ambiente rurale potessero rappresentare un fattore protettivo verso lo sviluppo di malattie allergiche.⁷⁻¹¹ Tuttavia successivi studi non confermerebbero quest'ultima osservazione.¹²⁻¹⁴

Altre evidenze portate in un primo momento a favore dell'ipotesi igienistica erano costituite dalla osservazione di una ridotta frequenza di allergie nei bambini che vivono in Paesi a basse condizioni igienico-sanitarie e minore educazione sanitaria (associata, fra l'altro, a un'incrementata incidenza nei soggetti immigrati da tali Paesi nei Paesi occidentali) o in bambini che abbiano contratto la tubercolosi o il morbillo, dalla correlazione inversa fra rischio di sviluppare allergia e livello culturale familiare, vaccinazione contro il morbillo o condizioni che favoriscano le infezioni quali l'elevato numero di fratelli e la precoce età all'ingresso in comunità.¹¹

Stato delle conoscenze

L'ingresso precoce in comunità come fattore di protezione per lo sviluppo di allergie

Per quanto riguarda, in particolare, l'ingresso precoce in comunità, che espone il bambino a maggior rischio di infezioni nei primi anni di vita, alcuni primi studi osservazionali condotti a partire dagli anni '90 riportavano risultati contrastanti.¹⁴⁻²⁰ Fra questi ricordiamo un vasto studio includente oltre 2.000 bambini, condotto da Kramer e collaboratori in Germania: i risultati riportando come la frequenza all'asilo nido fra i 6 e gli 11 mesi e, in misura inferiore, fra i 12 e i 24 mesi, costituirebbe un fattore protettivo per lo sviluppo successivo di asma, rinite allergica e sensibilizzazione cutanea, limitatamente al sottogruppo di bambini unicogeniti.²¹ L'interpretazione di tali risultati è resa, tuttavia, difficoltosa in quanto gli *outcomes* considerati sono variabili da studio a studio, così come le definizioni stesse di *wheezing* (respiro sibilante) e di asma. Ai fini della presente Consensus sono state considerate le definizioni di asma e *wheezing* della *European Respiratory Society*,²² riportate nel Box 2. Pertanto, i risultati degli studi che utilizzano definizioni diverse sono stati valutati criticamente.

Box 2. Definizione di *wheezing* in base alle definizioni della *European Respiratory Society*²², a cura di Diego Peroni e Elena Chiappini

Pattern temporale del respiro sibilante	
<i>Episodico (virale)</i>	Respiro sibilante durante periodi di tempo discreti, spesso in associazione con evidenza clinica di raffreddore virale, in assenza di respiro sibilante nei periodi inter-critici
<i>Multiple-trigger</i>	Respiro sibilante con esacerbazioni nel tempo, ma anche sintomi nei periodi fra un episodio e l'altro
Durata del respiro sibilante	
<i>Transitorio</i>	Sintomi che iniziano prima dei 3 anni e sono scomparsi (retrospettivamente) entro i 6 anni; il respiro sibilante transitorio può essere sia episodico sia <i>multiple-triggered</i>
<i>Persistente</i>	Sintomi che sono persistiti (retrospettivamente) oltre i 6 anni; il respiro sibilante persistente può essere sia episodico sia <i>multiple-triggered</i>
<i>Late-onset</i>	I sintomi iniziano dopo l'età dei 3 anni; può essere sia episodico sia <i>multiple-triggered</i>

Il *wheezing* è un problema comune nel bambino in età prescolare. Studi di popolazione hanno dimostrato che circa un terzo dei bambini ha, nei primi tre anni di vita, almeno un episodio di *wheezing*, arrivando a un 50% di prevalenza entro i sei anni. Il *wheezing* è la principale espressione clinica dell'asma ed è un segno non specifico causato dal passaggio dell'aria attraverso vie aeree ristrette. Il fenomeno è spesso transitorio e si risolve nella maggior parte dei casi precocemente, fra i tre e i sei anni di vita, talvolta più tardivamente, attorno agli 11-13 anni. In un gruppo di soggetti tende invece a persistere nell'età adulta, associandosi a sensibilizzazione allergica e ad asma. Data quindi l'eterogeneità della prognosi, diversi studi di coorte a partire dalla nascita hanno cercato di individuare dei fenotipi all'interno della popolazione di bambini con respiro sibilante, allo scopo di comprendere la diversa fisiopatologia del fenomeno e di conseguenza il più opportuno trattamento. La prima formalizzazione del concetto di fenotipi dell'asma deriva dal noto studio della coorte di Tucson, condotto a metà degli anni '90 e rivisto in epoca più recente da Martinez e Stein, che hanno meglio caratterizzato i tre fenotipi rilevati. Tale studio distingue tre gruppi di bambini con respiro sibilante: i *transient early wheezers*, i *non atopic wheezers* e l'*IgE-associated wheeze/asthma*.

Nonostante l'applicazione di questi pattern di respiro sibilante abbia migliorato la conoscenza della fisiopatologia del fenomeno, rimangono di limitata utilità pratica per il clinico nel momento in cui vede il bambino, in quanto questi modelli possono essere applicati ai singoli soggetti solo retrospettivamente.

L'asma, per definizione, consiste in attacchi ripetuti di ostruzione delle vie aeree e sintomi intermittenti di iperresponsività delle vie aeree in risposta a fattori scatenanti quali l'esercizio fisico, l'esposizione agli allergeni e le infezioni virali. Questa definizione è però più difficile da applicare nei primi anni di vita e in bambini in età prescolare che presentano episodi ricorrenti di tosse associati o meno a respiro sibilante.

La *European Respiratory Society* ha quindi sviluppato una definizione dei fenotipi di asma basata sui pattern temporali del respiro sibilante distinguendo un *episodic (viral) wheezing* e un *multiple trigger wheezing*. Con il termine *episodic (viral) wheeze* ci si riferisce a quel gruppo di bambini che ha un *wheezing* intermittente con intervalli liberi da sintomi tra gli episodi acuti. Questo fenotipo è più comune nei bambini in età prescolare ed è spesso associato a infezioni virali del tratto respiratorio. I bambini con *multiple-trigger wheeze*, invece, presentano frequenti esacerbazioni e manifestano sintomi anche tra gli episodi acuti. Martinez e Godfrey, nel loro manuale, suggeriscono che i fattori scatenanti possano essere il fumo di sigaretta, l'esposizione ad allergeni, la nebbia, il pianto, il riso e l'esercizio fisico.

Come esempio riportiamo i risultati di un articolo metodologicamente rigoroso apparso sul *New Engl J Med* nel 2000.²³ Ball e collaboratori hanno valutato l'incidenza di asma (definita come la presenza di almeno un episodio asmatico diagnosticato da un medico fra i 6 e i 13 anni di età) e la prevalenza di *wheezing* ricorrente (definita dalla presenza di oltre 3 episodi di *wheezing* nell'anno precedente) in relazione al numero di fratelli conviventi e introduzione precoce in comunità in una vasta coorte di 1.035 bambini statunitensi seguiti fin dalla nascita. La presenza di uno o più fratelli maggiori conviventi risultava fattore protettivo nei confronti dello sviluppo successivo di asma (rischio relativo aggiustato [RRa] per ogni fratello

maggiore: 0,8; IC 95%: 0,7-1,0; $p = 0,04$), così come l'introduzione in comunità nei primi sei mesi di vita (RRa: 0,4; IC 95%: 0,2-1,0; $p = 0,04$). I bambini con una maggiore esposizione ad altri bambini, a casa o al nido, avevano una più elevata probabilità di *wheezing* ricorrente all'età di due anni rispetto ai bambini senza fratelli o non introdotti precocemente in comunità (RRa: 1,4; IC 95%: 1,1-1,8; $p = 0,01$), ma avevano probabilità inferiore di asma a 6 anni (RRa: 0,8; IC 95%: 0,6-1,0; $p = 0,03$) e a 13 anni (RRa: 0,3; IC 95%: 0,2-0,5; $p < 0,001$). Gli autori concludevano pertanto che l'introduzione precoce in comunità potesse essere un fattore di protezione per lo sviluppo di asma.²³ Tuttavia, come precedentemente sottolineato, le definizioni di asma e *wheezing* adottate non corrispondono a quelle accettate per la presente Consensus. Tale studio è stato inoltre successivamente criticato per la possibilità che la precoce introduzione in comunità non sia indicatore esclusivamente di una maggiore frequenza di infezioni, ma anche di altri potenziali fattori di rischio per asma.²⁴

Altri autori hanno analizzato i risultati distinguendo i diversi fenotipi di *wheezing*, in accordo con le definizioni della *European Respiratory Society* e condivisi anche dal *panel* della presente Consensus (Box 2). Nello studio di Caudri e collaboratori, ad esempio,²⁵ che ha incluso oltre 2.700 bambini seguiti dai tre mesi agli otto anni di vita, i fattori di rischio significativamente associati a *wheezing* transitorio sono risultati essere: sesso maschile, anamnesi familiare materna e paterna positiva per allergia, giovane età della madre al parto, elevato *body mass index* materno, parto prematuro, fumo della madre in gravidanza, presenza di fratelli maggiori conviventi e frequenza al nido. I fattori di rischio per *wheezing* persistente sono risultati essere invece il sesso maschile, la familiarità per allergie (materna o paterna), allattamento al seno assente o della durata inferiore alle 12 settimane. La frequenza all'asilo nido quindi risultava associata a *wheezing* transitorio, ma non a quello persistente che, con maggiore probabilità, ma non con certezza, potrebbe essere associato ad asma allergico, anche in accordo con i criteri del *modified Asthma Predictive Index* (Box 3).^{22,25} È evidente, pertanto, che l'interpretazione dei risultati deve tener conto degli *outcomes* analizzati (fattori di rischio per *wheezing* transitorio o persistente e non per asma allergico, oggetto della presente Consensus).

Box 3. Fattori di rischio per lo sviluppo di asma (*modified Asthma Predictive Index* o API) nel bambino con respiro sibilante in età pediatrica (da 22, modificato).

