



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

***SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN  
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA***

**TESI DI SPECIALIZZAZIONE**

**"LE ALLERGIE ALIMENTARI:  
GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA DIETA DI PRIVAZIONE"**

**RELATORE**

PROF.M.FIORILLI

**CORRELATORE**

PROF.SSA L. INDINNIMEO

**SPECIALIZZANDA**

DOTT.SSA FEDERICA ROTA  
MATRICOLA N°317160

**ANNO ACCADEMICO**

**2009-2010**

## INDICE

### CAPITOLO I

<b>1.0) Introduzione</b>	<b>4</b>
<b>1.1) L'allergia alimentare</b>	<b>4</b>
<b>1.2) Patogenesi</b>	<b>8</b>
<b>1.2.1) Sistemi T helper 1 e T helper 2</b>	<b>8</b>
<b>1.2.2) L'infiammazione allergica</b>	<b>9</b>
<b>1.2.3) La genetica</b>	<b>10</b>
<b>1.2.4) Meccanismi immunologici locali nell'allergia alimentare</b>	<b>13</b>
<b>1.2.5) Il concetto di tolleranza</b>	<b>16</b>
<b>1.3) La sintomatologia dell'allergia alimentare</b>	<b>20</b>
<b>1.4) La diagnosi</b>	<b>36</b>
<b>1.5) La terapia</b>	<b>41</b>

### CAPITOLO II

<b>2.0) Le allergie alimentari e la Qualità della Vita</b>	<b>45</b>
<b>2.1) Cosa si intende per qualità della vita</b>	<b>45</b>
<b>2.2) Le conseguenze nella sfera emotivo – comportamentale</b>	<b>47</b>
<b>2.3) L'ansia per il cibo: il vissuto della pratica alimentare</b>	<b>50</b>
<b>2.4) Le limitazioni sociali e familiari</b>	<b>53</b>

### CAPITOLO III

<b>3.0) Scopo dello studio</b>	<b>55</b>
--------------------------------	-----------

### CAPITOLO IV

<b>4.0) Materiali e metodi</b>	<b>56</b>
<b>4.1) Casistica e piano di studio</b>	<b>56</b>

<b>4.2) Questionario</b>	<b>56</b>
<b>4.3) Statistica</b>	<b>58</b>
<b>CAPITOLO V</b>	
<b>5.0) Risultati</b>	<b>60</b>
<b>5.1) Casistica</b>	
<b>5.2) Analisi preliminare dei dati</b>	<b>65</b>
<b>5.3) Differenze tra gruppi</b>	<b>67</b>
<b>5.3.1) Relazione tra gravità dell'allergia e QdV</b>	<b>67</b>
<b>5.3.2) Relazione tra fasce di età e QdV</b>	<b>69</b>
<b>5.3.3) Relazione tra numero di diete e QdV</b>	<b>70</b>
<b>5.3.4) Relazione tra genere e QdV</b>	<b>71</b>
<b>5.3.5) Relazione tra durata della dieta e QdV</b>	<b>72</b>
<b>CAPITOLO VI</b>	
<b>6.0) Discussione e conclusioni</b>	<b>74</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>81</b>

## **CAPITOLO I**

### **1.0) Introduzione**

L'allergia nelle ultime decadi ha assunto le caratteristiche fenomenologiche di una vera e propria epidemia. In modo particolare l'allergia alimentare (AA) ha acquisito una notevole importanza sia per l'opinione pubblica che per tutto l'ambiente medico, particolarmente per i pediatri e per le famiglie in quanto riscontrabile già nei primi mesi di vita e con lo svezzamento. Le reazioni conseguenti all'assunzione di alimenti sono da anni al centro di un vasto dibattito che ne investe gli aspetti epidemiologici, patogenetici e clinici. Purtroppo la complessità dei meccanismi coinvolti, la variabile espressività clinica e le obiettive difficoltà diagnostiche hanno generato dubbi interpretativi e un rilievo ingiustificato a tesi prive di una solida base sperimentale. Il fatto che i disturbi alimentari rappresentino un problema molto avvertito dalla popolazione ha portato a sovrastimarne la frequenza, sottostimando, al contempo, le conseguenze psicologiche e nutrizionali di interventi dietetici del tutto inappropriati<sup>1</sup>.

### **1.1) L'allergia alimentare**

L'allergia alimentare (AA) consiste in una reazione avversa ad antigeni proteici di origine alimentare mediata da meccanismi immunologici innescati in larga misura, ma non esclusivamente, dalla produzione di IgE specifiche, con l'instaurarsi di una infiammazione prevalentemente T helper 2, conseguenza del mancato sviluppo o della perdita della tolleranza orale alle proteine alimentari. Le allergie alimentari Non IgE mediate includono invece uno spettro di manifestazioni cliniche per le quali è molto probabile un'eziologia immunitaria

che, tuttavia, non coinvolge primariamente l'azione delle IgE. Ad oggi sappiamo che per gli isotipi diversi dalle IgE (IgA, IgG, IgG4) non è dimostrato alcun ruolo patogenetico nell'uomo dal momento che questi anticorpi "anti-alimento" possono riscontrarsi anche in soggetti sani. Per quanto riguarda gli immunocomplessi circolanti, un loro ruolo patogenetico è stato segnalato solo quarant'anni fa per una forma molto rara di allergia al latte vaccino (sindrome di Heiner) ; viceversa è crescente l'evidenza a favore di un ruolo patogenetico dell'immunità cellulo-mediata, per esempio in alcune forme di dermatite atopica nell'infanzia, esofagite, gastrite, gastroduodenite e gastroenterite eosinofila, o dell'immunità esclusivamente T linfocito-mediata, mediatrice dell'enteropatia con malassorbimento da proteine alimentari del lattante, enterocolite/proctite da proteine alimentari e, verosimilmente, celiachia e dermatite erpetiforme.

Con il termine di intolleranza alimentare si descrivono invece le risposte anomale all'ingestione di un alimento nelle quali si esclude l'intervento del sistema immunitario. Queste costituiscono un gruppo eterogeneo di reazioni le cui manifestazioni sono simili a quelle delle reazioni allergiche ed i cui meccanismi patogenetici possono essere molto variabili: su base enzimatica, il cui esempio più noto è l'intolleranza al lattosio; a eziologia farmacologica, come nel caso delle amine vasoattive, ed infine a meccanismo non definito<sup>2</sup>.

La prevalenza delle allergie alimentari sta aumentando soprattutto nei Paesi industrializzati, collocabile al 3% nella popolazione generale. E' ormai noto che la prevalenza dell'allergia alimentare sia più elevata nei primi anni di vita; l'incidenza viene stimata tra il 6 e l'8% nei primi 2 anni, mentre tende a diminuire con l'età. Possiamo darle un valore medio di prevalenza in età pediatrica del 5%.

In riferimento ad allergeni specifici invece la prevalenza di allergia alimentare è del 1,2%-17% per il latte di mucca; 0,2%-7% per l'uovo; 0%-2% per le nocciole e per il pesce; 0%-10% per i crostacei.

Si è da più parti cercato di individuare fattori di rischio o markers di rischio per AA, ma nessuno si è dimostrato valido alla prova dei fatti.

In particolare:

1. L'anamnesi familiare positiva: è ampiamente dimostrato che la raccolta della storia familiare è il metodo più utile e pratico per identificare precocemente i bambini a rischio. La presenza di patologia allergica in un solo genitore aumenta il rischio di sviluppo di allergia nel figlio e quando è presente in un genitore e in un fratello oppure in entrambi i genitori comporta un rischio di sviluppo della stessa patologia tra il 40 e il 70% , ma nulla è specificamente riferito alla AA.

2. L'anamnesi personale positiva: l'atopia è definita come la predisposizione genetica a sviluppare IgE in risposta all'esposizione ad un allergene, dimostrata dalla cutipositività allo skin prick test o alla positività al RAST .

3. La dieta materna in gravidanza: questo punto è particolarmente controverso perché non è provato che gli antigeni alimentari che oltrepassano la barriera utero-placentare possano avere un ruolo patogenetico. Di fatto la dieta in gravidanza ha fallito l'obiettivo di prevenire la AA e le malattie allergiche in generale e hanno invece portato alla nascita di bimbi prematuri e piccoli per l'età gestazionale. Per questo la dieta non è assolutamente indicata e anche l'American Academy of Pediatrics raccomanda alle donne in gravidanza di evitare solo l'assunzione di nocciole, opinione peraltro non condivisa dalle Società Europee.

4. La dieta della madre nutrice: anche su questo fattore di rischio i pareri sono

dissonanti e le esperienze del passato di dieta di eliminazione di molti cibi tra i quali uovo, pesce e noccioline nella madre nutrice a scopo profilattico hanno di nuovo fallito l'obiettivo. Anche in questo caso, e senza alcuna validazione scientifica, ma solo per prudenza, si consiglia di eliminare dalla dieta soltanto alimenti, come le noccioline, conosciuti per il loro potenziale sensibilizzante nei lattanti.

5. Il precoce svezzamento: numerosi studi hanno associato una maggiore incidenza di malattia allergica nei bambini svezzati precocemente, cioè prima dei 4 mesi, o tardivamente, cioè dopo i 6 mesi. Si consiglierebbe quindi l'introduzione dilazionata dei singoli gruppi di principali alimenti e di attendere 12 mesi d'età per l'introduzione dei latticini, i 24 mesi per l'uovo, i 36 per le noccioline, pesce e frutti di mare. In realtà esistono altri studi che dimostrano esattamente il contrario, per cui la precoce introduzione di alimenti diversi dal latte svolgerebbe un'azione protettiva.

6. Il valore delle IgE nel sangue: un alto valore di IgE antigene specifiche nel sangue ha significato predittivo positivo, ed è stato ipotizzato che un elevato rapporto IgE specifiche/IgE totali comporti un maggior rischio di sviluppare sintomi di malattie allergiche. Per quanto concerne il significato patogenetico delle IgE specifiche per alimenti va tuttavia sottolineato che la diagnosi di AA non deve basarsi su questi valori, ma solo ed esclusivamente sul test di scatenamento.

7. L'esposizione al fumo passivo: è stato dimostrato che il fumo in gravidanza non è associato a sensibilizzazione e quindi ad aumentato rischio allergico per il nascituro. Al contrario è stata dimostrata la correlazione tra esposizione al fumo passivo ed atopia nei primi 2 mesi di vita<sup>3-4-5</sup>.

## **1.2) Patogenesi**

### **1.2.1) Sistemi T helper 1 e T helper 2**

Per trattare in modo completo l'immunità specifica e l'allergia bisogna definire il "paradigma Th1/Th2" e comprendere come uno squilibrio tra questi due sistemi si ripercuota sulle reattività del nostro organismo. I linfociti Th 1 e Th 2 rappresentano due forme estremamente polarizzate della risposta immune specifica mediata dai linfociti T CD4+. Le risposte di tipo Th 1 si verificano nel corso di infezioni sostenute da batteri intracellulari e da alcuni virus, sono caratterizzate dalla produzione di IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  ed hanno la capacità di indurre la produzione di anticorpi opsonizzanti e fissanti il complemento da parte dei linfociti B, di attivare le cellule macrofagiche, di svolgere citotossicità cellulare e anticorpo-mediata nonché di entrare in gioco nell'immunità cellulare mediata. I linfociti T helper 2 invece sono deputati alla difesa dalle infestazioni parassitarie e intervengono in caso di allergia/anafilassi. Essi producono citochine quali l'IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 che evocano la produzione di notevoli concentrazioni di anticorpi, incluse le IgE, favoriscono la differenziazione, l'attivazione e la sopravvivenza in situ dei granulociti eosinofili ed inibiscono diverse funzioni macrofagiche; di conseguenza le risposte a prevalente polarizzazione T helper 2 inducono quella che viene chiamata "infiammazione allergica". Le citochine prodotte dai Th 1 e Th 2 svolgono reciprocamente un'azione inibitoria, in un delicato equilibrio, regolato da molteplici fattori, soprattutto dalle APC e da una particolare sottopopolazione di cellule regolatorie (T reg), di cui sono noti diversi profili molecolari. Queste ultime producono



grandi quantità di TGF- $\beta$  e IL-10 con effetto antinfiammatorio: potrebbero avere la funzione di regolare o forse spegnere l'infiammazione allergica e una scarsa presenza o funzione di questa sottopopolazione ad attività regolatoria potrebbe contribuire allo sviluppo di allergia<sup>6</sup>.