≥4 episodi di wheezing nell'ultimo anno associati a	<p>un criterio maggiore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un genitore con asma • Dermatite atopica • Sensibilizzazione ad inalanti <p>oppure due criteri minori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilizzazione ad alimenti • Wheezing al di fuori degli episodi infettivi • Eosinofilia (>4%)
<p>Quando un bambino presenta un indice API positivo ha una probabilità di sviluppare asma tra i 6 e i 13 anni aumentata da 4 a 10 volte. Più del 95% dei bambini con API negativo nei primi 3 anni di vita non sviluppa asma tra i 6 e i 13 anni.</p>	
<p><i>Respiro sibilante (wheezing) nel bambino in età prescolare</i> Rusalek F, Carraro S, Baraldi E - 2009</p>	

Con il passare degli anni l'ipotesi igienistica sembra sempre meno condivisa. L'effetto protettivo nei confronti delle allergie suggerito per alcuni virus respiratori, morbillo, epatite A e tubercolosi è stato smentito da studi ampi e rigorosi.¹¹ Altri studi hanno riportato che la vaccinazione anti-tubercolare, anti-difterite, anti-pertosse e anti-morbillo non hanno alcun effetto protettivo sullo sviluppo di malattie allergiche prima dell'età scolare.¹¹ Di particolare rilevanza appaiono alcuni recenti dati che dimostrano in modo rigoroso come non vi sia alcuna associazione tra prevalenza di infezioni nel bambino, prevalenza di infezioni nei suoi fratelli o uso di antibiotici e sviluppo di allergie dopo i due anni di vita. Fra questi vi è lo studio svedese di Hagerhed-Engman e colleghi, includente oltre 10.000 bambini, i cui risultati dimostrano come la frequenza al nido non sia affatto un fattore protettivo per lo sviluppo di allergia all'età di 6 anni.²⁶

Per quanto riguarda invece la *prevenzione primaria o secondaria dell'allergia alimentare* una recente revisione sistematica condotta da Marrs e collaboratori²⁷ ha individuato un solo studio di elevata qualità che investigava l'associazione fra introduzione precoce in comunità e allergia alimentare.²⁸ In tale studio è, in effetti, riportato che i bambini introdotti in comunità entro i primi 6 mesi di vita presentano un rischio di sensibilizzazione all'uovo, sesamo e noccioline (aOR 0,5; IC 95%: 0,3-0,8) significativamente incrementato rispetto ai bambini che non frequentavano l'asilo nido.²⁸

L'ingresso precoce in comunità come fattore di rischio per lo sviluppo di allergie

Al contrario rispetto all'ipotesi igienistica, alcuni studi avrebbero dimostrato che le infezioni potrebbero invece favorire lo sviluppo di allergie, piuttosto

che ridurne il rischio. È stata, infatti, riportata un'associazione fra infezione virale (principalmente da rhinovirus e virus respiratorio sinciziale o VRS) nella primissima infanzia e rischio successivo di asma,^{29,30} in modo particolare nei soggetti a elevato rischio, sebbene rimanga ancora controverso l'esatto ruolo del VRS.³¹ Le infezioni respiratorie, in particolar modo le infezioni di origine virale, e la frequenza al nido, in quanto fattore di rischio per infezione, potrebbero quindi costituire un fattore di rischio, e non di protezione, per lo sviluppo di un fenotipo atopico. La discussione è ancora aperta su questo punto, in particolare appare ancora da chiarire se l'associazione fra infezioni respiratorie contratte in età precoce e sviluppo di asma allergico in epoche successive sia secondaria al fatto che i bambini predisposti a sviluppare allergia presentano una disregolazione del sistema immunitario e una aumentata suscettibilità alle infezioni.³² È inoltre riportata una possibile associazione fra sviluppo di allergia e impiego di antibiotici o antipiretici, ma, anche in questo caso, si discute se tale associazione possa essere semplicemente un *marker* indiretto di infezione piuttosto che legata a un'azione diretta di tali farmaci.¹¹

Un'indagine trasversale pubblicata da Paunio e collaboratori e condotta su una vasta popolazione finlandese, ha osservato una maggiore associazione tra bambini che hanno contratto il morbillo e sviluppo successivo di malattie allergiche.²⁹ È stato inoltre dimostrato che i neonati che passano la loro prima notte di vita in *nursery* hanno un maggiore rischio di sviluppare allergia rispetto a chi ha dormito solo con la madre.³⁰ In uno studio condotto in Germania da Cramer e collaboratori e includente oltre 3.000 bambini presso gli asili della Germania, la frequenza all'asilo nido è risultata essere l'unico fattore di rischio per lo sviluppo di dermatite atopica entro i due anni, fra gli 11 possibili fattori analizzati (OR: 1,56; IC 95%:1,31-1,86). Gli autori concludono che altri fattori ambientali, al di fuori da quelli inclusi nell'ipotesi igienistica, potrebbero spiegare questo risultato.³¹

Conclusione

Il dibattito sulla fondatezza dell'ipotesi igienistica prosegue e sia i dati in letteratura sia le opinioni degli esperti sono contrastanti. A oggi non vi sono prove che dimostrino con sicurezza che una precoce ammissione del bambino in comunità possa prevenire lo sviluppo di allergie. Al contrario alcuni dati, non conclusivi, suggerirebbero che le infezioni

possano favorire lo sviluppo di allergie nel bambino ad alto rischio. Sono necessari, tuttavia, ulteriori studi per chiarire se questa associazione sia reale o non sia invece indicativa di una maggiore predisposizione alle infezioni nel bambino allergico.

Raccomandazione

Premessa

I dati in letteratura non confermano, a oggi, l'ipotesi igienistica secondo la quale una precoce ammissione in comunità, favorendo le infezioni, proteggerebbe dal successivo sviluppo di allergie.

Raccomandazione: l'introduzione precoce in comunità al fine di prevenire lo sviluppo di allergie non è raccomandata.

Premessa

Alcuni autori hanno ipotizzato che l'inserimento precoce in comunità possa associarsi a un successivo sviluppo di allergie, in quanto infezioni virali contratte nei primi due anni di vita potrebbero determinare modificazioni immunologiche e strutturali dell'albero respiratorio. Tuttavia le evidenze della letteratura non sono univoche, non consentendo pertanto di giungere a conclusioni. Tale associazione potrebbe solamente rispecchiare una maggior predisposizione del bambino allergico a contrarre infezioni.

Raccomandazione: l'introduzione precoce in comunità non può essere attualmente considerato fattore di rischio per lo sviluppo di allergia.

Bibliografia

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
2. Morishima Y. Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:609395.
3. Larsen JM. Children with asthma by school age display aberrant immune responses to pathogenic airway bacteria as infants. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1008-13.
4. Martinez F. Maturation of immune response at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-61.
5. Lee SM. Decreased interleukin-12 (IL-12) from activated cord versus adult peripheral blood mononuclear cells and upregulation of interferon-gamma, natural killer, and lymphokine activated killer activity by IL-12 in cord blood mononuclear cells. *Blood* 1996;88:945-54.
6. Holt PG. Atopic versus infectious disease in childhood. A question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-8.
7. Braun-Fahrlander C. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
8. Douwes J. Lifelong farm exposure may strongly reduce the risk of asthma in adults. *Allergy* 2007;62:1158-65.
9. Downs SH. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy* 2001;31:570-75.
10. Braun-Fahrlander C. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
11. Brooks C. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:70-7.
12. Rask-Andersen A. Asthma increase among farmers: a 12-year follow-up. *Ups J Med Sci* 2011;116:60-71.
13. Vogelzang PJ. Health-based selection for asthma, but not for chronic bronchitis, in pig farmers: an evidence-based hypothesis. *Eur J Respir* 1999;13:187-9.
14. Cooper PJ. Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in school children from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;69:232-9.
15. Alm B. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:468-72.
16. Ponsoy AL. Cross sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch Dis Child* 1998;79:328-33.
17. Backman A. Do infections in infancy affect sensitization to airborne allergens and development of atopic disease? A retrospective study of seven-year-old children. *Allergy* 1984;39:309-15.
18. Celedon JC. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:241-45.
19. Benn CS. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004;328:1223.
20. Pekkanen J. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr* 1999;88:710-14.
21. Kramer U. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450-54.
22. Brand PLP. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Res J* 2008;32:1096-110.
23. Ball MD. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
24. Des Roches A. Letter to the Editor. *N Engl J Med* 2000;343:1967.
25. Caudri D. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1395-405.
26. Hagerhed-Engman L. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006;61:447-53.
27. Marrs T. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:311-20.
28. Koplin JJ. Do factors known to alter infant microbial exposures alter the risk of food allergy and eczema in a population-based infant study? *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:AB231.
29. Paunio M. Measles history and atopic disease: a population based cross-sectional study. *JAMA* 2000;283:343-46.
30. Montgomery SM. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy*. 2000;55:916-22.
31. Cramer C. The hygiene hypothesis does not apply to atopic eczema in childhood. *Chem Immunol Allergy* 2012;96:15-23.
32. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet* 2014;383:1593-604.

Vitamina D

Lo scopo di questo documento è valutare l'opportunità della somministrazione di vitamina D per la prevenzione primaria delle allergie, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili.

I destinatari dei risultati di questa analisi sono i pediatri di libera scelta, le famiglie e, in generale, gli operatori sanitari che si occupano di prevenzione in età pediatrica.

Introduzione

La prevalenza di malattie allergiche nei bambini è influenzata dalla familiarità e varia dal 10% nei bambini che non hanno familiarità, fino al 20-30% per quelli che hanno familiarità.¹

Negli ultimi anni è stato attribuito un possibile ruolo alla vitamina D in base a studi osservazionali e di coorte che hanno evidenziato una correlazione tra assunzione di vitamina D (con gli alimenti o mediante supplementazione) nelle gravide e nei bambini e rischio di *wheezing*, asma o allergia alimentare nelle epoche successive della vita.

Sono inoltre presenti in letteratura alcuni studi epidemiologici che mostrano come l'incidenza delle malattie allergiche aumenti con l'aumentare della latitudine e la conseguente diminuzione dell'esposizione alla luce solare.

Cenni sul metabolismo della vitamina D

L'esposizione solare è la fonte principale della vitamina D: i raggi UVB inducono la produzione a livello della cute del colecalciferolo (vitamina D₃) che viene successivamente idrossilato a 25 idrossivitamina D₃ (25[OH]D), nel fegato. Il paratormone regola poi l'idrossilazione della 25[OH]D nella sua forma biologicamente attiva, la 1,25[OH]2D₃, che avviene nel rene. La forma biologicamente attiva esplica la sua azione mediante il legame con il recettore per la vitamina D e la successiva regolazione dell'espressione genica.

Ulteriori fonti di vitamina D sono gli alimenti (in particolare pesci grassi, latticini) e la supplementazione farmacologica.

Non esiste una definizione condivisa del livello di vitamina D al di sotto del quale si possa parlare di deficienza: mentre per le manifestazioni muscolo-scheletriche viene generalmente condivisa e accettata una soglia di 20 ng/ml, non esiste un accordo su quale sia la soglia per gli altri effetti sulla salute.

In ogni caso numerosi studi dimostrano che i livelli di vitamina D sono insufficienti in ampie porzioni della popolazione infantile e adulta: in Italia recenti studi² hanno dimostrato come il 32% dei bambini di peso normale e il 44% di bambini obesi hanno livelli di vitamina D inferiore a 20 ng/ml.

Negli adolescenti³ valori bassi di vitamina D sono stati rilevati fino al 40% della popolazione studiata.

Stato delle conoscenze

Una recentissima metanalisi⁴ ha valutato la correlazione tra alterazioni dei livelli di vitamina D e una serie di condizioni patologiche e malattie.

Storicamente la vitamina D è stata correlata a malattie muscolo-scheletriche quali rachitismo, osteoporosi e fratture, debolezza muscolare, anche se negli ultimi 15 anni si è accesa una notevole attenzione su altre condizioni quali neoplasie, malattie cardiovascolari, disordini metabolici, malattie infettive, malattie allergiche e autoimmuni.

Il risultato della metanalisi conferma la presenza di una correlazione tra bassi livelli di vitamina D e malattie per le seguenti condizioni: rachitismo e ipertensione nei bambini, vaginosi in gravidanza, artrite reumatoide (livello di attività), neoplasie colonrettali, cadute negli anziani.

Per tutti le altre 70 condizioni valutate non è stata trovata alcuna evidenza conclusiva.

Abbiamo eseguito un'ulteriore ricerca della letteratura sull'argomento utilizzando la strategia di ricerca riportata in appendice.

Sono stati presi in considerazione i seguenti possibili esiti dell'intervento:

- *Dermatite atopica*
- *Rinite allergica*
- *Asma*
- *Allergia alimentare*
- *Allergie (qualsiasi)*

Risultati

I quesiti analizzati sono stati:

Quesito 7. È consigliabile, in gravidanza, la somministrazione di vitamina D al solo scopo di prevenire le malattie allergiche nei nascituri?