### **1.2.2) L'infiammazione allergica**

Si definiscono allergiche tutte le malattie caratterizzate da un'infiammazione allergica, qualunque sia la causa che l'ha innescata e in particolare si definiscono atopiche quelle riconducibili ad uno stato atopico, intendendo per atopia la tendenza a produrre elevate quantità di IgE in risposta ad allergeni ubiquitari. Nei soggetti predisposti a produrre IgE, l'infiammazione allergica viene innescata dagli allergeni che si legano alle IgE presenti sulle mast-cellule, dando inizio alla fase acuta della reazione infiammatoria, che sarà seguita, a distanza di qualche ora, dalla fase tardiva. La reazione acuta è mediata dall'istamina, da leucotrieni, chinine e prostaglandine che causano contrazione del muscolo liscio, vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e ipersecrezione di muco. Inoltre le mastcellule liberano citochine (IL-4, TNF- $\alpha$ , ECF-eosinophil chemotactic factor) ad azione chemiotattica per linfociti, eosinofili e polimorfonucleati che arrivano a popolare il sito infiammatorio alcune ore (4-8) dopo l'incontro con l'allergene e danno origine alla fase tardiva. A questa contribuiscono anche i T linfociti cui viene presentato direttamente l'allergene e che vengono indotti perciò a differenziarsi preferenzialmente in Th2, a proliferare e a produrre fattori chemiotattici per gli eosinofili che sinergizzano l'azione delle citochine linfocitarie. I linfociti Th2 infatti, come già detto, producono IL-5 e GM-CSF (che richiamano e attivano gli eosinofili), l'IL-4 (che aumenta la

produzione di IgE), altre citochine che agiscono sulle mastcellule inducendo il rilascio di ulteriore IL-4 e IL-13 con effetti attivatori di feedback sugli stessi linfociti T. Inoltre, l' IL-9 e l' IL-13 sono responsabili della ipersecrezione di muco ed inducono metaplasia delle cellule mucipare, mentre la IL-4 e la IL-13 stimolano la crescita dei fibroblasti e svolgono attività chemiotattica su queste cellule, inducendo anche la sintesi di proteine della matrice extra-cellulare. La IL-5 e la IL-9 favoriscono la fibrosi sub epiteliale, fenomeno a cui partecipano attivamente anche il TGF- $\beta$ , prodotto dagli eosinofili attivati e dai fibroblasti, nonché la IL-6 prodotta dai diversi tipi cellulari ,incluse le stesse cellule Th 2. Anche la IL-11, prodotta dagli eosinofili attivati e dalle cellule epiteliali, provoca alterazioni delle vie aeree caratterizzate da fibrosi sub epiteliale, aumentata deposizione di collagene ed accumulo di fibroblasti, miofibroblasti e miociti. Nel loro complesso quindi le citochine Th 2 sono direttamente responsabili dell'infiammazione allergica ed indirettamente anche delle alterazioni permanenti, quali il *remodelling*, che è probabilmente il risultato di un tentativo dell'organismo di bloccare e di riparare i danni dell'infiammazione<sup>7</sup>.

### **1.2.3) La genetica**

Esiste una lunga lista di geni o regioni gnomiche potenzialmente coinvolti nel determinismo delle malattie allergiche, sicuramente destinata ad ampliarsi attraverso le continue ricerche. Considerata la certa natura polifattoriale delle malattie allergiche però nessuno di tali geni può essere considerato "il gene dell'allergia".

Possiamo raggruppare i geni di suscettibilità per le malattie allergiche in tre principali categorie:

1. Geni che regolano la produzione policlonale delle IgE e la condizione di flogosi a impronta eosinofila;
2. Geni che regolano la risposta IgE specifica, dove presente;
3. Geni che regolano la reattività d'organo.

1. Geni che regolano la produzione di IgE totali e la flogosi allergica eosinofila: la produzione di IgE totali risulta regolata da meccanismi genetici diversi da quelli coinvolti nella produzione di IgE specifiche, infatti la presenza di elevati livelli di IgE totali, come può essere nei soggetti sani, nei fumatori o in soggetti con varia patologia non allergica, non si accompagna al riscontro di IgE specifiche.

La regione cromosomica 5q31-q33 contiene tutta una serie di geni potenzialmente implicati nel controllo genetico della produzione di IgE. Dal centromero verso il telomero si ritrova: il cluster di citochine, comprendente IL-13, IL-4, IL-5, IL-3 ed IL-9, elementi determinanti nel condizionare il profilo T helper2 dei soggetti allergici; geni che giocano un ruolo importante nella risposta infiammatoria, come IFN regulator factor; geni che controllano la crescita, il differenziamento e la proliferazione dei macrofagi come l'Early Growth Factor Response (EGFR-1), il Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor-2 (GM-CSF-2); il recettore per il Colony-Stimulating Factor-1 (CSF-1R), il marcatore dei macrofagi CD14 e il gene codificante per il recettore beta-2 adrenergico.

Altra regione genomica di rilevanza è rappresentata dal cromosoma 11q13, codificante per la catena beta del recettore ad alta affinità per le IgE. Sebbene tale catena non sia essenziale per il legame con le IgE, essa è responsabile dell'amplificazione del segnale intracellulare e di una aumentata espressione cellulare dopo il legame con le catene alfa e gamma. Alterazioni di questa

funzione o della regolazione della sua espressione possono risultare molto importanti nel contesto della patologia allergica.

## 2. Geni che regolano la risposta IgE specifica

Un'esaltata risposta IgE specifica nei confronti di allergeni comuni rappresenta uno dei markers principali di allergia. La presenza di IgE specifiche, valutata attraverso positività ai test cutanei e/o del RAST, tuttavia può essere presente anche in soggetti asintomatici. Inoltre, soggetti senza IgE specifiche possono avere IgG specifiche nei confronti di allergeni comuni o presentarle dopo somministrazione dell'allergene. Nell'ambito del riconoscimento dell'antigene e della risposta anticorpale, è di primaria importanza il ruolo svolto dal complesso ternario formato dal recettore dei linfociti (TCR) da un lato e peptidi legati alle molecole HLA di classe II dall'altro. Tale fenomeno è alla base dell'attivazione linfocitaria di tipo Helper 2 che porta poi all'infiammazione allergica. Vi è un elevato grado di polimorfismo dei geni che codificano per queste molecole (geni HLA e TCR) che influenza le capacità di legame e di riconoscimento degli antigeni in modo da determinare negli individui risposte differenti ai diversi allergeni.

Le regioni cromosomiche a tal proposito più implicate sono la 6p21-23 e la 14q12. Sulla prima mappa il Complesso Maggiore di Istocompatibilità, l'HLA, e per alcuni geni HLA di classe II (HLA-DRB1 e DQB1) è stato stabilito con relativa certezza il ruolo predisponente verso risposte specifiche agli allergeni.

Sulla regione 14q12 invece mappa il complesso genetico  $\alpha/\delta$  per le corrispondenti catene del T cell receptor (TCR/CD23) che entra in gioco nel riconoscimento dell'antigene e quindi nell'attivazione del segnale di switch isotipico IgE nelle

cellule B.

### 3. Geni che regolano l'iperreattività degli organi bersaglio.

L'iperreattività d'organo è una variabile fisiopatologica peculiare delle malattie allergiche. I meccanismi alla base di questo fenomeno sono in gran parte sconosciuti. La maggior parte dei dati genetici a disposizione riguarda la suscettibilità e l'iperreattività bronchiale; in particolare è noto che sul cromosoma 5q31-q33 mappano geni coinvolti nel processo di infiammazione e controllo della risposta immunitaria. Nove polimorfismi sono stati descritti per il gene beta-2 adrenergic receptor (ADRB2), recettore espresso a livello della muscolatura liscia polmonare, dove riveste un ruolo fondamentale nel determinare il rilassamento delle vie respiratorie<sup>6</sup>.

#### **1.2.4) Meccanismi immunologici locali nell'allergia alimentare**

La mucosa intestinale è la più estesa barriera che separa l'organismo dall'ambiente esterno, costituito dal lume intestinale. Costantemente esposta a numerosi stimoli antigenici provenienti dalla digestione di macromolecole proteiche alimentari, da virus, batteri e parassiti nonché dalla flora batterica residente, essa limita e regola l'assorbimento degli antigeni, ne modula gli effetti ed elimina i prodotti di scarto. Nel suo compito si serve sia di fattori fisicochimici che cellulari. L'azione fisica di barriera nei confronti delle macromolecole eterologhe è garantita in primo luogo dall'integrità del rivestimento epiteliale, le cui cellule sono unite da giunzioni occludenti e coperte da uno spesso strato di muco che intrappola le particelle, i batteri e i virus; da fattori aspecifici quali la motilità intestinale, l'acidità gastrica e gli enzimi duodeno-pancreatici che aiutano a rafforzare l'azione di tale barriera nonché a distruggere i patogeni e a renderli

non immunogenici. L'immunità innata, attraverso le cellule natural killer, i leucociti polimorfonucleati, le cellule epiteliali macrofagiche e i recettori toll-like, insieme alle componenti dell'immunità acquisita, quali i linfociti intraepiteliali e della lamina propria, le placche di Peyer, le IgA secretorie, le citochine e i follicoli linfatici costituiscono la parte attiva di tale barriera verso gli antigeni esterni. Il tubo digerente, infatti, è l'organo dotato della componente linfoide più estesa dell'organismo che viene considerata nella sua globalità come un'unità anatomico funzionale unica, denominata GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Ne fanno parte le placche di Peyer (PP), raggruppamenti di noduli linfatici localizzati soprattutto nella porzione inferiore dell'ileo e disposti parte nella mucosa e parte nella sottomucosa. Sono generalmente ricoperti da mucosa priva di villi e costituiti da centri germinativi caratterizzati da una popolazione prevalentemente di linfociti B nella zona centrale circondati in periferia da linfociti T. Da qui i linfociti T infiltrano la lamina propria della mucosa e l'epitelio intestinale, mentre i linfociti B, dopo stimolazione antigenica, migrano nei linfonodi mesenterici per maturare e rientrano poi nella lamina propria della mucosa ove si differenziano in plasmacellule produttrici di IgA dimeriche secretorie. L'epitelio che ricopre le PP, privo di villi, consiste di cellule specializzate, note come cellule M, che costituiscono la via d'elezione per il passaggio transepiteliale di antigeni corpuscolati come le particelle virali; è probabile che invece non siano in grado di intercettare gli antigeni solubili. L'antigene endoluminale viene captato dalle cellule M e trasferito alle sottostanti cellule dendritiche che migrano nelle PP dove presentano l'antigene ai linfociti B e T. Qui i linfociti vengono attivati e iniziano a produrre TGF- $\beta$  che induce i

linfociti B a maturare in plasmacellule produttrici di IgA secretorie e in aggiunta svolge un ruolo fondamentale nella regolazione e soppressione dell'immunità cellulo-mediata.

Le cellule dendritiche si trovano subito al di sotto dell'epitelio intestinale e sono provviste di propaggini sottili che si insinuano negli spazi tra le cellule epiteliali fino alle giunzioni intercellulari. Essendo dotate di antigeni di istocompatibilità di classe II, queste si comportano come Cellule Presentanti L'Antigene (APC) e presentano gli antigeni al tessuto linfoide immunocompetente dei follicoli linfatici e delle PP.

Le cellule epiteliali dell'intestino, gli enterociti, agiscono come APC non professionali perché in grado di inglobare le proteine sfuggite alla proteolisi o i frammenti polipeptidici attraverso i microvilli dell'orletto a spazzola. Esprimendo sulla loro superficie antigeni MHC di II classe, esse sono in grado di presentare gli antigeni ai linfociti T, ma, a differenza delle Cellule Dendritiche professionali, gli enterociti attivano i linfociti CD8+ con conseguente soppressione della risposta immune locale.

E' molto importante comprendere che l'imaturità dei vari componenti della barriera intestinale e del sistema immune riduce l'efficienza della barriera mucosale infantile. Per esempio l'attività enzimatica nel periodo neonatale non è ottimale e il sistema delle IgA secretorie non è completamente maturo fino ai 4 anni. Di conseguenza, tale immaturità potrebbe giocare un ruolo rilevante nell'aumentata prevalenza delle infezioni gastrointestinali e delle allergie alimentari osservata nel primo anno di vita<sup>8-9</sup>.

### **1.2.5) Il concetto di tolleranza**

Allo sviluppo della tolleranza alimentare contribuiscono diversi fattori anche di natura non strettamente immunologica che hanno la finalità di limitare il contatto e la penetrazione nella mucosa degli antigeni presenti nel lume intestinale. Tra questi sono da menzionare:

1. L'ambiente acido gastrico e l'attività proteolitica della pepsina: riducono la presenza nel lume di macromolecole proteiche che, se assorbite, potrebbero indurre sensibilizzazione specifica. Questo è stato dimostrato in modelli animali: la somministrazione di antiacidi miscelati con gli alimenti, neutralizzando l'acidità gastrica durante la digestione, induceva l'aumento di IgE specifiche sieriche e la comparsa di reattività cutanea verso quegli alimenti.

2. L'attività proteolitica intraluminale esercitata dagli enzimi pancreatici e dalle proteasi degli enterociti: riduce il carico di proteine intatte che potrebbero essere assorbite. Sempre in modelli animali, è stato dimostrato che la sieralbumina somministrata direttamente nell'ileo (quindi non digerita) risulta altamente immunogena mentre viene perfettamente tollerata se somministrata per os (quindi digerita). A conferma di ciò la sieralbumina viene ugualmente tollerata se applicata direttamente nell'ileo, ma dopo essere stata sottoposta ad un processo di predigestione.

3. Il muco e la normale peristalsi intestinale: riducono l'adesione all'epitelio dei complessi macromolecolari e facilitano la loro clearance dal lume intestinale.

In condizioni di normalità la maggioranza delle proteine alimentari viene idrolizzata a singoli aminoacidi e piccoli frammenti peptidici che vengono assorbiti dagli enterociti.



Tuttavia è possibile, anzi è evenienza frequente, che anche piccole quantità di proteine alimentari vengano assorbite dal lume intestinale in forma di complessi macromolecolari, proteine intatte o di polipeptidi prodotti dalla digestione enzimatica, senza tuttavia che questo assorbimento causi sensibilizzazione o manifestazioni cliniche.

E proprio in questo consiste la cosiddetta “tolleranza orale”: il sistema immunitario mucosale mantiene la sorveglianza nei confronti delle proteine eterologhe che vengono assorbite, montando una attiva risposta immunitaria nei loro confronti senza però sviluppare reazioni infiammatorie potenzialmente dannose sia a livello locale, mucosale, che sistemico.

Pertanto la tolleranza orale non si configura come una “assenza di risposta” alle proteine eterologhe alimentari, ma appare semmai come una complessa “inibizione attiva” della risposta immunitaria nei confronti di questi peptidi. L’allergia alimentare dunque va considerata come una diretta conseguenza della alterazione di uno qualunque dei meccanismi che inducono o mantengono la tolleranza orale, tuttavia la complessità delle reazioni coinvolte e le limitate acquisizioni nell’uomo non consentono ancora di delineare con certezza gli eventi fisiopatologici che sottendono al fallimento di questa.

Sappiamo che nel topo la tolleranza può essere indotta attraverso la somministrazione di alte o di basse dosi di antigene.

La tolleranza ad alte dosi di antigene induce anergia clonale ovvero una inattivazione dei linfociti che rimangono circolanti (senza morte cellulare quindi) oppure delezione clonale (con la morte cellulare).

Per indurre in condizioni normali una efficiente risposta T linfocitaria è

necessario non solo che vi sia il legame tra il TCR del linfocita T e l'antigene, presentato nel contesto delle molecole dell'HLA dell'APC, ma è indispensabile l'interazione tra "molecole co-stimolatorie", costituite da altri recettori espressi sull'APC e specifici ligandi posti sul linfocita. Se la APC esprime scarse molecole di co-stimolazione, il legame tra TCR e antigene induce anergia e i linfociti T CD4+ sopravvivono ma restano incapaci di rispondere a quell'antigene anche se questo venisse nuovamente presentato da APC competenti, ovvero in presenza di co-stimolazione. Le cellule T anergiche non producono IL-2 e per questo non proliferano in risposta alla stimolazione antigenica anche da parte di APC competenti.

La delezione clonale si traduce invece nella morte cellulare per apoptosi, innescata dal legame tra due co-recettori inducibili, il FAS e il FAS ligando e può essere sperimentalmente bloccata da citochine proinfiammatorie quali la IL-12.

La tolleranza a basse dosi è mediata invece dai linfociti T regolatori di cui si conoscono 3 sottotipi principali: Th 3, Tr 1 e CD4+CD25+ :

I Th 3: queste cellule producono TGF- $\beta$ , IL-4 e IL-10 in grado di svolgere azione immunoregulatoria. Nel topo si è visto come il TGF- $\beta$  riduce le reazioni di ipersensibilità ritardata ed induce lo switch a plasmacellule secernenti Ig A secretorie. Tali dati trovano conferma anche nell'uomo: nei bambini allergici alle proteine del latte vaccino, i linfociti ottenuti da biopsie duodenali stimolati con le proteine del latte vaccino non producono né TGF- $\beta$  né IL-10.

I Th 1: queste cellule secernono IL-10 che stimola i T3 in modo autocrino e paracrino. I linfociti Th 1 sembrano essere presenti soprattutto nelle PP: è stato osservato che nei topi sensibilizzati con  $\beta$ -lattoglobulina per os, le PP

contenevano rilevanti quantità di Th 1, se si trattava di animali tolleranti mentre negli animali non tolleranti i linfociti Th 1 erano virtualmente assenti dalle PP.

I T linfociti CD4+CD25+ sono linfociti di derivazione timica. In uno studio che ha analizzato il ruolo dei CD4+CD25+ in bambini allergici alle proteine del latte vaccino sottoposto a challenge dopo dieta di eliminazione, è stato osservato che i soggetti divenuti tolleranti possedevano livelli di cellule CD4+CD25+ nettamente maggiori rispetto ai soggetti che non avevano sviluppato tolleranza. Inoltre i linfonodi del sangue periferico dopo rimozione delle cellule CD4+CD25+ andavano incontro ad intensa proliferazione in risposta alla  $\beta$ -lattoglobulina suggerendo che l'induzione della tolleranza a livello intestinale nell'uomo possa essere riconducibile all'azione della sottopopolazione CD4+CD25+.

In ultimo la flora intestinale è importantissima nell'induzione della tolleranza. Si è visto come topi germ free non sviluppano tolleranza verso gli antigeni somministrati per os. La flora batterica commensale stimola l'immunità innata attraverso i Toll Like Receptors che riconoscono particelle espresse sulle pareti dei batteri e dei virus inducendo il rilascio di citochine pro infiammatorie. La continua stimolazione del TLR4 da parte della microflora intestinale genera una popolazione di T regolatori in grado di modulare, attraverso la secrezione di IL-10, la tolleranza sia verso antigeni orali, con conseguente minor possibilità di sviluppare allergia alimentare, sia verso batteri commensali dell'intestino e quindi diminuita possibilità di enterocoliti. L'innesco dell'allergia alimentare potrebbe essere riconducibile all'arrivo nell'intestino dell'allergene alimentare in forma già legata alle IgE, questo, legandosi ai recettori inducibili delle ultime, potrà attraversare l'epitelio ed entrare in contatto con le APC subepiteliali.

Tuttavia questo è un meccanismo non provato nell'uomo, ben più probabile è che le APC peschino con le loro propaggini nel lume intestinale, catturando gli antigeni alimentari per poi presentarli ai linfociti Th 2. In assenza o carenza di stimoli regolatori, quali i linfociti T regolatori, l'IL-10 e il TGF- $\beta$ , i linfociti Th 2 producono IL-4 e IL-13 che reclutano e stimolano i linfociti B a maturare in plasmacellule che producono IgE specifiche anziché IgA. Queste vanno a stimolare i mastociti e la produzione di sostanze anafilattogene e di citochine infiammatorie, IL-13 e IL-5, che reclutano numerosi eosinofili, amplificando la reazione infiammatoria allergica. I linfociti B si portano poi nei linfonodi mesenterici da cui si diffondono in seguito nelle strutture linfatiche associate alle mucose (MALT) di tutti gli altri distretti<sup>11</sup>.

### **1.3) La sintomatologia dell'allergia alimentare**

La sintomatologia dell'allergia alimentare, intesa come reazione IgE mediata, non riguarda soltanto l'apparato direttamente in contatto con l'alimento, cioè il tratto gastrointestinale e in particolare la bocca, ma può interessare anche l'apparato tegumentario, l'apparato respiratorio, l'apparato circolatorio e il sistema nervoso centrale.

Le vie d'accesso all'organismo dell'alimento possono essere per ingestione, per contatto diretto o per inalazione e possono portare a diverse reazioni sia per sede che per intensità. La reazione allergica alimentare è tanto più grave quanto più rapida è la sintomatologia che determina e quanti più organi e/o apparati interessa contemporaneamente, fino all'interessamento sistemico con anafilassi e shock anafilattico. Nella maggior parte dei casi le reazioni IgE-mediate avvengono rapidamente, da pochi minuti a due ore circa dal pasto con proteine allergizzanti,

ma possono anche essere ritardate rispetto all'assunzione dell'alimento, come, per esempio, nella dermatite atopica e/o nell'allergia gastrointestinale<sup>11</sup>.

### **Le manifestazioni gastrointestinali:**

L'intero apparato gastrointestinale può essere sede di manifestazioni immunologiche sub-acute o croniche secondarie ad allergia alimentare. Queste si osservano soprattutto nel primo anno di vita e si risolvono molto spesso spontaneamente entro i 12-26 mesi di età. Alcuni quadri sono di gravità modesta, anche se disturbanti: proctite, coliche addominali, malattia da reflusso gastroesofageo e stipsi. Altri quadri, quali quelli dell'enterocolite e dell'enteropatia con malassorbimento, possono evolvere progressivamente fino a grave disidratazione, malnutrizione e arresto della crescita.

Per definizione qualsiasi meccanismo immunologico tra quelli identificati da Gell e Coombs possono essere responsabili di reazioni avverse ad alimenti e quindi di AA. Le AA non IgE mediate vedono coinvolte soprattutto l'immunità cellulo-mediata (linfociti T, mastcellule ed eosinofili), mentre un ruolo di scarso rilievo è svolto da reazioni che vedono in gioco anticorpi di isotipo differente dalle IgE (IgG, IgM e IgA).

### **Manifestazioni gastrointestinali IgE mediate**

#### **Sindrome orale allergica**

E' il più classico quadro clinico di un'allergia IgE mediata e può manifestarsi in forma isolata o precocemente nel contesto di una reazione allergica generalizzata. Si manifesta con prurito o bruciore orale, con rigonfiamento delle labbra, della mucosa orale e talora sensazione di ostruzione del faringe o prurito auricolare di breve durata, che insorgono entro pochi secondi o minuti dall'assunzione di un

alimento. Può essere presente secchezza delle fauci e, quando si manifesta anche angioedema, la sindrome può essere confusa con una reazione anafilattica sistemica. Tuttavia tale sintomatologia può non rimanere localizzata alla cavità orale bensì associarsi alla comparsa di sintomi generali e talora essere preludio di una anafilassi. I sintomi sono tuttavia fugaci e gli alimenti scatenanti sono in genere frutti o vegetali. Spesso alla base di tale manifestazione è presente una reattività crociata fra pollini e frutti.

### **Reazioni immediate**

Reazioni avverse di tipo immediato dopo l'assunzione di alimenti con manifestazioni gastrointestinali possono presentarsi in qualsiasi epoca della vita. Si manifestano da alcuni minuti a due ore dopo l'assunzione dell'alimento. La rapida insorgenza dei sintomi è un requisito essenziale per poter distinguere un meccanismo di ipersensibilità immediata. I sintomi comprendono vomito, nausea, dolori addominali simili ad una colica e diarrea. Il vomito è il sintomo gastrointestinale più tipico ed immediato e può diminuire di frequenza quando l'esposizione all'alimento persiste probabilmente per un meccanismo di desensibilizzazione. A volte il quadro clinico è caratterizzato da vomito intermittente, mancanza di appetito, scarsa crescita ed episodi di dolore addominale e coliche. Talvolta non si tratta di una reazione immunologica IgE mediata ma di una intolleranza al latte come nel caso del deficit di lattasi. Nel caso di reazioni IgE mediate possono essere presenti insieme ai sintomi a carico dell'apparato digerente reazioni sistemiche coinvolgenti l'apparato respiratorio e la cute configurando una vera anafilassi gastrointestinale.

### **Stipsi e sensibilizzazione IgE alla proteine del latte vaccino**

E' stata descritta un'associazione fra stipsi cronica e sensibilizzazione alle proteine del latte vaccino (PLV). Possono essere presenti anche segni endoscopici di proctite. Requisito essenziale per la diagnosi è la risoluzione della stipsi con una dieta priva del latte vaccino.