Quesito 8. È consigliabile la somministrazione di vitamina D ad alto dosaggio vs dosaggio raccomandato nel primo anno di vita per la prevenzione delle malattie allergiche?

Quesito 9. È consigliabile la somministrazione di vitamina D al dosaggio raccomandato oltre il primo anno di vita per la prevenzione delle malattie allergiche?

Nel 2012 Paul e colleghi⁵ hanno valutato 10 studi osservazionali (comprensivi di 7 coorti neonatali) sulla correlazione tra assunzione materna di vitamina D con gli alimenti o sui livelli sierici di vitamina D e l'asma.

Le conclusioni furono che non esisteva evidenza sufficiente per stabilire una connessione causale; inoltre non vi erano trial clinici randomizzati (RCT) sull'effetto della supplementazione con vitamina D e rischio di asma.

Successivamente sono stati pubblicati altri studi osservazionali, comprensivi di 2 coorti neonatali.^{6,7}

Nel complesso delle 6 coorti neonatali con più di 750 bambini arruolati studiate, una non ha dimostrato alcuna correlazione e le altre 5 hanno trovato una correlazione inversa tra assunzione di vitamina D (con la dieta o supplementazione) o i livelli di vitamina D nel cordone e l'incidenza di asma o *wheezing* all'età di 1-3 anni o di 5 anni. Tutte queste coorti hanno sofferto di una perdita di pazienti compresa tra il 24% e il 52% e sono quindi a rischio di *bias* sostanziali.

Inoltre nella coorte⁶ descritta da Rothers livelli alti di vitamina D, così come livelli bassi, sono associati a un maggiore rischio di sensibilizzazione, ponendo il problema quindi di quali siano i livelli ottimali di vitamina D da raggiungere.

Nel 2013 un lavoro di Goldring, randomizzato e controllato,⁸ ha studiato 113 bambini in cui è stata eseguita una supplementazione prenatale di vitamina D e non ha rilevato alcun effetto su atopia, rischio di dermatite atopica, funzione polmonare, ossido nitrico esalato.

Relativamente all'allergia alimentare, nel 2013,

Peroni e colleghi hanno pubblicato un'esaustiva *review*⁹ che, mediante un'attenta analisi della letteratura, giunge alla conclusione che non sono, al momento, disponibili dati conclusivi sull'opportunità e sugli eventuali dosaggi da utilizzare per la prevenzione di questa condizione.

In particolare, accanto a studi che dimostrano una correlazione inversa tra vitamina D e dermatite atopica,¹⁰ esistono studi che invece rilevano come, ad alti livelli di vitamina D nel cordone ombelicale, corrisponda un più alto rischio di sensibilizzazione allergica e allergia alimentare.¹¹

Il rapporto tra vitamina D e prevenzione delle malattie allergiche è quindi forte quando si esaminano studi epidemiologici ed ecologici, e decisamente offre risultati contrastanti quando si misurano direttamente le correlazioni tra livelli di vitamina D materni e nel cordone ombelicale e rischio di malattie allergiche.

In particolare poi l'unico RCT disponibile (Goldring) non dimostra alcuna correlazione.

Conclusioni

Pur in presenza di dati che suggeriscono l'esistenza di un rapporto tra latitudine e conseguente livello di esposizione solare, livelli di vitamina D e prevalenza di malattie allergiche e severità delle stesse, i dati provenienti dagli studi osservazionali sono incoraggianti, ma contrastanti e l'unico RCT disponibile non mostra un effetto sulla riduzione delle malattie allergiche.

L'uso della supplementazione di vitamina D per la prevenzione primaria delle malattie allergiche rimane quindi un suggestivo campo di studio, ma non può essere raccomandato alla luce delle attuali conoscenze ed evidenze.¹²

Sono in corso numerosi studi randomizzati e controllati che potranno certamente consentire di giungere, nei prossimi anni, a delle raccomandazioni basate su una solida evidenza.

Raccomandazione: alla luce delle evidenze disponibili non raccomandiamo l'uso della supplementazione con vitamina D per la prevenzione primaria delle malattie allergiche.

Bibliografia

1. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127:502-8.
2. Bellone S, Esposito S, Giglione E et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2014 Jun 13.
3. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M et al. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr* 2014;40:54.
4. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
5. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF et al. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:124-32.
6. Rothers J, Wright AL, Stern DA et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1093-99.
7. Pike KC, Inskip HM, Robinson S et al. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax* 2012;67:950-56.
8. Goldring ST, Griffiths CJ, Martineau AR et al. Prenatal vitamin D supplementation and child respiratory health: a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2013;8(6).
9. Peroni DG, Boner AL. Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:287-92.
10. Jones AP, Palmer D, Zhang G, Prescott SL. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy. *Pediatrics* 2012;130:e1128-e1135.
11. Wiese K, Winkler S, Hirche F et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort. *Allergy* 2013;68:220-8.
12. Comberiati P, Tsabouri S, Piacentini GL et al. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? *Front Biosci* 2014;6:31-9.

Probiotici e prebiotici

Domande

Quesito 10. Dobbiamo somministrare probiotici o prebiotici (vs non somministrare) alle donne durante la gravidanza per la prevenzione delle malattie allergiche nei loro bambini?

Quesito 11. Dobbiamo somministrare probiotici o prebiotici (vs non somministrare) alle donne durante l'allattamento per la prevenzione delle malattie allergiche nei loro bambini?

Quesito 12. Dobbiamo somministrare probiotici o prebiotici (vs non somministrare) ai bambini allattati al seno (esclusivo e non) per la prevenzione delle malattie allergiche?

Introduzione

Lo scopo di questa sezione è valutare l'opportunità dell'uso di probiotici e prebiotici per la prevenzione primaria delle allergie, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. Negli ultimi anni è stata attribuita una notevole importanza alle modificazioni della microflora intestinale come fattore modulante le risposte infiammatorie e immunologiche e queste modificazioni sono state proposte come possibile spiegazione dell'aumento dell'incidenza delle malattie allergiche.^{1,2}

Ne consegue il concetto teorico che modificazioni in senso inverso possano essere in grado di ridurre il rischio di sviluppo di malattie allergiche. Queste considerazioni costituiscono il fondamento dell'ipotesi igienica, che brevemente esponiamo di seguito.

Ipotesi igienica

Il Sistema immunitario alla nascita ha una certa conoscenza del *self*, ma una minima conoscenza del mondo esterno, trasferita per via transplacentare dalla madre. Dopo la nascita, lo sviluppo del sistema immunitario implica il necessario contatto con i microrganismi, affinché alcune fondamentali funzioni possano correttamente svilupparsi: tra queste l'acquisizione di memoria specifica per strutture molecolari che poi accelerano il successivo riconoscimento di eventuali agenti patogeni, il mantenimento di un livello di attivazione di base dell'immunità innata e il supporto allo sviluppo dei meccanismi regolatori che bloccano, mediante i T reg, le malattie autoimmuni e quelle allergiche.

Se questo meccanismo è carente, aumenta l'incidenza di malattie sia autoimmuni sia allergiche. Nel complesso le interazioni con numerosi microrganismi quali funghi, batteri, protozoi, elminti e batteri del microbiota umano (intestino, cute, vie aeree, apparato genitourinario) sono state incorporate, nei milioni di anni del nostro processo evolutivo, nella genesi e mantenimento dei meccanismi di immunoregolazione.

Si è quindi sviluppato un concetto evolucionistico dell'ipotesi igienica, che pone l'accento sulle modificazioni del nostro stile di vita in grado di ridurre complessivamente l'esposizione (e quindi le benefiche interazioni) tra il nostro sistema immunitario e questi agenti immunoregolatori. In particolare, nello stile di vita occidentale, molte di queste esposizioni si sono ulteriormente ridotte³ (bassa biodiversità delle colture agricole destinate all'alimentazione, ridotta esposizione a ecto ed endoparassiti, ridotta prevalenza di infezioni croniche) e, quindi, nel nostro contesto siamo particolarmente dipendenti dal microbiota umano, che è divenuto prevalente nel ruolo di fattore immunoregolatorio. Anche il microbiota però subisce un processo di riduzione sia quantitativo sia qualitativo che, in moltissimi studi, è risultato associato a un aumento dell'incidenza di malattie allergiche e autoimmuni, in sostanza a malattie che derivano da una minore efficienza delle funzioni regolatorie del sistema immunitario. Sulla base di questi dati è scaturito il modello sperimentale della supplementazione con prebiotici e/o probiotici dell'alimentazione umana, allo scopo di indurre e mantenere un'elevata carica e una ricchezza qualitativa del microbioma intestinale, nel tentativo di correggere la ridotta esposizione legata al nostro stile di vita.

Probiotici

I probiotici sono presenti nella dieta quotidiana di tutti e questo documento non prende in considerazione l'esposizione non quantificabile e qualificabile che avviene con la comune assunzione di alimenti che possono naturalmente contenere probiotici (yogurt, latte fermentato e simili) bensì la somministrazione di probiotici come supplementazione. Dal punto di vista metodologico abbiamo considerato le seguenti popolazioni oggetto di possibile intervento con i probiotici: gravide, nutrici, lattanti allattati al seno, esclusivamente e non. Sono stati considerati tutti i tipi di probiotici e in qualsiasi dose. Sono stati valutati studi in cui i probiotici

sono stati utilizzati a scopo preventivo.

Sono stati presi in considerazione i seguenti possibili esiti dell'intervento:

- *Dermatite*
- *Rinite allergica*
- *Asma*
- *Allergia alimentare*
- *Allergie (qualsiasi)*
- *Eventi avversi*
- *Stato nutrizionale.*

Risultati

Abbiamo preso in considerazione i risultati delle metanalisi presenti in letteratura, integrate con la consultazione degli articoli più recenti, e delle linee guida EAACI sulla prevenzione primaria⁴ dell'allergia alimentare.

Analisi delle conoscenze

Precedenti raccomandazioni In primo luogo abbiamo ricercato in letteratura la presenza di raccomandazioni su ciascun quesito.

Quesito 10

Le raccomandazioni per la supplementazione delle gravide sono scarse: la linea guida della società medica finlandese raccomanda la somministrazione di probiotici per la prevenzione primaria delle allergie, ma prende in considerazione solo 2 studi (inclusi nelle successive metanalisi). Le linee guida NIAID non danno raccomandazioni specifiche. Il Report NASPGHAN del 2006 e le Cochrane del 2007 e del 2011 non danno indicazioni e riportano evidenza incerta^{5,6} (studi solo pediatrici).

Quesito 11

Le raccomandazioni per la supplementazione delle nutrici sono scarse: la linea guida della società medica finlandese non raccomanda la somministrazione di probiotici per la prevenzione primaria delle allergie nelle nutrici, ne fa tuttavia menzione, pur prendendo in considerazione solo 2 studi (inclusi nelle successive metanalisi). Le linee guida NIAID non danno raccomandazioni specifiche. Il Report NASPGHAN del 2006 e le Cochrane del 2007 e del 2011 non danno indicazioni e riportano evidenza incerta^{5,6} (studi solo pediatrici).

Quesito 12

Le raccomandazioni per la supplementazione sono scarse: la linea guida della società medica finlandese raccomanda la somministrazione di probiotici per

la prevenzione primaria delle allergie, ma prende in considerazione solo 2 studi (inclusi nelle successive metanalisi). Le linee guida NIAID non danno raccomandazioni specifiche. Il Report NASPGHAN del 2006 assegna una evidenza di livello I e le Cochrane del 2007 e del 2011 non danno indicazioni e riportano evidenza incerta^{5,6} (studi solo pediatrici).