### **Manifestazioni gastrointestinali non IgE mediate**

Le AA non IgE mediate possono manifestarsi nel bambino attraverso vari quadri clinici che possono essere caratterizzati prevalentemente da:

- Infiammazione (senza prevalente infiltrato eosinofilo)
- Dismotilità
- Ipereosinofilia

### **Infiammazione gastrointestinale**

#### **Enterocolite**

L'enterocolite indotta da proteine della dieta si presenta con vomito e diarrea muco-ematica persistenti, che talvolta possono progredire fino ad uno stato di severa disidratazione. Sono presenti anche dolori addominali ed irrequietezza. Si manifesta in genere nei primi mesi di vita e nella maggior parte dei casi si risolve entro i primi due anni. Gli allergeni più frequentemente coinvolti sono le proteine del latte vaccino e la soia. Tuttavia anche altri alimenti quali uova, pesce, grano, riso possono essere causa di tale forma di AA nei bambini più grandi. Nei casi in cui viene praticato un esame endoscopico si evidenzia generalmente un quadro macroscopico infiammatorio aspecifico, talvolta caratterizzato da iperplasia linfoide, mentre l'istologia può evidenziare aree di atrofia parziale dei villi ed un modesto infiltrato eosinofilo. Gli esami di laboratorio possono evidenziare segni

di flogosi nel sangue periferico (leucocitosi, eosinofilia) e nelle feci (presenza di sangue micro- o macroscopico; leucociti; eosinofili; aumento dei valori di calprotectina e di proteina cationica eosinofila), inoltre è presente un'alterazione del test di permeabilità intestinale, che deriva da un'alterazione della permeabilità del piccolo intestino in conseguenza della flogosi allergica.

### **Enteropatia**

L'enteropatia da alimenti si manifesta nei primi mesi di vita con un quadro di sintomi da malassorbimento caratterizzato da vomito (circa nei 2/3 dei pazienti), diarrea, scarso accrescimento, anemia, ipoprotidemia, steatorrea e presenza di sostanze riducenti nelle feci. A livello istologico, l'enteropatia da alimenti è caratterizzata da alterazioni della mucosa intestinale immunologicamente mediate, con atrofia dei villi, infiltrazione di linfociti e in minor misura di eosinofili nella lamina propria, anomalie delle cellule epiteliali o dell'architettura mucosale. Tale condizione è ben descritta per l'enteropatia da proteine del latte vaccino, ma può essere determinata anche da altri allergeni (soia, riso, uovo). L'analisi dei linfociti mucosali conferma un'attivazione di cellule T, con polarizzazione della risposta in senso Th1 o mista Th1/Th2. L'attivazione linfocitaria a livello mucosale determina la riduzione dell'espressione delle disaccaridasi a livello del brush-border e una secondaria diminuzione del rilascio di enzimi pancreatici, che contribuiscono allo sviluppo delle manifestazioni cliniche<sup>12,2</sup>.

### **Dismotilità intestinale**

Il concetto che le AA possano essere causa di disturbi della motilità intestinale in età pediatrica è relativamente nuovo, ma esistono evidenze sempre maggiori che allergeni quali le proteine del latte vaccino, la soia, il frumento possano indurre



reflusso gastroesofageo, coliche addominali o stipsi. Inoltre l'anamnesi di bambini che hanno ricevuto una diagnosi di AA di tipo ritardato è molto spesso caratterizzata da coliche del lattante, reflusso gastroesofageo o stipsi.

### **Coliche addominali**

Le coliche del lattante si manifestano nei primi mesi di vita, nel 9-19% dei casi. Anche se il termine "coliche" sembra implicare un coinvolgimento intestinale, in realtà l'eziologia di questo quadro clinico non è ben chiara ed è probabilmente multifattoriale. Esse sono incluse tra i disturbi su base funzionale. Tuttavia, alcuni studi recenti hanno evidenziato nei bambini con coliche addominali una significativa incidenza di allergia alle proteine del latte vaccino, ed in molti di questi casi una enterocolite o una enteropatia. Inoltre uno studio clinico randomizzato controllato ha dimostrato un beneficio nel trattamento dei lattanti con coliche con formule di idrolisati o con la dieta di esclusione materna, negli allattati al seno. L'allergia alle proteine del latte vaccino può quindi essere una delle condizioni che sottendono le coliche del lattante e ciò giustifica, in quelle forme particolarmente severe, l'implementazione di trial basati su diete di esclusione.

### **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

E' stato suggerito che piccoli lattanti affetti da MRGE possano presentare un'AA come causa iniziale dei sintomi. Pur riconoscendo nella MRGE primitiva (rilassamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore) e nella MRGE secondaria ad AA (flogosi allergica indotta da alimenti in grado di alterare la motilità gastroesofagea) un meccanismo fisiopatologico diverso, in molti casi le caratteristiche cliniche, PH-metriche ed istologiche non differiscono

sostanzialmente tra le due condizioni. Il quadro endoscopico macroscopico può essere del tutto negativo o presentare segni di esofagite specie a carico del terzo distale dell'esofago. L'istologia tradizionale non permette di distinguere generalmente tra le due forme. Nell'impossibilità di disporre di una valutazione immunohistochimica del prelievo biptico esofageo, l'approccio diagnostico-terapeutico in presenza di un lattante con vomito e storia clinica suggestiva per AA potrebbe essere quello di iniziare una dieta di esclusione prima di intraprendere un trial terapeutico farmacologico con inibitori dell'acidità gastrica e di riservare l'opzione farmacologica solo nei casi non responsivi alla dieta di esclusione. Tale approccio potrebbe ridurre i costi ed i rischi legati alla terapia con inibitori dell'acidità gastrica che specie nelle età pediatriche più precoci può causare un aumentato rischio di infezioni intestinali ed extraintestinali. In ogni caso l'opzione dietoterapia andrebbe comunque considerata per tutte quelle forme resistenti alla terapia farmacologica antireflusso.

### **Stipsi**

La stipsi nel lattante e nel bambino nella maggior parte dei casi è un disordine su base funzionale. L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è stata suggerita come possibile causa di stipsi in età pediatrica (intorno al 2-28% dei casi) , ma i meccanismi fisiopatologici non sono ancora definiti. La manometria in tali casi suggerisce la presenza di uno spasmo allergene-dipendente dei muscoli dello sfintere anale, piuttosto che un disordine generalizzato della motilità intestinale. Il riscontro all'esame istologico di un infiltrato eosinofilo può indicare un meccanismo immunologicamente mediato ed in alcuni studi la stipsi da AA viene considerata una manifestazione clinica della proctite eosinofilia<sup>13</sup>.

### **Ipereosinofilia intestinale**

Un meccanismo dipendente da AA può essere riconosciuto in diverse forme cliniche di pertinenza gastrointestinale caratterizzate da ipereosinofilia tissutale. Alcune di queste forme cliniche sono piuttosto rare (come la colecistite eosinofilia) mentre altre (come la esofagite eosinofila) sono al contrario in costante aumento. Infine alcune di queste forme possono rientrare in vere e proprie sindromi ipereosinofiliche caratterizzate da contemporaneo interessamento di più organi e apparati ed intensa ipereosinofilia tissutale e periferica. Tuttavia non tutte queste forme riconoscono un meccanismo scatenante di tipo allergico nei riguardi di uno o più alimenti e questo rende spesso molto difficile l'iter diagnostico e terapeutico.

### **Proctite e proctocolite**

La proctite/proctocolite indotta da proteine della dieta si presenta nei primi mesi di vita con ematochezia, in assenza di calo ponderale o altri sintomi/segni sistemici. L'ematochezia in genere non è grave e solo raramente si associa ad anemizzazione. Gli allergeni più frequentemente coinvolti sono le PLV e la soia. Più raramente questa manifestazione allergica può verificarsi anche nel lattante che assume latte materno o idrolisati estesi di proteine del latte vaccino. In questo caso è necessario il ricorso a formule elementari di aminoacidi per risolvere la sintomatologia. All'esame endoscopico si può riscontrare un quadro di lieve infiammazione, dominato da perdita del normale pattern vascolare, follicoli linfoidi prominenti e fragilità mucosale. All'esame istologico predomina l'iperplasia linfoide e l'infiltrazione eosinofila che possono essere considerati quadri caratteristici ma non specifici di tale condizione. La dieta di esclusione,

anche per la madre nel caso di bambini allattati al seno, risolve in genere la sintomatologia in pochi giorni. La diagnosi è confermata dal test di provocazione orale, con la ricomparsa dell'ematochezia in genere alcuni giorni dopo la reintroduzione. La prognosi è comunque ottima, con l'acquisizione della tolleranza nel corso dei primi 12 mesi di vita.

### **Esofagite eosinofilia**

L'incidenza in pediatria di questa patologia è in aumento. E' caratterizzata da ipereosinofilia tissutale (>20 eosinofili phf) con aumento di mastcellule. Da un punto di vista clinico due presentazioni risultano più frequenti: nel bambino più piccolo (< 4 anni) vomito e sintomatologia simile a quella presente nella malattia da reflusso gastroesofageo, ma in assenza di segni di reflusso gastroesofageo evidenziabili alla PH-metria standard; tradizionalmente questi pazienti presentano una sintomatologia tipo-MRGE ma che non recede con l'uso di inibitori dell'acidità gastrica anche ad alto dosaggio. Nel bambino più grande (> 10 anni) invece la sintomatologia si risolve in seguito a dieta di esclusione. Negli altri casi è necessaria terapia con : steroidi, inibitori dei leucotrieni o , in casi selezionati, anticorpi monoclonali anti- IL5<sup>14</sup>.

### **Gastroenterite eosinofilia**

La gastroenteropatia eosinofila è un disordine eterogeneo che può manifestarsi sia in età pediatrica che adulta. E' caratterizzata da un'importante infiltrato eosinofilo nella mucosa a livello di uno o più segmenti intestinali, associato nel 50% circa dei casi ad ipereosinofilia periferica. L'infiltrato eosinofilo può coinvolgere ogni segmento del tratto digerente, interessando uno o più strati della parete intestinale: mucosale, muscolare, sierosale. Di conseguenza le manifestazioni cliniche

dipendono dal segmento intestinale coinvolto e dal coinvolgimento prevalentemente mucosale, muscolare o sierosale. Esse possono comprendere nausea, dolore addominale, disfagia, vomito, diarrea, ematochezia, enteropatia protido-disperdente, anoressia, perdita di peso e, seppur raramente, occlusione intestinale ed ascite. Talvolta l'interessamento intestinale può essere associato ad un interessamento delle vie biliari (cistifellea) in grado di determinare un quadro simil-colica biliare ricorrente. Nell'approccio diagnostico a tale condizione, vanno escluse le altre cause di ipereosinofilia come le parassitosi intestinali, l'infezione da *Helicobacter Pylori* e le malattie infiammatorie croniche intestinali. I test allergologici (prick test, patch test) possono risultare positivi, ma non sono determinanti per la diagnosi che è su base clinica ed istologica, mentre possono essere utili se esiste una chiara correlazione tra i sintomi e l'assunzione di un alimento, per guidare la dieta di eliminazione. Al contrario quando non è possibile identificare l'alimento coinvolto può essere necessario ricorrere a diete elementari o, quando non si riesce ad ottenere una risposta clinica al trattamento dietetico, all'uso di steroidi o di inibitori dei leucotrieni<sup>15</sup>.

## **Le manifestazioni cutanee**

### **La dermatite atopica**

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea infiammatoria cronica ad andamento recidivante. La malattia può essere molto fastidiosa, sia per il prurito che impedisce il sonno, provocando disagi al bambino e ai familiari, sia per la scarsa autostima che induce nel bambino. La DA è considerata la più comune patologia cutanea infantile. I bambini con DA soffrono spesso di malattie atopiche respiratorie e di allergia alimentare. Come vedremo in seguito

probabilmente la DA rappresenta la prima manifestazione di atopia e si ipotizza che predisponga alla successiva comparsa di asma e rinite allergica nella cosiddetta “marcia atopica”. Nei pazienti con DA si possono trovare IgE elevate e IgE dirette verso sostanze ambientali ubiquitarie ed innocue per la popolazione generale. Tuttavia nel 20% dei pazienti con DA non vi è un aumento delle IgE, per tale motivo si ritiene che vi siano due tipi di DA , una con caratteristiche allergiche e l'altra non allergica.

La DA si manifesta principalmente nel bambino piccolo: nel primo anno di vita la prevalenza è maggiore rispetto alle altre fasce di età ed arriva fino al 28%. I primi sintomi compaiono nel 60 % dei casi entro il primo anno e nell'85 % entro i 5 anni. Negli adulti con DA, circa il 16 % ha presentato l'insorgenza dei primi sintomi dopo l'adolescenza. La diagnosi di dermatite atopica è clinica e si basa su una costellazione di segni e sintomi; a tutt'oggi infatti non esiste un test di laboratorio in grado di confermare l'ipotesi clinica.