Analisi della letteratura

A scopo espositivo raggruppiamo i risultati per malattia allergica, in quanto gli esiti sono differenti.

Quesito 10

Abbiamo valutato 8 revisioni sistematiche su questa domanda, pubblicate tra il 2007 e il 2013. Cinque di esse hanno preso in considerazione come obiettivo principale la dermatite atopica, due l'asma/*wheezing* e una si è occupata della sicurezza.

Dermatite atopica La metanalisi di Lee et al⁷ analizza i dati di 1.581 pazienti con somministrazione pre e postnatale e riporta un effetto preventivo con un RR di 0,69 (IC: 0,57-0,83). Betsi et al,⁸ segnalano i dati di 4 studi, di cui 3 (584 pazienti) riportano una riduzione significativa dell'incidenza di dermatite e 1 (89 pazienti) non rileva alcun effetto preventivo. Nella metanalisi di Doege et al⁹ si dimostra un effetto preventivo modesto (RR: 0,82, IC: 0,71-0,95; 2.843 pazienti) con la somministrazione di lattobacilli, mentre non si rileva efficacia con le miscele di probiotici. Pelucchi et al¹⁰ hanno riportato i dati ottenuti dalla metanalisi di 13 lavori e hanno rilevato un effetto preventivo significativo (RR: 0,79, IC: 0,71-0,88). Le analisi condotte su specifici sottogruppi non hanno messo in evidenza differenze per ceppi specifici (una subanalisi su sei studi condotti con *Lactobacillus rhamnosus* GG ha mostrato efficacia sovrapponibile) né per modalità di somministrazione (madre in gravidanza, madre/bambino in allattamento o bambino). Nella revisione sistematica di Foolad et al¹¹ in 9 studi su 10 era riportata una riduzione del rischio di dermatite atopica con una stima di efficacia variabile tra gli studi dal 30 al 70%. Altre malattie allergiche Nessuna delle metanalisi che ha valutato l'effetto preventivo sull'allergia alimentare, sull'asma o sulla rinite allergica ha evidenziato un qualsiasi effetto della supplementazione con probiotici.^{12,13}

Sicurezza

La metanalisi di Dugoua et al¹⁴ non ha rilevato effetti collaterali sulla madre dopo somministrazione di lattobacilli e bifidobatteri.

Una valutazione sugli effetti avversi in tutte le età ha preso in considerazione 622 studi. Solo in 387 gli eventi avversi erano riportati con completezza e non sono state rilevate differenze nei sintomi gastrointestinali (RR 1,00 [0,93-1,07]); infezioni o altri eventi avversi (RR 1,06 [0,97-1,16]), associati con l'uso di probiotici. Gli eventi avversi a lungo termine sono ignoti.¹⁵

Quesito 11

Nessuna delle revisioni sistematiche esaminate valuta questa questione direttamente, per cui l'evidenza per rispondere a questa domanda deve essere derivata dagli studi precedentemente esposti.

Quesito 12

Questa modalità di somministrazione (solo ai bambini) è stata valutata in alcune revisioni^{5-7,13,14,16} in parte già esposte. Solo la metanalisi di Osborn⁵ rileva un effetto sulla prevenzione della dermatite atopica, ma con un'eterogeneità tale da rendere aleatoria la misura dell'effetto. Nelle altre revisioni non si osserva alcuna efficacia della supplementazione con probiotici sulla prevenzione delle malattie allergiche.

Nel 2014, ancora, una RS ha confermato⁴ l'inefficacia della supplementazione con probiotici nella prevenzione dell'allergia alimentare e un lavoro sperimentale condotto su 220 bambini la mancanza di effetti sulla prevenzione delle malattie allergiche.¹⁷

Prebiotici

Abbiamo preso in considerazione i risultati delle metanalisi presenti in letteratura, integrate con la consultazione degli articoli più recenti. Il razionale dell'utilizzo dei prebiotici è riconducibile alla modulazione della quantità e qualità del microbioma intestinale, come già esposto nella sezione introduttiva. La metodologia, i quesiti e i possibili esiti dell'intervento sono stati gli stessi utilizzati per i quesiti sui probiotici.

Risultati Nel 2013 sono state pubblicate una revisione sistematica e 2 metanalisi sulla supplementazione con prebiotici. La revisione sistematica¹¹ condotta da Foolad ha valutato l'effetto della supplementazione con prebiotici sulla dermatite atopica. Relativamente alla prevenzione vengono analizzati i risultati di due studi. Il primo¹⁸ riporta una riduzione del 50% dell'incidenza cumulativa di dermatite atopica a 2 anni in bambini a cui era stata somministrata una miscela di prebiotici nei primi 6 mesi di vita. Il secondo¹⁹ dimostra una riduzione del rischio di sviluppare dermatite atopica (HR 0,56, IC: 0,323-0,971, NNT per prevenire 1 caso di dermatite di 25 lattanti) in un gruppo di lat-

tanti alimentati con una formula supplementata con una miscela di prebiotici.

La metanalisi di Osborn²⁰ non riscontra efficacia per la prevenzione dell'asma (2 studi, 226 bambini), mentre per la dermatite atopica vengono analizzati 4 studi (1.218 lattanti) e viene trovata un'efficacia nella riduzione del rischio di eczema (RR 0,68, IC 95%: 0,48-0,97; NNT 25). L'analisi per sottogruppi non mostra differenze tra bambini a rischio e non. Gli autori rilevano come gli studi differiscano per tipo di prebiotici utilizzati, durata della somministrazione (da 1 a 12 mesi) e durata del periodo di osservazione (da 4 a 24 mesi).

La metanalisi di Srinivasjois²¹ ha valutato la sicurezza della supplementazione con prebiotici nei prematuri e, pur non avendo preso in considerazione alcun esito allergologico, ha rilevato una completa sicurezza di uso.

Nel 2013 è stato pubblicato un ulteriore studio sull'effetto preventivo dei prebiotici relativamente ad esiti allergologici. Nel lavoro di Ivakhnenko et al sono stati studiati 80 bambini alimentati con formula supplementata con prebiotici in confronto a bambini allattati al seno o con formula non convenzionale. L'incidenza di dermatite atopica nel gruppo supplementato è stata significativamente ridotta, ma il lavoro soffre di alcuni problemi metodologici, tra i quali la perdita di oltre il 30% della popolazione arruolata.

Conclusioni

La valutazione comparata della letteratura dimostra una modesta efficacia nella prevenzione della dermatite atopica, della somministrazione alla madre dei probiotici in gravidanza e della somministrazione alla madre e al bambino durante l'allattamento.

Non vi sono chiari effetti favorevoli per la somministrazione di probiotici a lattanti allattati al seno o con formula quando non vi sia stata somministrazione prenatale o postnatale alle madri.

Nessuna modalità di somministrazione ha un effetto preventivo sull'asma, sulla rinite, sulla prevenzione delle allergie intese globalmente. Il profilo di sicurezza è molto buono, in nessuna revisione sono stati rilevati significativi eventi avversi nei gruppi trattati.

Per i prebiotici le evidenze disponibili in letteratura non consentono di raggiungere alcuna conclusione utile a raccomandare una supplementazione allo scopo di prevenire le malattie allergiche. I dati incoraggianti sulla possibile riduzione del rischio di dermatite atopica vanno interpretati con grande cautela, visto che è necessario trattare 25 lattanti per prevenire un singolo caso di dermatite e che alcuni studi soffrono di una percentuale elevata di pazienti persi al follow-up.

Raccomandazione: supplementazione con probiotici

La somministrazione di probiotici per la prevenzione dell'asma, della rinite e dell'allergia alimentare non può essere presa in considerazione per l'inefficacia dimostrata negli studi disponibili in letteratura.

La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza, e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita, può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente *trigger* alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante negli studi disponibili in letteratura.

Raccomandazione: supplementazione con prebiotici

Per i prebiotici non possiamo, allo stato attuale delle conoscenze, emettere alcuna raccomandazione.

Appendice

Per lo scopo di questa relazione abbiamo utilizzato le seguenti definizioni:

Probiotici: microrganismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguata come parte dell'alimentazione, conferiscono un beneficio di salute per l'ospite (FAO/WHO Expert Consultation, 2001).

Prebiotici: la definizione di prebiotico è riservata alle sostanze non digeribili di origine alimentare che, assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico.

L'espressione alimenti/integratori con prebiotici si riferisce a quegli alimenti che contengono, in quantità adeguata, molecole prebiotiche in grado di promuovere lo sviluppo di gruppi batterici utili all'uomo. (Ministero della Salute, Linee guida probiotici. Indicazioni per alimenti e integratori contenenti microrganismi (batteri e/o lieviti) probiotici, tradizionalmente utilizzati per gli equilibri della flora intestinale, revisione maggio 2013).

Bibliografia

1. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:465-73.
2. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. *Adv Exp Med Biol* 2008;635:113-34.
3. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: an ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:18360-7.
4. Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
5. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD006475.
6. Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR et al. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evidence-based child health: a Cochrane review journal* 2011;6:1322-39.
7. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;121:116-21.
8. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:93-103.
9. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood-a meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107:1-6.
10. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012;23:402-14.
11. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol* 2013;149:350-5.
12. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6471.
13. Elazab N, Mendy A, Gasana J et al. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 2013;132:e666-76.
14. Dugoua JJ, Machado M, Zhu X et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:542-52.
15. National Guideline C. Food allergy and hypersensitivity in children Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [1/28/2014]. Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34956&search=probiotics>.
16. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M et al. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J* 2012;11:81.
17. Loo EX, Llanora GV, Lu Q et al. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:25-8.
18. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008;138:1091-5.
19. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F et al. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:791-7.
20. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD006474.
21. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2013;32:958-65.

Allergeni indoor

Quesito 13. Nei bambini a rischio di malattie allergiche si deve fare la prevenzione ambientale per gli acari della polvere vs nessun intervento?

Introduzione

Gli acari della polvere sono stati riconosciuti come la maggior fonte di allergeni domestici fin dagli anni '60; le specie più frequenti nelle regioni temperate sono rappresentate da *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Gli acari si nutrono di materiale organico, tra cui cellule cutanee di sfaldamento, funghi, lieviti e batteri. Sono composti per il 75% da acqua e mantengono il loro equilibrio idrostatico ottimale in condizioni ambientali caratterizzate da livelli di umidità relativa pari al 65%. Il principale fattore che influenza la crescita degli acari è rappresentato, quindi, dal grado di umidità ambientale relativa; una sua riduzione al di sotto del 50% determina una netta riduzione del loro grado di proliferazione.¹

Gli acari rilasciano nell'ambiente numerosi allergeni, tra cui cisteina proteasi (Der p 1, Der f 1), serine proteasi (Der p 3, 6 e 9), glicosidasi, proteine leganti i carboidrati, proteine leganti il calcio, proteine muscolari e del citoscheletro; le proteasi, in particolare, esercitano nell'uomo un'azione pro-infiammatoria, sulla base di un meccanismo non-IgE mediato, mentre la tropomiosina (Der p 10) spiega la cross-reattività esistente con altri artropodi, come, ad esempio, con i crostacei.²

Evidenze suggeriscono come l'esposizione agli allergeni degli acari della polvere a livelli superiori a 2 µg/g sia associata a un rischio molto alto di sviluppare sensibilizzazione allergica:³ livelli di esposizione, poi, superiori a 10 µg/g sarebbero associati a esacerbazione dell'asma in pazienti allergici agli acari.⁴ La riduzione dell'esposizione a questi allergeni, quindi, potrebbe ridurre la gravità dell'asma e favorirne la prevenzione.

Sintesi delle conoscenze

Quali sono le principali fonti ambientali di acari?

Gli acari si sviluppano all'interno dell'ambiente domestico in condizioni caratterizzate da alti livelli di umidità relativa seguendo, nelle regioni temperate, degli andamenti stagionali. Questi artropodi vivono particolarmente in materassi e cuscini, ma anche moquette e tappeti costituiscono un ottimo reservoir per gli acari.⁵

Intervento di base per ridurre l'esposizione

Diminuire efficacemente l'esposizione agli acari richiede un approccio con diversi punti di intervento, che riduca i fattori facilitanti, le fonti di accumulo e di riserva. L'intervento assoluto è ipotetico ed è rappresentato dal vivere in ambienti dove non ci siano acari per le caratteristiche di microclima per umidità e temperatura, come in alta quota (>1.500 msl); riprodurre tali situazioni in casa, se si abita in una zona climatica caldo/umida che favorisce lo sviluppo degli acari, spesso non dà gli stessi risultati assoluti in termini di controllo ambientale. Idealmente la misura più efficace è ridurre l'umidità relativa e mantenerla bassa (compresa tra 35% e 50%), durante tutto l'anno, indipendentemente dalle condizioni ambientali esterne. L'umidità relativa elevata, infatti, rappresenta il fattore più importante per la crescita degli acari.⁶ I materassi, i cuscini e le lenzuola devono essere liberi da allergene dell'acaro, la moquette, i tappeti e gli altri elementi che possono essere una riserva vanno rimossi completamente.⁷

Nelle nostre case, nei climi temperati la colonizzazione da acari dei materassi avviene regolarmente entro 4 mesi dall'inizio dell'utilizzo, indipendentemente dal tipo di materiale di cui è costituito il materasso.⁸ In altri termini non esiste un materasso che per le sue caratteristiche possiamo considerare anallergico. Il modo più efficace di prevenire la colonizzazione da acari è di rivestire tali elementi con dei sacchi di tessuto impermeabile agli acari, ma soprattutto agli allergeni, utilizzandoli quando il materasso è ancora nuovo. Per materassi e cuscini già acquisiti il rivestimento con tali tessuti permette di intrappolare gli acari e gli allergeni già presenti ed evitare così la dispersione nell'ambiente e il contatto con chi li utilizza.⁷ Non tutti i tessuti naturalmente sono uguali: infatti questi tessuti, perlopiù in microfibre, devono permettere all'aria e al vapore acqueo di passare, garantendo la traspirazione, pur mantenendo una trama così fitta da assicurare dei pori medi di un diametro tale da bloccare il passaggio degli allergeni. Tali pori, se di diametro inferiore a 10 µm, sono in grado di bloccare il passaggio degli allergeni dell'acaro, mentre quelli con un diametro inferiore a 6 µm bloccano anche l'allergene Fel d1 del gatto.

Tessuti che non hanno queste caratteristiche non sono raccomandati, così come i tessuti non lavabili,

che accumulano l'allergene senza la possibilità di eliminarlo. Il lavaggio periodico poi dei coprimaterassi a temperatura >60 °C permette di eliminare gli acari ancorati al tessuto.⁷

Occorre ricordare che l'intervento con i copricuscini e coprimaterassi deve essere globale effettuando la copertura di eventuali altri cuscini e materassi (fratellini ecc.) presenti nella medesima stanza del bambino.

Una recente metanalisi⁹ ci suggerisce, però, come l'utilizzo da solo di coprimaterassi e copricuscini antiacaro, pur efficace nel ridurre i livelli di esposizione agli acari, non garantisca una prevenzione assoluta dello sviluppo di malattia allergica o una riduzione dell'entità dei sintomi.¹⁰ In altri termini, come vedremo, un unico intervento non costituisce una garanzia di efficacia assoluta della profilassi ambientale, meglio usare un approccio a più livelli (*multifaceted*) che consideri diversi aspetti.^{11,12}

Aspirare regolarmente e accuratamente le zone considerate fonte allergenica, almeno una volta la settimana, è essenziale per evitare la crescita degli acari, specie in case con la moquette.¹³ Per essere efficace l'aspirazione deve catturare le particelle che portano gli allergeni degli acari per prevenire la loro dispersione. L'aspirazione non rimuove tutti gli acari vivi, spesso ben ancorati ai tessuti, ma gli allergeni rappresentati da particelle fecali. I filtri per l'aspirazione dell'aria cosiddetti *High-efficiency particulate air* o HEPA sono quelli da considerare come essenziali per gli apparecchi d'aspirazione, perché in grado di trattenere gli allergeni, evitandone la risospensione.⁷

Misure fisiche come il congelamento, il calore e l'essiccazione (per coperte, lenzuola, e anche giocattoli) teoricamente dovrebbero essere efficaci, perché gli acari muoiono a temperature estreme (inferiori a -20 e maggiori di 60 °C). Non vi sono però studi clinici randomizzati che ne abbiano dimostrato il beneficio. Perciò il loro utilizzo è consigliabile, ma considerato opzionale.⁷

L'uso di acaricidi non è raccomandato, per la scarsa efficacia finale dell'intervento.⁷

Esistono test specifici per misurare la quantità ambientale di allergeni presenti?

Test per la misura nell'ambiente di allergeni degli acari sono disponibili in commercio. Tali metodiche misurano i livelli di guanina e specifici allergeni utilizzando anticorpi poli e monoclonali.

Si tratta di un approccio riservato, al momento, alla ricerca e da non utilizzare nella pratica.

Conclusioni

La prevenzione primaria della sensibilizzazione IgE mediata agli allergeni degli acari richiede di evitare in maniera continua e completa l'esposizione all'allergene il più a lungo possibile, specie nelle prime epoche di vita. Mentre una prevenzione assolutamente efficace è stata osservata in regioni con clima secco e in alta montagna (quota superiore a 1.500 msl), dove l'acaro non sopravvive, è difficile eliminare completamente l'esposizione agli allergeni nelle case ubicate in zone dove gli acari sono prevalenti.¹⁴ Anche se in un ambiente domestico l'esposizione fosse evitata completamente, quella intermittente che si verifica in altri ambienti dove il bambino vive durante la giornata (casa dei nonni, asilo, scuola) o durante gli spostamenti può portare comunque alla sensibilizzazione.¹⁵⁻¹⁷ Di conseguenza, molti tentativi di prevenzione primaria contro gli acari possono risultare non efficaci. Bisogna, però, sempre ricordare che vi è una correlazione dimostrata tra quantità di esposizione allergenica e grado di rischio per sensibilizzazione.¹⁸ Perciò la quantità di esposizione agli allergeni degli acari va sempre ridotta il più possibile.¹⁹

È possibile evitare la malattia allergica?

L'obiettivo della prevenzione secondaria è di diminuire il rischio di sviluppare asma e rinite in bambini già sensibilizzati agli acari, di solito durante i primi anni di vita.²⁰ Diversi studi longitudinali hanno dimostrato che evitare l'esposizione allergenica, la cosiddetta profilassi ambientale, riduce il rischio di sviluppare la malattia in maniera dose-dipendente, particolarmente se questo è associato a una serie di altre manovre.²⁰ Inoltre il rapporto tra esposizione allergenica e sviluppo di malattia sembra essere influenzato da altri fattori favorevoli, come il contatto con altri allergeni, con irritanti e inquinanti, quali fumo di sigaretta, muffe.²¹

Molti studi scientifici hanno dimostrato l'importanza della profilassi ambientale nei bambini allergici con patologia già sviluppata; ancora una volta è l'approccio globale che rende più efficace l'intervento, specie se tiene conto dell'effetto di altri fattori che vanno ridotti o eliminati. Evitare gli allergeni degli acari nel soggetto con malattia allergica costituisce un intervento di prevenzione terziaria che porta a una diminuzione dell'incidenza delle riacacerbazioni di asma e rinite, a un netto miglioramento dei sintomi, a una diminuzione dell'iperreattività bronchiale e a un minor uso dei farmaci.⁷

Quali messaggi trasmettere al paziente in termini di esposizione ambientale e prevenzione possibile?

La prevenzione delle malattie allergiche, modulando l'esposizione agli acari della polvere, prevede una strategia articolata e non si esaurisce in raccomandazioni puntiformi. Per questo motivo le seguenti raccomandazioni, che affrontano i temi della prevenzione primaria, secondaria e terziaria, sono da utilizzare congiuntamente alle tabelle esplicative dei singoli elementi di intervento e da discutere con i genitori, per integrarle con i loro valori e preferenze. Questo anche in considerazione delle evidenze disponibili.

Raccomandazioni

Premessa

La prevenzione primaria è difficile da raggiungere alle nostre latitudini poiché, anche se viene fatta la profilassi ambientale più completa, l'esposizione intermittente agli allergeni (anche in ambiente non domestico) può determinare una sensibilizzazione. Minimizzare l'esposizione, anche intermittente, dei bambini già sensibilizzati agli acari della polvere diminuisce la probabilità di sviluppare sintomi di rinite allergica e asma bronchiale.

Limitare l'esposizione agli allergeni degli acari in bambini sensibilizzati con patologia o respiratoria o cutanea (dermatite atopica) migliora il quadro clinico.

Raccomandazione: la prevenzione primaria della sensibilizzazione agli acari è perseguibile solo con un'articolata strategia di controllo ambientale che deve essere valutata caso per caso e discussa approfonditamente con la famiglia.

Tabella 1. Evidenze di raccomandazione per le misure antiacaro.

Intervento su	Tipo di intervento	Livello di raccomandazione
Fattori facilitanti	Igrometro	Forte
	Deumidificatore	Forte
	Condizionatore d'aria centralizzato	Nessuna
Sorgente allergenica	Lavaggio	Forte
	Acaricidi	Non raccomandati
	Congelamento	Nessuna
Reservoir	Aspirapolveri a filtro HEPA	Forte
	Federe coprimaterasso	Forte
	Federe copricuscino	Forte
	Kit di valutazione quantitativa	Debole
	Agenti denaturanti	Non raccomandati

Box 1: raccomandazioni di intervento per ridurre l'esposizione agli allergeni dell'acaro.

- Ridurre il livello di umidità relativa in casa, mantenendola attorno al 50%. Utilizzare igrometri ed, eventualmente, usare un deumidificatore;
- utilizzare federe coprimaterasso e copricuscino in tessuto dimostrato antiacaro;
- eliminare le fonti/reservoir dell'allergene come moquette, tappeti, tende, peluche;
- aspirare periodicamente con aspirapolvere che sia in grado di rimuovere l'allergene (filtro HEPA);
- un approccio *multifaceted* che comprenda tutte le misure precedenti è probabilmente più efficace e quindi raccomandato;
- misure fisiche di eliminazione degli acari (lavaggio ad alte temperature, >60 °C, congelamento, essiccazione) sono teoricamente efficaci e possono essere consigliate. Mancano però trial clinici che ne dimostrino l'efficacia;
- l'uso degli acaricidi non è raccomandato (efficacia limitata e possibile tossicità).