Il prurito, sempre presente soprattutto nelle ore notturne anche in aree con cute sana, l'andamento cronico delle lesioni e la loro tipica morfologia e distribuzione, rappresentano i cardini della diagnosi. Nel lattante il grattamento non è presente, ma il prurito può essere riconosciuto dallo sfregamento delle superfici interessate, dall'irrequietezza del bambino e dall'insonnia. L'aspetto delle lesioni nella fase acuta e subacuta, presenti principalmente nei lattanti e nei bambini, è contraddistinto da eritema, papulo vescicole, desquamazione, talvolta associate con escoriazioni da grattamento ed essudato sieroso. Le sedi più frequentemente coinvolte sono viso, regione periorale, regione retroauricolare, palpebre e, nel lattante, la crosta latte. Faccia estensoria degli arti inferiori e superiori nei lattanti

ed aree flessorie, dorso e dita delle mani e dei piedi nel bambino e nell'adolescente. Le lesioni croniche sono caratterizzate da lichenificazione, papule ed escoriazioni. La cute del paziente è tendenzialmente secca, xerosica, anche nelle zone dove non sono presenti le tipiche lesioni eczematose. Numerose patologie cutanee possono mimare la DA. La dermatite seborroica, la cheratosi pilare e l'ittiosi sono condizioni di comune riscontro, non pruriginose, che oltre a presentare lesioni simil-eczematose, possono coesistere con la DA nello stesso soggetto. Tra le infezioni, la scabbia è spesso confusa con la DA e dovrebbe essere sempre considerata nella diagnosi differenziale di una dermatite pruriginosa. Tra le neoplasie con interessamento cutaneo, ricordiamo il linfoma a cellule T e l'istiocitosi a cellule di Langerhans, in cui sono presenti lesioni simil-seborroiche, papulo-crostose, di colorito rosso brunastro, localizzate al viso, al collo, ascelle e perineo, resistenti alla terapia topica<sup>16</sup>.

### **L'orticaria-angioedema**

E' una patologia caratterizzata da pomfi eritematosi che possono localizzarsi in qualsiasi regione corporea ed associarsi o meno ad angioedema soprattutto al volto, alle mani e ai genitali. Quando l'assunzione di un alimento determina tale sintomatologia, la reazione ha inizio dopo pochi minuti dall'ingestione dell'alimento stesso e consente, quindi, una diagnosi agevole. Gli allergeni alimentari possono anche penetrare attraverso la cute integra o attraverso interruzioni della barriera cutanea. L'orticaria-angioedema acuto, che è IgE mediato, deve essere distinto dalla dermatite da contatto allergica e da irritanti, che riconoscono altri meccanismi patogenetici. Per quanto riguarda l'orticaria cronica (durata superiore ai 6 mesi), raramente l'ipotesi patogenica allergica

viene confermata, solo nell'8% dei casi.

### **Le manifestazioni respiratorie**

L'interessamento dell'apparato respiratorio nel corso di una allergia alimentare si verifica meno frequentemente che non quello dall'apparato gastrointestinale o cutaneo e tuttavia quando si verifica in genere indica una possibile maggiore gravità del quadro clinico, specie se si manifesta in bambini affetti da asma. I sintomi possono interessare sia le alte vie (ostruzione nasale, rinorrea, starnuti, ecc) sia le basse vie (sibili, dispnea, tosse, ecc). I sintomi respiratori acuti causati dall'allergia alimentare in genere rappresentano reazioni IgE-mediate isolate mentre i sintomi cronici rappresentano reazioni miste IgE e cellule mediate.

Una **sintomatologia rinitica** o comunque respiratoria isolata è assai raramente attribuibile ad una allergia alimentare. Più frequentemente i sintomi nasali dovuti ad allergia alimentare si verificano in associazione a sintomi cutanei e/o gastrointestinali.

**L'asma** è una manifestazione poco comune di allergia alimentare, tuttavia un broncospasmo acuto è stato osservato in associazione ad altri sintomi alimento-indotti. L'iperreattività bronchiale e un peggioramento dell'asma possono anche essere indotti in assenza di accentuato broncospasmo dopo l'ingestione di piccole quantità di allergeni alimentari in soggetti sensibilizzati. È interessante notare come l'AA sia stata recentemente riconosciuta come fattore di rischio per l'asma mortale, in particolare a seguito dello studio caso-controllo condotto da Roberts e pubblicato sul Journal Clinical Immunology, in cui ben il 50 % dei bambini che era stato necessario intubare avevano allergia alimentare rispetto al solo 10% dei



pazienti asmatici ricoverati presso lo stesso reparto e appartenenti al gruppo di controllo. Vapori emessi dalla cottura di certi alimenti, come l'uovo e il pesce, possono indurre reazioni asmatiche e perfino l'anafilassi. È stato stimato che nell'1% l'asma degli adulti potrebbe essere conseguenza di esposizione inalante al cibo, specie sul posto di lavoro. Sintomi asmatici indotti dagli alimenti vanno sospettati in pazienti con asma refrattario e storia di dermatite atopica, reflusso gastroesofageo, storia di allergia alimentare o positività agli skin prick test<sup>17</sup>.

La **Sindrome di Heiner** è una rara forma di emosiderosi indotta dal latte vaccino ed andrebbe considerata in quei lattanti con tosse cronica, broncospasmo, arresto dell'accrescimento, cui si associano anemia microcitica ipocromica, presenza di sangue occulto nelle feci, emosiderosi e infiltrati polmonari ricorrenti. Si tratta di una condizione di ipersensibilità polmonare non IgE mediata, caratterizzata dalla presenza nel siero dei pazienti affetti di proteine del latte vaccino, correlate alla patogenesi della malattia, il cui meccanismo immunopatogenico ancora non è chiarito<sup>18</sup>.

### **Lo shock anafilattico**

Lo shock anafilattico è una reazione sistemica, grave e improvvisa, con possibile esito fatale se non trattata tempestivamente. È causata dall'esposizione ad allergeni nei confronti dei quali i soggetti si sono precedentemente sensibilizzati e va differenziata dalle reazioni anafilattoidi o sindromi reattive pseudoallergiche (provocate dall'agente scatenante che però non riconoscono una patogenesi IgE mediata).

I possibili fattori scatenanti sono diversi, dagli allergeni alimentari (latte, pesce,

noci, uova, frutta, cereali, vegetali) ad alcuni farmaci, dal veleno di insetti al latte, ma anche l'Immunoterapia specifica, Test diagnostici diretti (test intradermici, molto raramente i prick-test) e l'esercizio fisico (EIA: exercise induced anaphylaxis). L'esposizione all'allergene verso il quale il soggetto era precedentemente sensibilizzato provoca il massiccio rilascio IgE mediato di mediatori dell'anafilassi, da parte dei mastociti tissutali e dei basofili circolanti; si liberano in particolare mediatori vasoattivi. Oltre il 50% dei casi di shock allergico in età pediatrica riconosce come evento scatenante l'ingestione di allergeni alimentari.

La sintomatologia è molto variabile, a seconda dell'organo e/o apparato maggiormente interessato e spesso è in rapporto alla modalità di esposizione. Gli apparati coinvolti possono essere:

- Apparato cardiocircolatorio: ipotensione, tachicardia, polso piccolo e frequente
- Apparato respiratorio: tachipnea, polipnea, dispnea, broncospasmo, abbassamento della SaO<sub>2</sub>
- SNC: ansia, irrequietezza, vertigini, torpore, paresi, convulsioni, perdita di coscienza, coma
- Apparato gastroenterico : vomito, diarrea, dolori addominali
- Cute: pallore, cute fredda, cianosi delle estremità, prurito, orticaria, edema di Quincke.<sup>7</sup>

Le reazioni anafilattiche possono essere di varia entità e si distinguono in reazioni di grado *lieve, moderato o severo*. (Tabella 1)

Tabella 1. Classificazione dell'anafilassi a seconda del grado di severità dei sintomi.<sup>19</sup>

GRADO	CUTANEO	GASTRO- INTESTINALE	RESPIRA- TORIO	CARDIO- VASCOLARE	NEURO- LOGICO
<b>1</b>	Prurito, eruzione cutanea localizzata, orticaria e angioedema localizzati	Prurito in bocca Lieve gonfiore delle labbra			
<b>2</b>	Prurito ed eruzione cutanea diffusa, orticaria ed angioedema diffusi	Come sopra + Dolori addominali e/o nausea e vomito	Ostruzione nasale e/o ripetuti starnuti		Variazioni del comportamento e/o malessere
<b>3</b>	Come sopra	Come sopra + Vomito ripetuto e/o rigonfiamento della lingua	Rinorrea, marcata congestione nasale Sensazione di prurito o di chiusura di gola	Tachicardia (aumento > 15 bpm)	Come sopra + ansia
<b>4</b>	Come sopra	Come sopra + diarrea	Come sopra + Raucedine, tosse abbaiante, difficoltà a deglutire e a respirare, bronco spasmo e cianosi	Come sopra + Lieve alterazione del ritmo cardiaco o abbassamento della pressione arteriosa	Come sopra + Sensazione di morte imminente e/o collasso
<b>5</b>	Come sopra	Come sopra + Perdita del controllo intestinale	Come sopra + Arresto respiratorio	Severa bradicardia e/o ipotensione o arresto cardiaco	Perdita di coscienza

**1 e 2** → anafilassi di grado **lieve**

**3** → anafilassi di grado **moderato**

**4** → anafilassi di grado **severo**

#### **1.4) La diagnosi**

L'obiettivo diagnostico è quello di dimostrare se esista una relazione di tipo causa-effetto tra l'ingestione di un alimento e l'insorgenza della sintomatologia. Il requisito diagnostico indispensabile è rappresentato dalla scomparsa dei sintomi dopo istituzione di dieta di eliminazione e dalla loro ricomparsa dopo reintroduzione dell'alimento. La diagnosi di AA è essenzialmente clinica e gli esami di laboratorio, pur fornendo utili indizi, devono essere considerati di supporto.

#### **Esame obiettivo**

Deve focalizzarsi sui principali organi bersaglio (cute, apparato digerente, apparato respiratorio) alla ricerca non solo dei segni suggestivi di allergia/intolleranza alimentare e/o di possibile costituzione atopica ma anche dei segni di malnutrizione e malassorbimento.

#### **Esami di laboratorio**

Questi possono essere ricondotti a due gruppi : 1) test finalizzati ad individuare una risposta immune specifica verso gli alimenti ed una "aspecifica" costituzione atopica; 2) indagini volte a svelare un'alterazione della struttura e/o della funzionalità intestinale (o respiratoria) causata dall'alimento.

#### **Indicatori di sensibilizzazione allergica**

Lo **skin prick test (SPT)** consente di saggiare un elevato numero di allergeni. E' poco traumatizzante se eseguito correttamente e sicuro (le reazioni anafilattiche sono possibili ma eccezionali). Non esiste un limite inferiore di età per l'esecuzione dello SPT (fornisce prove attendibili dal 3° mese di vita) benché nella

lettura l'operatore tenga presente che il grado di risposta è inferiore prima dei 2-3 anni rispetto all'età successive. Tuttavia, in caso di SPT negativo nel primo anno di vita, pur a fronte di una clinica fortemente suggestiva, occorre ricordare che in questa fascia d'età sono possibili falsi negativi e che il bambino può soffrire di un'allergia riconducibile a meccanismi diversi da quello reaginico. La scelta degli allergeni poggia sull'anamnesi e sull'età del bambino. Importante è la scelta del materiale da impiegare. La qualità e la potenza dell'estratto rappresentano il fattore più importante nel condizionare l'esito del test, dopo la tecnica impiegata per l'esecuzione dell'esame. Per superare la limitazione derivante dalle modificazioni indotte dai processi di estrazione, la perdita di potenza dell'estratto nel tempo, l'eventuale esposizione protratta ad alte temperature e la diluizione finale dell'allergene, è stata introdotta la pratica di utilizzare alimenti freschi nei quali intingere la punta della lancetta prima di eseguire la "priccata", i **prick by prick**. L'utilizzo di alcuni alimenti freschi conferisce allo SPT maggiore sensibilità e la possibilità di studiare qualsiasi alimento e di valutarlo in condizioni differenti (es. crudo o cotto) nonchè di saggiare alimenti non disponibili tra gli estratti in commercio ( es. i latti idrolisati ). Nel bambino l'interpretazione del risultato dello SPT non può prescindere dall'analisi del contesto clinico indipendentemente dal tipo di esito:

1. Risultato negativo dello SPT: le reazioni cutanee negative possono essere tali perché il bambino non è sensibilizzato o perché ha una patologia allergica non IgE mediata per cui è comprensibile che il test dia un risultato negativo. Pertanto, in presenza di una storia clinica suggestiva, la negatività delle prove cutanee ad un allergene non esclude la possibilità che comunque questo possa rappresentare un

fattore efficiente nel determinismo delle manifestazioni del bambino ed obbliga alla ripetizione con l'alimento fresco o ad una verifica "clinica" mediante dieta di eliminazione diagnostica e reintroduzione dell'alimento.

2. Risultato positivo del test: una reazione cutanea positiva ad un'allergene indica solo che il bambino è sensibilizzato all'allergene e pertanto che può essere reattivo nei confronti dell'allergene ma ciò non implica necessariamente che questo rappresenti il fattore eziologico delle sue manifestazioni cliniche.