Bibliografia

1. Hart BJ. Life cycle and reproduction of house dust mites: environmental factors influencing mite populations. *Allergy* 1998;53:13-17.
2. Bessot JC, Pauli G. Mite allergens: an overview. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:141-56.
3. Kuehr J, Frischer T, Meinert R et al. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:44e52.
4. Vervloet D, Pradal M, Porri F, Charpin D. The epidemiology of allergy to house dust mites. *Rev Mal Respir* 1991;8:59e65 (III).
5. Crisafulli D, Almqvist C, Marks G, Tovey E. Seasonal trends in house dust mites in children's beds over a 7-year period. *Allergy* 2007;62:1394-400.
6. Arlian LG. Water balance and humidity requirements of house dust mites. *Exp Appl Acarol* 1992;16:15-35.
7. Jay Portnoy. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:465-507.
8. Custovic A, Green R, Smith A et al. New mattresses: how fast do they become a significant source of exposure to house dust mite allergens? *Clin Exp Allergy* 1996;26:1243-45.
9. Arroyave WD. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:237-48.
10. Morgan J, Crain EF, Gruchalla RS et al. Results of a home base environmental intervention among urban children with asthma. *NEJM* 2004; 351:1068-80.
11. Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P et al. Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergen reduction and education: one-year results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1021-7.
12. Murray AB, Ferguson AC. Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics* 1983;71:418-22.
13. Wu FF, Wu MW, Piersie N et al. Daily vacuuming of mattresses significantly reduces house dust mite allergens, bacterial endotoxin, and fungal beta-glucan. *J Asthma* 2012;49:139-43.
14. Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:45-51.
15. Custovic A, Simpson BM, Simpson A et al. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:252-8.
16. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:433-9.
17. Simpson A, Simpson B, Custovic A et al. Household characteristics and mite allergen levels in Manchester, UK. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1413-9.
18. Peat JK, Tovey E, Toelle BG et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:141-6.
19. Committee on the Assessment of Asthma and Indoor Air. *Clearing the Air: Asthma and Indoor Air Exposures*. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
20. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67:1046-51.
21. Cho SI, Ramachandran G, Grengs J et al. Longitudinal evaluation of allergen and culturable fungal concentrations in inner-city households. *J Occup Environ Hyg* 2008;5:107-18.

Esposizione ad animali domestici

Quesito 14. Nei bambini ad alto rischio di allergia è consigliabile avere in casa un animale per la prevenzione delle malattie allergiche?

Introduzione e sintesi delle evidenze scientifiche

L'esposizione ad animali domestici con pelo può portare allo sviluppo di anticorpi di tipo IgE specifici (sensibilizzazione allergica) in soggetti predisposti. Questo effetto può iniziare un percorso che porta a manifestazioni di tipo allergico come asma e/o rinite, specie se l'esposizione è di tipo continuo. Infatti, una volta che un individuo sensibilizzato sviluppa una malattia allergica, il contatto con gli allergeni determina lo scatenamento dei sintomi e spesso uno scarso controllo della patologia. È con questa sequenza che l'identificazione delle fonti di esposizione e la loro rimozione può essere considerata come una forma di trattamento.¹

Per gli animali domestici ci sono molti dati contrastanti sul fatto che un'esposizione precoce e continua (specie nei primi 3 mesi di vita) agli allergeni possa avere un effetto protettivo in alcuni individui, in termini di prevenzione della sensibilizzazione (prevenzione primaria).¹ Le evidenze sono però largamente osservative e i risultati influenzati dal fatto che le famiglie dove sono presenti degli atopici meno frequentemente hanno un animale domestico. Una recente *review* di studi longitudinali dal 2000 al 2009 ha concluso che la relazione tra esposizione e risposta clinica è contraddittoria. Gli studi di coorte esaminati sembrano indicare che l'esposizione al cane durante l'infanzia determina una protezione dallo sviluppo di sensibilizzazione al cane stesso.² Vi è insomma un'evidenza che il primo anno di vita rappresenti un periodo critico, dove l'esposizione a cane o a gatto possa influenzare la sensibilizzazione a questi animali.³ Sebbene elevati livelli di allergene possano ridurre il rischio di sviluppare una sensibilizzazione, la possibile riduzione del rischio non è tale da giustificare la decisione di tenere un animale domestico allo scopo di evitare la sensibilizzazione allergica.

Dall'altro punto di vista non vi sono, al momento, neanche evidenze conclusive che valga la pena allontanare comunque un animale domestico già presente in casa.

Invece, nel caso di prevenzione secondaria, con soggetto già sensibilizzato, l'esposizione dovrebbe essere ridotta al minimo per eliminare il rischio di

sviluppare asma e rinite.

In termini di prevenzione terziaria, l'esposizione ad allergeni degli animali domestici dovrebbe essere minimizzata, per ridurre il rischio di riesacerbazione di asma o rinite.

Nei bambini che hanno sintomi allergici chiaramente correlati all'esposizione all'animale, si deve valutare la riduzione dei contatti, specie in ambiente confinato (casa, asilo, scuola), idealmente fino all'allontanamento dell'animale.

Livelli di intervento

Se il paziente è già sensibilizzato, l'allontanamento da casa dell'animale è raccomandato per diminuire il livello totale di esposizione¹ anche se il livello di allergene nell'ambiente domestico diminuisce gradualmente, in particolare nel caso del gatto.

Le caratteristiche del gatto o del cane, come la lunghezza del pelo, il sesso, la razza, lo stato riproduttivo e il tempo che trascorre in casa possono non associarsi con i livelli di allergene presenti nell'ambiente.⁴

Dati sull'efficacia di misure di castrazione per un cane o un gatto sono inconsistenti; per questo, allo stato attuale, non sono possibili raccomandazioni per questa procedura al fine di ridurre l'esposizione allergica.¹

Intervento globale

La prevenzione primaria della sensibilizzazione al gatto o al cane è chiaramente preferibile, ma abbiamo già visto come questa sia una strada controversa. Le nostre conclusioni tengono conto solo degli aspetti allergologici (non vengono volutamente affrontati gli aspetti legati al rischio di zoonosi e alle implicazioni psicologiche eventualmente legate alla separazione dall'animale, volontaria o accidentale). Tali aspetti devono essere sempre presi in considerazione nella formulazione di un consiglio alla singola famiglia.

Una volta che si è instaurata la sensibilizzazione, l'esposizione successiva può determinare una progressione della patologia, con riesacerbazioni e minor controllo. Se non è possibile l'allontanamento dell'animale (intervento raccomandato)¹ bisogna attuare una serie di misure, al fine di limitare il livello di esposizione allergica.^{1,5} Tali misure, se attuate globalmente, possono ridurre l'esposizione. Se l'animale è ancora presente nell'ambiente do-

mestico, sono richieste una serie di misure rigorose che possono portare qualche beneficio.⁵ Queste comprendono la rimozione dei reservoir, il tenere l'animale fuori di casa (sempre) o almeno fuori dalla zona notte della casa, il lavaggio periodico,⁶ il miglioramento della ventilazione domestica, l'eventuale utilizzo di copricuscini e coprimaterasso per l'igiene del letto.

Non vi sono evidenze sull'uso di prodotti da applicare sull'animale per ridurre l'allergenicità né sulla eventuale ipoallergenicità di alcune razze canine o feline.⁷

Raccomandazione: non si raccomanda di tenere in casa un animale domestico allo scopo di prevenire la sensibilizzazione ai derivati animali.

Box 1: raccomandazioni di intervento per ridurre l'esposizione agli allergeni degli animali domestici.

- Per la prevenzione primaria, sebbene vi sia qualche indicazione di beneficio, tenere apposta un animale in casa per favorirla non è giustificabile;
- l'esposizione va ridotta drasticamente nel soggetto allergico, con o senza patologia, per evitare insorgenza di asma o peggioramento dei sintomi;
- la mancata esposizione è il metodo migliore per affrontare l'allergia alle forfore animali. Rimuovere il cane o il gatto determina un miglioramento dei sintomi;
- se questo non è possibile e l'animale vive in casa è consigliata una serie di misure che possono essere utili, come rimuovere i reservoir, tenere l'animale fuori dalla stanza da letto, aspirare con filtro HEPA, migliorare la ventilazione generale, usare coprimaterasso e copricuscino antiallergici (pori di 6 µm o meno);
- l'uso di agenti chimici denaturanti non è raccomandato (efficacia limitata e possibile tossicità);
- il lavaggio settimanale dell'animale può far diminuire l'allergene nell'ambiente; tale manovra però non ha un'efficacia clinica dimostrata e l'effetto è transitorio;
- non vi sono studi a dimostrazione dell'ipoallergenicità di una particolare razza.

Bibliografia

1. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter-furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:223.e1-15.
2. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy: a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:1-31.
3. Wegienka G, Johnson CC, Havstad S et al. Lifetime dog and cat exposure and dog- and cat-specific sensitization at age 18 years. *Clin Exp Allergy* 2011;41:979-86.
4. Zielonka TM, Charpin D, Berbis P et al. Effects of castration and testosterone on Fel d1 production by sebaceous glands of male cats, I: immunological assessment. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1169-73.
5. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, Platts-Mills TA. Animal danders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:469-81.
6. de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d 1): environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1334-9.
7. Nicholas C, Wegienka G, Havstad S et al. Dog allergen levels in homes with hypoallergenic compared with nonhypoallergenic dogs. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:252-6.

Qualità dell'aria indoor e fumo passivo

Quesito 15. Quali inquinanti dell'aria indoor rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di allergia in età pediatrica?

La qualità dell'aria interna (*Indoor Air Quality*) è influenzata da sorgenti d'inquinamento sia esterne sia interne. Le sostanze inquinanti possono derivare da processi di combustione (ad esempio biossido di azoto, NO₂) o possono essere emesse da materiali di costruzione, mobili e prodotti di uso comune per la pulizia degli ambienti domestici (ad esempio composti organici volatili, COV). Inoltre, gli inquinanti esterni possono penetrare negli edifici e concentrarsi all'interno degli ambienti confinati. È, quindi, possibile affermare che l'ambiente indoor contribuisce in maniera determinante all'esposizione totale agli inquinanti.^{1,2}

Tra gli inquinanti ambientali interni il fumo di tabacco (*Environmental Tobacco Smoke*, ETS) e gli allergeni domestici – in particolare gli acari della polvere, le muffe e i derivati epiteliali di cane e gatto – rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di allergia in età pediatrica.³

È importante rilevare che, nel mondo occidentale, i bambini e gli adolescenti trascorrono la maggior parte del loro tempo in ambienti indoor e quindi tutti gli interventi mirati a limitare il più possibile l'esposizione a tali fattori di rischio ambientale rappresentano un'importante possibilità di prevenzione.^{4,5}

Un ambiente indoor di particolare interesse in età pediatrica è costituito dalle scuole: gli ambienti

scolastici rappresentano infatti luoghi ad alta densità di popolazione in cui possono essere introdotte diverse tipologie di allergeni che possono permanere a lungo, se non si interviene con una bonifica ambientale adeguata. In Europa lo studio pilota HESE (*Health Effects of School Environment*) e lo studio SEARCH (*School Environment And Respiratory Health of Children*) hanno valutato gli effetti dell'inquinamento scolastico sulla salute dei bambini. Nello studio HESE, eseguito in Svezia, Danimarca, Norvegia, Francia e Italia (Siena e Udine) su più di 600 bambini (età media 10 anni), si evidenziano associazioni positive tra esposizione a concentrazioni di CO₂ >1000 ppm e rischio di tosse secca notturna e rinite. Inoltre, si è evidenziata una minore pervietà nasale in bambini esposti in aula a livelli di Materia Particolata (PM10) >50 µg/m³. Analisi sui dati raccolti durante lo studio HESE hanno anche suggerito un maggior rischio di tosse secca notturna nei bambini esposti in classe a livelli di muffe >300 cfu (*Colony Forming Units*) per metro cubo d'aria.^{6,7}

Raccomandazione: nel mondo occidentale, i bambini e gli adolescenti trascorrono la maggior parte del loro tempo in ambienti indoor: tutti gli interventi mirati a limitare il più possibile l'esposizione ai suoi fattori di rischio, come fumo di tabacco (ETS) e gli allergeni domestici, in particolare gli acari della polvere, le muffe e i derivati epiteliali di cane e gatto, rappresentano un'importante possibilità di prevenzione.

Bibliografia

1. Ferrante G. Esposizione ad inquinanti ambientali e rischio di allergie nel bambino. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2013;03:8-13.
2. Weitzman M, Baten A, Rosenthal DG et al. Housing and child health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2013;43:187-22.
3. Platts-Mills TA. The role of indoor allergens in chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:297-302.
4. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67:1046-51.
5. Lau S. What is new in the prevention of atopy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:181-6.
6. Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T et al. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *Eur Respir J* 2010;35:742-9.
7. ZauliSajani S, Colaiacomo E, De Maio F et al. Gruppo SEARCH. School environment and children respiratory health: the SEARCH project. *Epidemiol Prev* 2009;33:239-41.

Quesito 16. Perché l'esposizione al fumo passivo "fa male"?

Il fumo di sigaretta rappresenta la principale fonte d'inquinamento dell'aria *indoor*. L'esposizione al fumo passivo nel bambino è associata a un aumento del rischio di molteplici quadri clinici, quali: sindrome da morte improvvisa del lattante (SIDS), infezioni respiratorie (bronchiti, bronchioliti, polmoniti, tonsilliti, faringiti), ipertrofia adenoidea, alterazioni della funzionalità respiratoria polmonare (asma), otiti medie e aumento della gravità e del rischio di infezioni da virus respiratorio sinciziale.¹

Il fumo di tabacco contiene più di 4.000 agenti chimici, di cui 250 riconosciuti dannosi e 50 cancerogeni. I principali costituenti del fumo di tabacco che colpiscono l'apparato respiratorio comprendono monossido di carbonio, ossido d'azoto, formaldeide, cianuro d'idrogeno, diossido di zolfo, nitrosammine, nicotina, metalli pesanti (piombo, cadmio, nichel) e benzopirene.² I loro effetti sono mediati da meccanismi irritanti diretti, mutageni e immunologici in grado di influenzare diversi *pathways* pro-infiammatori (MAP chinasi, ERK1/2, JNK, NF-kB).³ Numerosi studi hanno dimostrato che molti degli effetti negativi del fumo sono da ricercare nella sua capacità di interferire con la funzionalità delle cellule del sistema immu-

nitario, anche se il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiarito.⁴ Il fumo passivo ha mostrato un effetto immunosoppressivo con una forte riduzione della risposta cellulare T_H1 e un aumento della risposta T_H2, soprattutto quando l'esposizione avviene nei primi mesi di vita.⁵ Ci sono evidenze che il fumo di sigaretta possa determinare alterazioni sia a livello dell'immunità innata, causando una riduzione della funzionalità delle cellule dendritiche e NK, sia a livello dell'immunità adattativa, interferendo con l'azione dei linfociti T.⁶ È stato dimostrato che l'esposizione del bambino al fumo passivo provoca una marcata riduzione dei linfociti T in grado di produrre IFN γ , favorendo l'insorgenza di infezioni respiratorie ricorrenti.⁷ È dunque chiaro che il fumo passivo rappresenta un pericoloso fattore di rischio per il bambino asmatico ed è fortemente correlato a scarso controllo dei sintomi, maggior consumo di farmaci e riduzione della funzionalità respiratoria.⁸

Raccomandazione: il fumo di sigaretta rappresenta la principale fonte d'inquinamento dell'aria *indoor*. Gli effetti nocivi dell'esposizione al fumo sono mediati da meccanismi irritanti diretti, mutageni e immunologici, che favoriscono lo sviluppo di molteplici patologie. È fondamentale conoscere le patologie fumo-correlate e diffondere la cultura contro il fumo.

Bibliografia

1. Carlsen KH, Carlsen KC. Respiratory effects of tobacco smoking on infants and young children. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:11-9.
2. Henderson AJ. The effects of tobacco smoke exposure on respiratory health in school-aged children. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:21-7; quiz 27-8.
3. Di Franza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004;113(suppl 3):1007-15.
4. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics* 2004;113:345-50.
5. Yu M, Zheng X, Peake J et al. Perinatal environmental tobacco smoke exposure alters the immune response and airway innervation in infant primates. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:640-7.e1.
6. Mian MF, Lauzon NM, Stämpfli MR et al. Impairment of human NK cell cytotoxic activity and cytokine release by cigarette smoke. *J Leukoc Biol* 2008;83:774-84.
7. Marseglia GL, Avanzini MA, Caimmi S et al. Passive Exposure to Smoke Results in Defective IFN-gamma Production by Adenoids in Children With Recurrent Respiratory Infections. *J Interferon Cytokine Res* 2009;29:427-32.
8. Gerald LB, Gerald JK, Gibson L et al. Changes in environmental tobacco smoke exposure and asthma morbidity among urban school children. *Chest* 2009;135:911-6.

Quesito 17. L'esposizione al fumo passivo favorisce lo sviluppo di sensibilizzazione allergica?

Si tratta di un argomento dibattuto. L'associazione tra esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica e rischio di sensibilizzazione atopica è stata ampiamente studiata, ma i dati della letteratura non si esprimono in modo univoco.

Sono stati condotti numerosi studi con lo scopo di verificare se l'esposizione al fumo passivo possa determinare un aumento, in maniera dose-dipendente, del rischio di sensibilizzazione allergica, specie nei confronti di allergeni ai quali il bambino è esposto fin dai primi mesi di vita (acari della polvere, epitelio di gatto, allergeni alimentari).

Uno dei primi studi sull'argomento ha dimostrato come il fumo in gravidanza sia associato ad aumentati livelli di IgE nel sangue cordonale.¹

Uno studio multicentrico condotto in Germania su 342 bambini ha evidenziato una correlazione tra fumo passivo e sensibilizzazione a trofoallergeni, ma non tra fumo e aeroallergeni.²

Nel 2008 Lannero e colleghi hanno dimostrato come l'esposizione al tabacco nei primi mesi di vita sia associata ad un aumentato rischio di atopia in modo dose-dipendente.³

Tuttavia, gli studi più recenti sono in conflitto tra loro: alcuni hanno evidenziato una ridotta prevalenza

della sensibilizzazione allergica tra i soggetti esposti al fumo, altri, al contrario, un aumento del rischio di sensibilizzazione, e altri ancora nessuna associazione.⁴ Alla luce di tali dati sono necessari ulteriori studi al fine di chiarire le cause e le basi fisiopatologiche della correlazione tra fumo passivo e sensibilizzazione atopica. Indipendentemente dalla possibilità che il fumo passivo favorisca lo sviluppo di sensibilizzazione allergica, è ormai chiaro come l'esposizione al fumo determini un effetto estremamente nocivo sulla funzionalità respiratoria del bambino. In un'estesa metanalisi pubblicata su *Pediatrics*, Burke, considerando settantanove studi prospettici, giunge alla conclusione che l'esposizione al fumo passivo determina un aumento di almeno il 20% di incidenza di *wheezing* e asma in età pediatrica.⁵

Raccomandazione: l'associazione tra esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica e rischio di sensibilizzazione atopica è stata ampiamente studiata, ma i dati della letteratura non si esprimono in modo univoco.

Tuttavia, la gravità delle patologie fumo-correlate rendono ragione della raccomandazione all'evitamento assoluto dell'esposizione al fumo passivo, indipendentemente dalla possibilità che il fumo favorisca lo sviluppo di sensibilizzazione allergica.

Bibliografia

1. Magnusson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:898-904.
2. Kulig M, Luck W, Lau S et al. Effect of pre- and post-natal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54:220-8.
3. Lannero E, Wickman M, van Hage M et al. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172-6.
4. Liotta G, Ferlisi A, Malizia V et al. Esposizione a fumo di sigarette nel bambino e rischio di allergia: cosa sappiamo? *RIAP* 2011;25:22-30.
5. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.

Quesito 18. Quali sono le strategie di prevenzione per la protezione dei bambini e degli adolescenti dal fumo?

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità il fumo è la prima causa di morte prevenibile, responsabile ogni anno della morte di più di 5 milioni di persone in tutto il mondo per cancro, malattie cardiovascolari e respiratorie.

Più del 50% dei bambini è correntemente esposto al fumo passivo nelle mura domestiche, soprattutto nelle famiglie di condizione sociale più bassa: gli interventi sui genitori hanno quindi un effetto positivo anche sui figli. Ricordiamo che i bambini risultano particolarmente colpiti dall'ETS e questo anche per la scarsa capacità dei genitori di creare per il bambino un ambiente libero dal fumo sia in casa sia fuori.¹

I pediatri hanno il ruolo fondamentale di promuovere la salute del bambino e dell'adolescente in ogni suo aspetto. Per quanto riguarda il problema del fumo, il pediatra si trova di fronte a una duplice sfida: da una parte rendere consapevole il *caregiver* della pericolosità dell'esposizione del bambino del fumo passivo, dall'altra informare il paziente adolescente dei rischi associati al fumo attivo.

Per poter effettuare una strategia di prevenzione efficace è importante conoscere come il bambino possa essere esposto al fumo.

In medicina preventiva, si è soliti distinguere tra fumo di prima, seconda e terza mano.

Il fumo di prima mano è il fumo attivo. Potrebbe sembrare di minore importanza per il paziente pediatrico, tuttavia, i dati dell'OMS dimostrano come l'adolescenza sia l'età in cui la maggior parte dei fumatori inizi a fumare.

Il fumo di seconda mano è il cosiddetto "fumo passivo" definito come l'inalazione involontaria da parte di persone non fumatori di sostanze provenienti da sigarette, pipe o sigari di altri individui.

Il fumo di terza mano, infine, è rappresentato dalle scorie che il fumo lascia negli ambienti, sui vestiti, sugli arredi, sui sedili delle auto. Esemplicativo è il caso di una madre che si accende una sigaretta sul balcone di casa, così da non viziare l'ambiente domestico. In questo modo si evita l'esposizione del bambino al fumo passivo ma non a quello di terza mano che si sarà depositato sui vestiti e potrà es-

sere respirato dal bambino quando viene preso in braccio. È quindi fondamentale ricordare che, anche quando i genitori fumano lontano dai bambini e dall'ambiente domestico (ad esempio ambienti lavorativi, auto, balconi e altri spazi esterni), gli effetti di esposizione per i piccoli sono sostanzialmente identici. Una sfida per il pediatra sarà dunque il sensibilizzare le famiglie verso tutte le tipologie di possibile esposizione al fumo.

Per ridurre e, auspicabilmente, annullare l'esposizione al fumo, è necessario un approccio multidisciplinare (sanitario, sociale, culturale, ambientale) in collaborazione con istituzioni, amministrazioni e scuole.

L'intervento deve mirare a eliminare in tutte le età e situazioni l'abitudine al fumo.