La ricerca delle **IgE specifiche circolanti** (IgEs) può essere effettuata con immunoessay molto diversi. I metodi più largamente impiegati nella routine sono quelli basati sulla marcatura di anti-IgE ("a sandwich") che può avvenire con tecniche radioimmunologiche (RIA) (es. Radio Allergo Sorbent Test-RAST) oppure immunoenzimatiche (EIA). La sensibilità della ricerca delle IgEs nella diagnostica dell'allergia alimentare è considerata inferiore a quella dello SPT o al massimo sovrapponibile ad essa qualora si considerino i soggetti con IgEs a concentrazioni elevate. Inoltre il test è più costoso e richiede tempi più lunghi per la risposta. Pertanto, la ricerca di IgEs non sembra presentare vantaggi rispetto allo SPT e trova, di fatto, limitate indicazioni: soggetti con dermatite atopica molto estesa, dermografismo spiccato, impossibilità a sospendere la terapia con antistaminici, discordanza tra anamnesi e SPT e, secondo alcuni, estrema sensibilità all'alimento con rischio di grave reazione allo SPT. Secondo recenti osservazioni l'entità del grado di sensibilizzazione (espresso da pomfi di diametro maggiore e/o da concentrazioni più elevate di IgEs) rifletterebbe una maggior probabilità di reazione al TPO. Secondo tale assunto sarebbero individuabili valori di IgEs e/o di diametro del pomfo allo SPT al di sopra dei quali la probabilità di

reazione è tanto elevata da rendere superfluo il ricorso al vaglio del TPO. Tale approccio consentirebbe di ridurre il numero di TPO di conferma all'atto della diagnosi e di prevedere, attraverso periodici controlli, il momento più opportuno per l'esecuzione del TPO al termine della dieta di esclusione terapeutica. Tuttavia, esso presenta il limite che i valori soglia differiscono sensibilmente a seconda della patologia considerata, dell'età della popolazione pediatrica studiata e del tipo di alimento<sup>20</sup>.

**La conferma della diagnosi** poggia sul risultato del TPO e sul risultato della dieta di eliminazione.

**Il test di provocazione orale (TPO)** o “challenge” è l'esame che conferma in via definitiva il sospetto di allergia/intolleranza alimentare. Esso consente anche di stabilire la dose soglia verso l'alimento saggiato e di accertare l'avvenuta acquisizione della tolleranza con la crescita del bambino cui sia stata posta in precedenza diagnosi di AA. Tuttavia il TPO è controindicato in caso di pregressa anafilassi dopo introduzione di un particolare alimento in presenza di SPT e/o IgEs positive per l'alimento sospetto. Inoltre in alcuni casi sembra accettabile, in presenza di una sicura risposta clinica favorevole alla dieta di esclusione, rinunciare almeno nell'immediato all'assoluta conferma diagnostica e rimandare il TPO ad un'età più avanzata, per verificare l'eventuale acquisizione della tolleranza. Le modalità di esecuzione del TPO sono infatti molteplici. Quando lo SPT è negativo e la storia di reazione è dubbia l'alimento può essere reintrodotta a domicilio con il 99% di probabilità che esso risulti perfettamente tollerato. In caso di dubbio anche remoto che l'alimento sospettato possa indurre reazione, il TPO deve essere eseguito sotto stretto controllo medico, meglio se in ambiente

ospedaliero. Le modalità di somministrazione ed i tempi variano in funzione dell'età del bambino, dei sintomi presentati, del risultato dello SPT e dell'alimento in causa<sup>21</sup>.

La **dieta di eliminazione diagnostica** è un test fondamentale. La diagnosi di allergia/intolleranza alimentare è clinica e può essere posta solo dopo l'osservazione diretta di quanto accade con l'eliminazione e la reintroduzione dell'alimento. La positività allo SPT o il dosaggio delle IgEs rappresentano solo uno strumento di supporto al ragionamento clinico. La dieta può essere più o meno restrittiva a seconda del contesto clinico e deve essere rigorosa perché il risultato sia affidabile; non è necessario che sia protratta oltre le due settimane, aumentabili a quattro in presenza di sintomi gastrointestinali. Al termine di questo intervallo, qualora non si verifichi alcun miglioramento e si sia certi della compliance al provvedimento prescritto è possibile abbandonare il sospetto diagnostico di allergia alimentare e liberalizzare nuovamente la dieta. Se invece si osserva un evidente miglioramento dei sintomi è necessario procedere al TPO di conferma consistente nella reintroduzione controllata del cibo eliminato.

Le **IgE totali sieriche** e la **conta degli eosinofili** figurano tra gli indicatori aspecifici di atopia. La ricerca degli eosinofili nello striscio del muco fecale e nasale forniscono indizi utili soprattutto quando se ne possano dimostrare variazioni in corso di dieta di esclusione e di TPO<sup>22</sup>.

La ricerca degli **anticorpi anti-alimento di altri isotipi** (IgG, IgA) e loro sottoclassi (IgG4) viene considerata di scarso ausilio nella diagnostica della AA. La loro presenza nel siero esprime soltanto l'avvenuto contatto tra l'antigene alimentare e il sistema immunocompetente.



L'**atopy patch test** (APT) è stato proposto nello studio dei bambini con DA e sospetta AA al fine di documentare le reazioni tardive cibo-specifiche ed aumentare la possibilità di individuare i soggetti affetti da DA e coesistente AA<sup>23</sup>.

### **Indicatori di danno mucosale**

Tra gli indicatori di danno mucosale, figurano la ricerca del **sangue occulto nelle feci** ed i **test assorbitivi** (xiloso, test di permeabilità ai due zuccheri). Essi forniscono informazioni esclusivamente sull'integrità della mucosa intestinale e non sono specifici di AA, tuttavia possono essere d'ausilio nella valutazione delle modificazioni durante dieta di esclusione ed in corso di TPO.

La **biopsia intestinale** in associazione alla favorevole risposta alla dieta di eliminazione viene considerata diagnostica nelle forme a prevalente espressività gastroenterica (enteropatia) del lattante ed è considerata il gold standard in caso di gastroenteropatia con eosinofilia.

Il **breath test all'idrogeno** dopo somministrazione di lattosio è l'esame d'elezione per dimostrare un'intolleranza al lattosio.

### **1.5) La terapia**

Completato il percorso diagnostico e strumentale e confermata l'allergia alimentare, in accordo coi genitori va formulato un piano dietetico terapeutico per il bambino. Il solo provvedimento efficace nell'allergia alimentare certa consiste nella completa eliminazione dell'alimento di provata azione offendentente. Quando il bambino è allattato al seno le restrizioni dietetiche vanno proposte alla mamma.<sup>24</sup>

Nelle età successive l'allontanamento dell'alimento o degli alimenti in causa può diventare problematico; pertanto particolarmente attenta deve essere la vigilanza nei confronti di ingestioni involontarie che costituiscono un fattore di rischio

anche grave, per le manifestazioni immediate ma, anche se meno gravi, per reazioni ritardate come nel caso della DA. Oltre all'ingestione, anche il contatto cutaneo e l'inalazione, come già detto, possono essere fattori scatenanti di reazioni gravi. La cottura e specialmente i processi industriali di trattamento al calore dell'alimento possono permettere ad individui sensibilizzati di tollerare alimenti, che crudi, possono aver provocato reazioni a rischio di vita. Il controllo del percorso di assunzione (assimilazione) è l'unico fattore di rischio modificabile che interessa tutte le manifestazioni cliniche di AA, comprese le reazioni ritardate e la DA. Tuttavia, mentre una dieta di eliminazione può essere realizzata facilmente quando l'alimento incriminato è consumato solo saltuariamente e possiede un valore nutrizionale limitato o è facilmente sostituibile, essa è difficilmente proponibile in presenza di molteplici fattori scatenanti allergizzanti, che sono ubiquitari, ma anche in caso di diete che richiedano l'eliminazione di proteine ad alto valore nutrizionale. I DRI (Dietary Reference Intake) sono dei valori di riferimento degli apporti di energia e dei singoli nutrienti calcolati in modo da prevenire deficit nutrizionali, crescita ridotta e da diminuire i rischi di patologie croniche come l'osteoporosi. I fabbisogni calorici sono calcolati in base alla superficie corporea, al peso e all'età senza trascurare il ritmo di crescita, la sensazione di benessere e di sazietà del soggetto. Il fabbisogno calorico giornaliero è di circa 80-120 kcal/kg nel primo anno di vita, con diminuzioni di circa 10kcal/kg per ciascun triennio successivo. Periodi di rapida crescita e la pubertà richiedono un aumentato apporto di calorie. Nei primi mesi di vita la suddivisione delle calorie è la seguente: il 9-15% circa delle calorie viene fornito dalle proteine, il 45-55% dai carboidrati e il 35-45% dai grassi. Nel bambino più

grande, il 10-12% dovrebbe essere assunto come proteine, il 55-60% come carboidrati e circa il 30% come lipidi. Nell'ambito dei lipidi, il 3-4% delle calorie introdotte da un bambino dovrebbe essere sottoforma di acidi grassi essenziali ed acidi grassi insaturi, necessari per una crescita adeguata. Un apporto di lipidi inferiore al 20% delle calorie totali può esporre a deficit di vitamine liposolubili che non verrebbero assorbite. I bambini con APLV o con AA multiple sono più a rischio di un apporto non adeguato di calcio rispetto ai coetanei non allergici alle PLV. E' fondamentale accertarsi che il latte vaccino venga sostituito con un alimento ipoallergenico adeguato dal punto di vista nutrizionale ed assunto in quantità adeguate, al fine di evitare malnutrizione e casi di rachitismo. Gli idrolisati proteici spinti (IPS) consentono un soddisfacente accrescimento anche nelle forme con enteropatia.<sup>25,26,27</sup> Nelle forme molto gravi è necessario utilizzare miscele di aminoacidi. Il latte di soia può costituire un alimento alternativo al latte vaccino nei bambini con un'età > 6 mesi che non presentano enteropatia.

### **La desensibilizzazione**

Qualsiasi protocollo di desensibilizzazione che possa ridurre il rischio di reazioni gravi ed evitare restrizioni dietetiche nei bambini allergici sarebbe di grande aiuto e beneficio. Purtroppo l'immunoterapia con allergeni alimentari non si è ancora dimostrata efficace e sicura. La somministrazione sottocutanea di estratti di arachide, naturali o modificati è stata sperimentata ma ha indotto gravi effetti collaterali. Sulla possibilità di desensibilizzazione per via orale verso le proteine del latte vaccino restano dei dubbi. L'allergia alle proteine del latte vaccino è una condizione destinata a durare per la vita e la "tolleranza" indotta nei pazienti "desensibilizzati" scompare se il latte vaccino non viene assunto quotidianamente

nelle dosi terapeutiche. Vi sono evidenze cliniche indirette che l'aumentata esposizione può incrementare la specifica sensibilizzazione e l'AA. E' noto che l'esposizione neonatale a minuscole quantità di latte vaccino induce un aumento del rischio di AA, che ridurre il contatto con gli allergeni alimentari può prevenire la sensibilizzazione specifica e che l'introduzione di un nuovo alimento nella popolazione, aumenta il numero di reazioni verso quell'alimento. Al contrario, è stato segnalato che una dieta di eliminazione protratta può aumentare il rischio di reazioni severe alla riesposizione. E' chiaro come l'effetto immunomodulante dell'esposizione a piccole così come a grandi dosi somministrate con protocolli incrementali, sia una realtà ancora da esplorare. Per tutti questi motivi l'ACAAI Food Allergy Practice Parameter del 2006 classifica l'immunoterapia per AA come una pratica "sperimentale" che non dovrebbe essere attualmente considerata una opzione da usare nella prassi clinica quotidiana<sup>28,29</sup>.

### **Terapia medica**

Essa gioca un ruolo fondamentale soprattutto nelle reazioni generalizzate, come l'anafilassi. La somministrazione pronta di adrenalina è un presidio fondamentale salvavita. Essa può essere somministrata a bambini di ogni età, iniettata per via intramuscolare nella superficie anterolaterale della coscia. La via endovenosa è riservata al trattamento in ospedale perché necessita di un monitoraggio cardio-circolatorio. L'antistaminico contrasta adeguatamente i sintomi cutanei (prurito, flushing, orticaria) ma ha un ruolo limitato nei confronti del broncospasmo e dei sintomi gastrointestinali e nullo sull'edema della glottide e sull'ipotensione. Il cortisone agisce tardivamente e viene somministrato per controllare la ripresa a distanza dei sintomi più che per contrastare la fase acuta<sup>30,31,32</sup>.