Gli interventi di prevenzione primaria hanno l'obiettivo di ridurre l'offerta e l'accesso dei minori al tabacco e promuovere campagne motivazionali volte a evitare l'abitudine al fumo. L'intervento più efficace è quello di scoraggiare il fumo attivo negli adolescenti.

I provvedimenti principali vertono soprattutto sull'informazione, sull'educazione sanitaria nelle scuole, sulla proibizione del fumo in tutti gli edifici scolastici e negli ambienti pubblici.

È importante anche la proibizione della pubblicità e della vendita ai minori, le restrizioni del fumo negli adulti e la loro disassuefazione al tabagismo nonché l'aumento dei prezzi delle sigarette. È bene ricordare ai genitori come la disassuefazione al tabagismo migliori lo stato di salute personale e dei propri figli. Quando falliscono le prevenzioni primarie o è già presente un'abitudine al fumo, è auspicabile la prevenzione secondaria, volta a limitare l'abitudine al fumo nei giovani permettendo un recupero della funzionalità polmonare.²

Recentemente si è osservata una notevole diffusione delle cosiddette "sigarette elettroniche". Se per il fumatore possono rappresentare un aiuto alla disassuefazione, poco si conosce sui possibili effetti del fumo passivo e del fumo di terza mano derivante da questi dispositivi. In completa assenza di dati di sicurezza sugli effetti dei vapori di sigaretta elettronica, si sconsiglia l'esposizione anche in questo caso. È inoltre importante raccomandare di tenere tutto il materiale necessario per la sigaretta elettronica fuori dalla portata dei bambini. In America, dove il fenomeno si è

manifestato prima rispetto all'Italia, sono in aumento i casi di intossicazione da ingestione delle sostanze contenute nelle *e-cigarette* da parte dei bambini.³ **Raccomandazione:** i pediatri hanno il ruolo fondamentale di promuovere la salute del bambino e dell'adolescente in ogni suo aspetto. Per quan-

to riguarda il problema del fumo, il pediatra si trova di fronte a una duplice sfida: da una parte rendere consapevole il *caregiver* della pericolosità dell'esposizione del bambino al fumo passivo, dall'altra informare il paziente adolescente dei rischi associati al fumo attivo.

Bibliografia

1. Puig C, Sunyer J, Garcia-Algar O et al. Incidence and risk factors of lower respiratory tract illnesses during infancy in a Mediterranean birth cohort. *Acta Paediatr* 2008;97:1406-11.
2. La Grutta S, Rossi GA; SIMRI. I danni dell'esposizione al fumo di sigaretta: fisiopatogenesi, implicazioni cliniche, strategie di intervento in *Pediatria*.
3. Durmowicz EL. The impact of electronic cigarettes on the paediatric population. *Tob Control* 2014;23Suppl 2:ii41-6.

Quesito 19. Perché le muffe rappresentano un fattore di rischio ambientale per il bambino?

Modifiche dei livelli di temperatura ambientale, grado di umidità e ventilazione giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo e/o esacerbazione dei sintomi di asma bronchiale. In particolare, le riesacerbazioni dei sintomi asmatici nel bambino sono comunemente legate a incremento del grado di umidità ambientale e all'esposizione alle muffe.¹ Esistono diverse specie di muffe, ma le più comuni sono *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* e *Penicillium*. Tra queste, la più studiata è sicuramente l'*Alternaria*.²

L'associazione tra esposizione domestica alle muffe e la prevalenza di malattie allergiche in bambini e adolescenti è stata indagata durante la seconda fase degli Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente (SIDRIA-2). L'asma e la rinite allergica sono risultate fortemente correlate all'esposizione a muffe durante il primo anno di vita, sia nei bambini sia negli adolescenti.³ Lo studio PATY (*Pollution and the Young*) ha confermato la relazione positiva tra muffe visibili, asma e sensibilizzazione ad allergeni inalanti.⁴ Nella Cochrane

review pubblicata da Sauni, gli interventi di prevenzione nei confronti delle muffe hanno mostrato di ridurre, anche se solo in maniera limitata, le visite mediche dovute alla riacutizzazione della sintomatologia respiratoria allergica.⁵

Se la prevenzione per l'esposizione alle muffe si è dimostrata importante per prevenire la sensibilizzazione allergica, l'evitamento dell'allergene diviene imperativo quando è dimostrata l'allergia. Nei pazienti allergici vanno proposte le seguenti norme comportamentali: eliminare le possibili fonti di umidità in scantinati (ad esempio perdite di tubazioni sotterranee o infiltrazioni), usare un deumidificatore in qualsiasi zona della casa che presenti umidità mantenendo i livelli di umidità inferiore al 50%, cambiare regolarmente i filtri dei condizionatori dell'aria.⁶

Raccomandazione: l'asma e la rinite allergica sono risultate fortemente correlate all'esposizione a muffe durante il primo anno di vita, sia nei bambini sia negli adolescenti. Se la prevenzione per l'esposizione alle muffe si è dimostrata importante per prevenire la sensibilizzazione allergica, l'evitamento dell'allergene diviene imperativo quando è dimostrata l'allergia.

Bibliografia

1. Weitzman M, Baten A, Rosenthal DG et al. Housing and child health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2013;43:187-224.
2. Wright LS, Phipatanakul W. Environmental remediation in the treatment of allergy and asthma: latest updates. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:419.
3. La Grutta S. Esposizione ad inquinanti ambientali ed effetti sulla funzione polmonare e d'asma in età pediatrica. *Rass Patol Apparato Respir* 2009;24:2-11.
4. Antova T, Pattenden S, Brunekreef B et al. Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study. *J Epidemiol Community Health* 2008;62:708-14.
5. Sauni R, Uitti J, Jauhiainen M et al. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD007897.
6. WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Dampness and Mould. Geneva: World Health Organization; 2009.

I passi ragionati per il pediatra

La sensibilizzazione allergica nei bambini e le malattie allergiche che ne derivano sono in incremento da qualche decennio. Parte di questo incremento è fittizio perché deriva da una maggiore attenzione da parte dei genitori e dei medici anche per sintomatologie moderate. Parte dell'incremento è invece reale, anche al netto delle allergie presunte, ma non vere (per ogni allergico vero c'è un altro individuo che crede di essere allergico, senza però esserlo).

Numerosi studi si sono dedicati a individuare i fattori che innescano la sensibilizzazione allergica (e che potrebbero spiegare il suo incremento) e le eventuali strategie di prevenzione primaria. Non sono state individuate risposte univoche e questo rende la gestione dell'allergia nel bambino complessa per il clinico.

La *Consensus*, basata su un'analisi rigorosa della più recente *Evidence-Based Medicine* (EBM) internazionale, è un facile e utile strumento per il pediatra nella sua pratica clinica.

Il pediatra si trova oggi di fronte all'offerta di numerosi interventi, presidi, alimenti funzionali, pro e prebiotici, vitamine che vengono proposti per la prevenzione delle allergie e che non possono essere tutti acriticamente adottati. Nell'attività clinica bisogna infatti tener sempre presente che **è colpevole non solo il non fare ciò che sarebbe utile**, ma anche il fare ciò che non è utile. Fare ciò che non è utile ha un costo per la società, la famiglia e il bambino.

Nella scienza vi sono talora dati incontrovertibili: la *Consensus* li recepisce e chiarisce quali sono gli interventi che possono essere attuati in EBM nel bambino ad alto rischio di allergia. Vi sono però talora zone grigie, perché i risultati della ricerca sono insufficienti o contrastanti. Queste zone grigie si proiettano nella clinica rendendo difficile il compito del pediatra e anche di queste zone viene dato conto nella *Consensus*.

Esemplificativo è quanto riguarda l'esposizione agli allergeni dell'acaro: viene indicato il tipo di intervento da impiegare (come il deumidificatore) e il forte livello di raccomandazione, fornendo pratiche raccomandazioni. In parallelo, altri interventi, come l'uso di acaricidi, non sono invece consigliati. La *Consensus* fornisce una linea di condotta sull'introduzione all'asilo nido: non vi sono ancora evidenze definitive sul fatto che le infezioni favoriscano o prevenano lo sviluppo di sensibilizzazione

allergica.

Ai fini della prevenzione primaria non viene raccomandato di evitare l'esposizione agli animali domestici deliberatamente attuata a scopo preventivo. Se il bambino è già sensibilizzato, e se questa sensibilizzazione è dimostratamente causa di malattia, l'allontanamento da casa del gatto o del cane può essere raccomandato dopo un'attenta valutazione delle ripercussioni psicologiche che possono derivare dalla perdita dell'affetto dell'animale.

Relativamente ad altri tipi di intervento, come l'impiego di lattini speciali, il documento sottolinea la mancanza di prove di efficacia che ne giustifichino l'impiego indiscriminato. L'attenta analisi delle evidenze, e la valutazione del rapporto fra costi e benefici, non consentono al momento di individuare una sicura efficacia preventiva delle formule parzialmente ed estesamente idrolizzate e, quindi, di definire specifiche raccomandazioni. **Per il trattamento delle allergie alle proteine del latte vaccino le formule eHF e quelle a base di aminoacidi continuano ad essere raccomandati.**

Non è stata dimostrata alcuna efficacia preventiva della supplementazione alimentare con acidi grassi polinsaturi, vitamine o minerali sullo sviluppo delle allergie alimentari e delle altre patologie atopiche, né somministrati al bambino, né somministrati alla madre durante la gravidanza o durante l'allattamento.

Per la prevenzione di asma, rinite e delle malattie allergiche in generale l'uso dei probiotici non può essere preso in considerazione per la sua dimostrata inefficacia. La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza, dopo la gravidanza, o anche al bambino nei primi 6 mesi di vita, può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche nei rari casi a patogenesi allergica, in bambini a alto rischio. L'effetto è modesto, ma costante nei diversi studi. Il loro utilizzo dovrebbe sempre essere valutato di caso in caso tenendo conto dei valori e delle preferenze delle famiglie. In presenza di dati che suggeriscono l'esistenza di un rapporto tra latitudine (e conseguente livello di esposizione solare) livelli di vitamina D e prevalenza e gravità di malattie allergiche i dati, provenienti dagli studi osservazionali, sono contrastanti. Sono quindi necessari ulteriori studi prima di introdurre la vitamina D come strumento per la prevenzione primaria della

sensibilizzazione allergica.

Sull'allattamento materno i dati in letteratura possono essere definiti controversi e non è stato dimostrato un univoco effetto protettivo nella profilassi primaria. L'allattamento al seno esclusivo per almeno 4 mesi e fino a 6 mesi deve essere indiscriminatamente promosso da tutti i pediatri, per gli incontrovertibili effetti benefici nutrizionali, immunologici e psicologici.

La mancanza di prove di efficacia all'attuale stato dell'arte non implica necessariamente che alcuni interventi non potrebbero rivelarsi efficaci in futuro. Qualora rigorosi studi ne dimostrassero l'efficacia questi interventi entrerebbero nella EBM e

verrebbero quindi raccomandati.

La *Consensus* propone una serie di passi ragionati per il pediatra sul cosa fare e cosa non fare alla luce dei dati della letteratura e anche sulla base del giudizio degli esperti del panel multidisciplinare della *Consensus*.

È fondamentale, nella *Consensus*, il costante richiamo all'EBM. L'attività clinica è difficile e irta di potenziali errori, anche quando attuata secondo i più rigorosi criteri scientifici. Al di fuori di questi criteri la clinica diviene una pratica azzardata, imprevedibile nelle sue conseguenze. Diffondere e ribadire ai pediatri questo concetto generale è un ulteriore merito della *Consensus*.