## **CAPITOLO II**

### **2.0) Le allergie alimentari e la qualità della vita**

Le allergie alimentari impongono un regime dietetico molto rigido, accompagnato da una scrupolosa osservanza delle prescrizioni mediche. Nei bambini e negli adolescenti questa profonda attenzione verso l'alimentazione influenza in modo non indifferente la loro crescita e il loro comportamento. Negli ultimi anni alcuni ricercatori hanno studiato a fondo le conseguenze psicologiche e comportamentali determinate dalle allergie alimentari. Purtroppo non sono poche le difficoltà che i bambini allergici incontrano soprattutto nella regolazione delle emozioni e nella gestione della malattia, in termini di maggiore stress psicosociale, ansia, scarsa autostima. In questi bambini i comportamenti regressivi, l'ansia, la depressione, i problemi fisici, il ritiro sociale e le somatizzazioni sono associati ad un livello di qualità della vita sensibilmente più basso rispetto ai coetanei non allergici.

#### **2.1) Cosa si intende per qualità della vita**

In campo clinico negli ultimi anni sono state spese molte energie per cercare di definire la Qualità della Vita e per sviluppare delle misure in grado di descriverla, senza mai arrivare però, ad un giudizio unanime.

Tutti i clinici, tuttavia, concordano nel considerare la Qualità della Vita come una misura multidimensionale, non limitata, cioè, al solo effetto psicologico o fisico causato dal trattamento medico.

La Qualità della Vita può essere considerata come la discrepanza fra le aspettative di vita e le reali esperienze di una persona; mette a fuoco i vissuti del bambino e della sua famiglia in risposta all'impatto sulla quotidianità della malattia e del suo trattamento.

L'utilizzo del termine QdV (Qualità della Vita) nel linguaggio sanitario comune si fa risalire convenzionalmente al 1948 anno in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità definì la salute come “uno stato di completo benessere psichico, fisico e sociale e non semplice assenza di malattia”.

I dati presenti in letteratura parlano chiaro: sono molti i trattamenti per malattie croniche che falliscono nella cura del paziente – considerando sempre la cura come il ristabilirsi del completo stato di salute – e proprio per questa ragione negli ultimi anni la QdV è diventata uno degli obiettivi primari in ambito clinico.

Come dimostrato da svariate ricerche, la QdV può essere predittiva del successo terapeutico: fattori come il benessere fisico, lo stato d'animo e il dolore hanno una marcata importanza prognostica. Per esempio nei pazienti oncologici la QdV è un predittore della sopravvivenza. Non è chiaro come questo fattore influisca sulla progressione della malattia, ma K.D. Coates nella sua ricerca (1997) ha trovato una correlazione statisticamente significativa fra i punteggi della QdV e la sopravvivenza dei pazienti con un cancro in fase avanzata ( $p=0,001$ ). Simili punteggi sono stati osservati in svariate aree cliniche: Jenkins (1992) osservò che la QdV nella fase preoperatoria era un predittore della velocità della guarigione dei pazienti ricoverati nei reparti di cardiocirurgia a seguito di interventi al cuore. Lo stesso discorso si estende anche all'area allergologica infantile.

In conclusione la QdV è importante:

- Perché può essere usata per comparare terapie mediche alternative quando non ci sono implicazioni per la sopravvivenza. Riuscire a quantificare l'impatto sulla QdV di molti trattamenti medici può affrettare il processo di scelta sia per la famiglia che per lo stesso staff medico (ad es. molti

genitori che hanno figli con tumori alle ossa si trovano a scegliere tra l'amputazione e le terapie alternative salva-arto).

- Perché se mantenuta a livelli ottimali, facilita i percorsi clinici di guarigione e/o accettazione della malattia.
- Perché può essere usata come strumento di screening per identificare precocemente i bambini con particolari difficoltà, riuscendo a fornirgli aiuto e sostegno per tempo.
- Perché ci sono numerose misure che correlano con la QdV – autostima, funzionamento fisico, ansia ecc-.

Ciò che appare in tutta chiarezza quindi è l'importanza di acquisire una misura così importante nel contesto pediatrico e in particolare nell'ambito delle allergie alimentari- ambito ancora poco, o quasi per nulla, indagato-.

## **2.2) Le conseguenze nella sfera emotivo-comportamentale**

L'interesse per i vari aspetti dell'alimentazione, così come per l'emergenza dei disturbi, si concentra di solito sugli aspetti nutrizionali tralasciando l'importanza dello sviluppo delle funzioni alimentari.

Con il termine alimentazione ci si riferisce al processo costituito dall'insieme dei comportamenti che sono alla base dell'abituale regime di sostentamento, mentre con il termine di nutrizione vanno intesi i modi e le misure di utilizzazione delle sostanze chimiche utili - nutrienti – contenute negli alimenti.

L'alimentazione è carica di valenze psicologiche fin dai primi giorni di vita. Il cibo è l'oggetto attraverso il quale strumentalizzare le relazioni interpersonali ed ha una funzione sociale rilevante; non è solo la soddisfazione di un bisogno, ma rappresenta anche un' importantissima forma di comunicazione. Numerose

ricerche mostrano proprio come l'ora dei pasti rappresenti uno dei momenti di maggiore importanza per l'apprendimento dei bambini, un apprendimento che è carico di valenze emotive<sup>35</sup>.

L'alimentazione porta quindi sempre con sé anche elementi di affettività, di relazione con gli altri e di rapporto con il proprio sé.

I profondi sconvolgimenti nella vita quotidiana del bambino allergico sono dovuti proprio all'improvvisa rivoluzione del regime alimentare, che rompe gli equilibri di un' importante funzione sociale ed emotiva quale è quella dell'alimentazione.

I bambini con allergia alimentare presentano un rischio elevato di sviluppare disturbi comportamentali nel corso della crescita: infatti non solo soffrono di ansia<sup>36</sup>, ma provano anche invalidanti sentimenti di isolamento<sup>37</sup>, di frustrazione e di preoccupazione<sup>38</sup> dovuti alla loro condizione medica. Tutto questo può sfociare nel tempo in stati depressivi o, al contrario, in condotte aggressive, oppostive e antisociali; il ripiegamento del bambino su sé, con il conseguente isolamento sociale è spesso il risultato di forti pressioni ansiogene – soprattutto da parte dei familiari - non correttamente gestite.

Il primo sentimento che i bambini allergici si trovano a dover gestire è quello di frustrazione causato dall'impossibilità e dall'incapacità di poter mangiare liberamente ciò che si vuole o ciò di cui si ha voglia. Questa condizione di forte restrizione alimentare è spesso correlata ad una bassa autostima<sup>39</sup>.

L'autostima può essere descritta come il sentimento che ogni individuo ha del proprio valore e delle proprie capacità; rappresenta l'aspetto valutativo del sistema del sé. Laddove la discrepanza tra il sé ideale e quello realmente percepito è minima, l'individuo proverà un'alta stima di sé; dove invece la discrepanza è forte,



si avrà di conseguenza una bassa stima di sé.

In questi bambini l'uso di alimenti non allergizzanti simili a quelli vietati, da un lato costituisce un ottimo surrogato che rende meno invasiva la dieta di eliminazione, ma dall'altro rende evidente, agli occhi di un bambino, la differenza tra la propria alimentazione e quella dei compagni.

Nei primi anni di vita questa differenza è percepita come positiva: i bambini si riferiscono ai loro alimenti come “speciali”. I problemi cominciano verso i 7-8 anni quando il termine “speciale” continua ad essere utilizzato solo dai genitori e i bambini, al contrario, iniziano a descriversi come diversi. Questa percezione discordante fra i genitori -”speciale”- e i figli -”diverso”- è comune in entrambi i sessi.

I bambini allergici spesso si sentono diversi dai loro amici e dai loro compagni di classe, con i quali non possono condividere liberamente tutte le attività incentrate sull'alimentazione. Questa inadeguatezza viene amplificata, inoltre, dall'atteggiamento degli altri bambini e degli adulti di riferimento – insegnanti, medici, genitori – che generalmente esercitano un controllo iperprotettivo nei confronti di questi bambini.

Dal canto loro il vissuto e la percezione di diversità hanno un forte impatto sulle capacità di socializzazione del bambino: tanti ricercatori si sono occupati dello studio delle relazioni diadiche e gruppalì tra i pari e tutti considerano la similarità il prerequisito fondamentale dell'amicizia infantile. Sulla condivisione si fonda il sentimento di similarità che costituisce il cemento del legame amicale<sup>40</sup>. Va da sé che percepirsi o percepire un altro bambino come “diverso” ha come conseguenza diretta la distanza emotiva e relazionale. Per questo motivo è importante arginare

il vissuto di diversità che talvolta può nascere nei bambini allergici e allo stesso tempo far sì che l'ambiente circostante al bambino non colluda con questo suo sentimento di disuguaglianza e inadeguatezza.

L'allergia alimentare porta con sé un gravoso bagaglio di potenziali conseguenze che devono essere quindi gestite correttamente se si vuole evitare l'instaurarsi di disturbi secondari di tipo emotivo-comportamentale.

### **2.3) L'ansia per il cibo: il vissuto della pratica alimentare**

L'allergia alimentare e le restrizioni alimentari che ne conseguono, influiscono pesantemente sulla stabilità e sul benessere del bambino allergico e della sua famiglia.

Diversi autori concordano nell'affermare che in questi bambini i livelli di ansia sono molto più elevati rispetto alla popolazione generale diventando, a volte, invalidanti e maladattivi.

Natalie Avery nel 2003 ha condotto una ricerca per indagare come l'allergia alimentare influisse sulla quotidianità del bambino allergico. La ricercatrice e i suoi collaboratori hanno comparato gli indici di qualità della vita dei bambini affetti da allergia alimentare alle arachidi con gli indici dei bambini affetti da diabete mellito insulino-dipendente. Il campione totale era composto da 40 bambini, rispettivamente 20 per patologia. La ricerca ha messo a confronto due malattie che, per quanto diverse, richiedono un'alta vigilanza sull'alimentazione e il rispetto della dieta di eliminazione. Le comparazioni statistiche hanno evidenziato una differenza significativa fra i due gruppi sia per quanto riguarda il management della patologia ( $p < 0,001$ ) sia per quanto concerne l'ansia e la preoccupazione connesse all'alimentazione ( $p < 0,001$ ); i bambini con allergia

alimentare sono molto più spaventati dal cibo rispetto ai bambini diabetici.

Anche Audrey DunnGalvin in una sua ricerca condotta nel 2008<sup>37</sup> ha indagato i livelli di ansia nei bambini allergici tra i 3 e i 6 anni trovando dei valori superiori alla norma (M = 4,1, DS = 3,1).

In realtà livelli moderati di ansia possono essere considerati funzionali in alcune situazioni, promuovendo una maggiore aderenza alle restrizioni alimentari; l'ansia, infatti, ha importanti funzioni adattive nella nostra vita ed è un'emozione naturale e universale generata da un meccanismo fisiologico e psicologico di risposta allo stress.

Purtroppo però l'ansia non è solo funzionale alla nostra quotidianità: livelli troppo elevati, infatti, producono risposte comportamentali che influiscono negativamente sul nostro benessere. Questo tipo di ansia è assolutamente non funzionale e può essere connotata da una costellazione di sintomi quali tachicardia, sudorazione, dispnea, senso di oppressione toracica, timore, paura, apprensione, bisogno di trovare soluzioni immediate e, nel caso di esposizione prolungata, frustrazione e disperazione.

E' proprio questo tipo di ansia maladattiva che è stato rintracciato nei bambini con allergia alimentare. A. DunnGalvin ipotizza che questi bambini siano stati "programmati" ad essere ansiosi dai genitori e dai medici che li sovraccaricano di pressione e responsabilità per cercare di ottenere una maggiore compliance al trattamento.

Per arginare il malessere e la tensione generati dall'angoscia per il cibo i pazienti allergici mettono in atto delle strategie di coping atte a ristabilire un equilibrio e un benessere interno. In particolare la ricercatrice<sup>39</sup> ha rintracciato tre particolari

strategie che i bambini e gli adolescenti con allergia alimentare mettono in atto per ridurre gli stati ansiosi:

- Strategie di evitamento presenti nel 40% dei casi e associate con alti livelli di ansia. Queste sono strategie maladattive e questi bambini tendono ad evitare i luoghi dove si può trovare il cibo; molti di loro si considerano in salvo solo lontano da questi posti.
- Strategie di minimizzazione presenti nel 30% dei casi e associate con livelli troppo bassi di ansietà, che possono generare comportamenti a rischio o inappropriati. Queste sono strategie non adattive, perchè in situazioni goliardiche e di gruppo questi bambini potrebbero non rispettare la dieta di eliminazione.
- Strategie adattive presenti nel 30% dei casi. Queste sono le strategie ottimali sia per il benessere del bambino allergico che della sua famiglia. Questi bambini hanno dei genitori che incoraggiano la loro indipendenza e il loro self-management.

L'ansia per la pratica alimentare dei bambini allergici è evidente anche nella loro difficoltà nel provare dei cibi nuovi per la prima volta; l'angoscia dell'alimentazione viene esorcizzata, soprattutto nell'età scolare e adolescenziale, dall'attenta - e quasi ossessiva - lettura delle etichette degli ingredienti poste sui cibi. Non sono rari i casi, però, di bambini e famiglie che non riescono a tranquillizzarsi neanche dopo aver letto le etichette alimentari: la più grande paura che riportano, infatti, è quella della contaminazione accidentale del cibo durante il processo di fabbricazione industriale<sup>41</sup>.

L'ansia è inoltre un fattore di rischio per l'insorgenza di disturbi psicopatologici

nel corso dello sviluppo, aumenta infatti la probabilità di sviluppare disturbi depressivi durante l'adolescenza.

Per aiutare i bambini allergici, quindi, è importante monitorarli durante la crescita a scopo preventivo: solo in questo modo è possibile riconoscere i primi segnali di una difficoltà psicologica e intervenire prima che il benessere del bambino venga turbato.

#### **2.4) Le limitazioni sociali e familiari**

La diagnosi di allergia alimentare e la conseguente dieta di eliminazione sconvolgono le abitudini del bambino e della sua famiglia incidendo profondamente sul loro benessere psicologico. L'attenzione e il controllo dell'ambiente vengono vissuti pesantemente dai bambini con allergia che, a differenza dei loro coetanei, non partecipano con frequenza a cene di classe, feste scolastiche e gite fuori casa, incontrano i loro compagni di scuola solo al di fuori degli orari dei pasti. Per indicare questa situazione viene utilizzato il termine onnicomprensivo di "limitazioni sociali". Queste continue limitazioni, non fanno altro che incrementare quel sentimento di differenza, isolamento e frustrazione di cui abbiamo parlato.

L'ipercontrollo esercitato dai genitori non è necessario ai fini terapeutici, anzi al contrario a lungo andare può minare la compliance del paziente allergico ed il suo benessere emozionale e psicologico. L'eccessiva ansia genitoriale, infatti, influisce profondamente sulla maturazione e sulla crescita psicofisica del bambino negandogli la possibilità di stringere nuove amicizie e di sviluppare la propria autonomia attraverso un normale processo di separazione – individuazione.

Uno studio svolto da Bollinger nel 2001 su 87 famiglie con bambini allergici

utilizzando il Food Allergy Impact Scale, un questionario che indaga l'impatto dell'allergia sui genitori e sul bambino, mostra che nel 70% dei partecipanti l'allergia alimentare influenza profondamente la preparazione dei cibi ed incide negativamente sulle attività sociali del bambino e della sua famiglia.

Ciò che influenza in maniera rilevante le attività sociali del bambino non è la reale entità della patologia allergica (grave/gravissima, moderata/lieve) bensì la percezione che i genitori hanno dell'allergia alimentare del proprio figlio. Questa percezione è di frequente molto lontana dalla realtà diagnostica e i genitori di questi bambini sviluppano spesso delle paure e delle rappresentazioni ansiose anticipatorie circa le reazioni che i loro figli potrebbero manifestare a seguito dell'ingestione dell'alimento allergizzante.

Un altro indice è apparso inferiore alla media nella ricerca condotta dalla Avery [2003]: quello delle attività fisiche, nelle quali i bambini allergici si sentono molto limitati rispetto al gruppo dei pari.

L'area delle limitazioni sociali e familiari è fortemente colpita dalle allergie alimentari, con pesanti conseguenze sulla qualità della vita familiare. Ancora pochi però sono gli studi condotti sulle conseguenze psicologiche delle allergie alimentari e in particolare sulle restrizioni sociali dei bambini e delle loro famiglie.

## **CAPITOLO III**

### **3.0) Scopo dello studio**

Da circa un decennio la psicologia pediatrica ha cominciato ad occuparsi delle conseguenze che le allergie alimentari hanno sulla qualità della vita (QdV) dei pazienti e delle loro famiglie. Purtroppo nella letteratura sono ancora pochissimi gli esiti di ricerca pubblicati sugli effetti delle allergie alimentari e, in particolare sono totalmente assenti studi condotti su campioni di bambini italiani. La maggior parte delle ricerche infatti sono state condotte all'estero.

La ricerca quindi ha come scopo quello di valutare la QdV in bambini con allergia alimentare che effettuano dieta di esclusione.

Infatti, accanto alla normale valutazione della gravità dei sintomi allergici vengono considerate, come parte integrante della cartella clinica, informazioni relative allo stress familiare, alle emozioni, all'ansia legata all'alimentazione e all'impatto della malattia sulla vita sociale.

Queste informazioni ci permettono di avere un nuovo punto di vista sulla malattia, incentrato proprio sull'impatto che la patologia stessa e il trattamento hanno sulla vita dei pazienti.

## **CAPITOLO IV**

### **4.0) Materiali e metodi**

#### **4.1) Casistica e piano di studio**

I soggetti sono stati selezionati tra quelli afferenti al Servizio di Allergologia ed Immunologia del Dipartimento di Pediatria del Policlinico “Umberto I”- Università di Roma “La Sapienza” dal mese di Aprile 2009 al mese di Luglio 2010.

Sono stati considerati criteri di inclusione una dieta di eliminazione per uno o più alimenti e l'età  $\leq 12$  anni.

Ai genitori dei bambini è stata proposta la somministrazione di un questionario sulla Qualità della Vita.

#### **4.2) Questionario**

La QdV dei bambini allergici è stata valutata tramite il *Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Parent Form FAQLQ-PF* (0-12 years) di DunnGalvin et al. (2008), tradotto in italiano dal Professor Luciano Baldini.

Il FAQLQ -PF è il questionario specifico sulle allergie alimentari più completo e più recente presente nella letteratura.

E' stato scelto il FAQLQ nella forma genitoriale per rendere possibile l'indagine su una fascia di età molto bassa in quanto circa la metà dei bambini con allergia alimentare del campione ha meno di 4 anni di vita.

Il questionario è composto da 6 sezioni:

- Sezione A: formata da 14 items che indagano *l'impatto emozionale* del bambino a seguito della diagnosi di allergia alimentare (6 items), *l'ansia per il cibo* (3 items), e *le limitazioni sociali e alimentari* (5 items). Alla sezione A devono rispondere i genitori dei bambini di tutte le fasce di età.



Le risposte vengono date tramite una scala Likert a 6 passi, le cui possibili scelte sono: 0 = no, per nulla; 1 = pochissimo; 2 = leggermente; 3 = moderatamente; 4 = abbastanza; 5 = molto; 6 = moltissimo. Per ogni item vengono considerati critici valori  $\geq 3$ .

- Sezione B: formata da 12 items che, come per la sezione A, indagano *l'impatto emozionale* (4 items), *l'ansia per il cibo* (4 items) e *le limitazioni sociali e alimentari* (4 items). La sezione B deve essere compilata dai genitori dei bambini tra i 4 e i 6 anni di età. Le risposte vengono date tramite la scala Likert a 6 passi.
- Sezione C: formata da 4 items che investigano solo *l'area dell'impatto emozionale*. Quest'ultima sezione è dedicata ai bambini più grandi, per cui solo i genitori con figli di età compresa tra i 7 e i 12 anni devono compilarla. Le risposte vengono date tramite la scala Likert a 6 passi.

All'*area dell'impatto emozionale* appartengono gli items 2, 6, 7, 9, 10, 11, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30; all'*area ansia per il cibo* appartengono gli items 1, 4, 5, 16, 17, 20, 21, 29; all'*area limitazioni sociali* appartengono invece gli items 3, 8, 12, 13, 14, 15, 18, 19

- Sezione D: composta da 11 domande che hanno lo scopo di raccogliere informazioni sulla tipologia e sull'entità dell'allergia alimentare. Questa sezione è per tutte le fasce di età.
- Sezione E: composta da 8 items che indagano le preoccupazioni del genitore e di suo figlio circa la sicurezza degli alimenti. Anche questa sezione è per tutte le fasce di età. Le risposte vengono date tramite la scala Likert a 6 passi.

- Sezione F: formata da 9 domande che hanno lo scopo di raccogliere informazioni sulle preoccupazioni genitoriali generate, o esasperate, dalle allergie alimentari. I genitori devono rispondere barrando la casella che ritengono più opportuna scegliendo tra 5 valori di intensità crescente (nessuno, poco, abbastanza, molto, moltissimo). Da questa sezione si ricavano non solo informazioni sullo stress e sulla preoccupazione genitoriale/familiare ma anche notizie importanti su come i genitori percepiscono l'allergia del proprio figlio.

Il questionario, quindi, oltre alle tre sezioni finali (E, F e G) alle quali devono rispondere tutti i genitori, ha una parte di domande specifiche che cambiano a seconda dell'età del bambino allergico. I gruppi di età in cui è articolato il questionario sono tre: 0-3 anni, 4-6 anni e 7-12 anni a cui corrispondono rispettivamente 14 items (sezione A), 26 items (sezione A e B) e 30 items (sezione A, B e C). Il questionario, quindi, viene compilato per intero solo dai genitori che hanno figli allergici con età compresa tra i 7 e 12 anni.

#### **4.3) Statistica**

I dati sono stati rappresentati in numero assoluto e percentuale per quanto concerne le variabili qualitative della descrizione della casistica e come media  $\pm$  deviazione standard per le variabili quantitative. In particolare per quanto riguarda i dati relativi al questionario sulla Qualità della Vita in relazione ai problemi di allergia, abbiamo analizzato gli items sia nella singola scala di risposta (da 0 a 6 con significato sempre più negativo verso il valore più alto), che come raggruppamento di items con un punteggio di QdV diviso per aree (Impatto emozionale, Ansia Cibo, Limitazioni Socio – Alimentari), trattando i risultati

come variabili continue e quindi facendo i confronti utilizzando t-test e analisi della varianza (ANOVA) nel modo appropriato. Il Chi-quadro è stato utilizzato per il confronto tra proporzioni con variabili qualitative. La correlazione non parametrica di Spearman è stata utilizzata per le variabili ordinali o per le variabili continue rese poi in classi. Per ogni test è stato considerato significativo un valore di  $p < 0,05$ .

## **CAPITOLO V**

### **5.0) Risultati**

#### **5.1) Casistica**

Sono stati selezionati 96 bambini di cui 37 (38,5%) femmine e 59 (61,4%) maschi. L'età media del campione alla somministrazione del questionario è di 3,92 anni (DS  $\pm$  2,67, range 1 mese – 11 anni).

Di questi, 24 bambini (il 25%) ha avuto shock anafilattico di grado lieve o moderato (secondo il criterio di classificazione proposto da Sampson nel 2003 e modificato a cura della commissione SIAIP- *Società italiana Allergologia e Immunologia Pediatrica*- nel 2005).

Tra i soggetti esaminati, 82 (85,4%) hanno presentato sintomi a livello cutaneo, 46 (47,9% ) hanno presentato sintomi respiratori e 38 ( 39,5% ) hanno presentato sintomi gastrointestinali.

L'esordio dei sintomi clinici è avvenuto nella maggior parte dei casi, 66 bambini (68,7 %), prima dei 6 mesi. In 23 bambini (23,9%) invece i primi sintomi si sono presentati tra i 6 e i 12 mesi e solo in 7 bambini (7,3 %) sono comparsi tra i 12 e i 36 mesi di vita. (Tabella 2)

Tabella 2. Descrizione della casistica

Variabili	n (%)
N° totale bambini	96
Sesso	
M	59 (61,4)
Età (anni)	3,92 ± 2,67
0 – 3	43 (44,9)
≥ 3 – 6	37 (38,5)
≥ 6 – 12	16 (16,6)
Anafilassi	
Si	24 (25)
Sintomi	
Cutanei	82 (85,4)
Respiratori	46 (47,9)
Gastrointestinali	38 (39,5)
Età esordio sintomi (mesi)	
< 6	66 (68,7)
≥ 6 < 12	23 (23,9)
≥12 < 36	7 (7,3)

I bambini avevano effettuato SPT (Tabella 3), con un pannello base di alimenti ed inalanti. Quello degli alimenti comprende diversi allergeni, tra cui *α-lattalbumina*, *β-lattoglobulina*, *caseina*, *tuorlo*, *albume*, *frumento*, *soia*, *arachidi*, *noccioline*, *mais*, *mela*, *pesca*, *kiwi*, *cacao*, *pomodoro*; quello degli inalanti comprende *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria*, *Cynodon*, *Lolium*, *Olea*, *Parietaria*, *Epitelio di cane e gatto*, *Pino*, *Betulla*, *Cipresso*, *Platano*.

I primi SPT, eseguiti da 95 bambini del campione ad un'età media di 2,13 anni (DS = ± 2,01 ), erano positivi per gli alimenti in 71/95 bambini (74,7%), per gli

inalanti in 24/95 bambini (25,2%). In 21/95 bambini non è stata riscontrata alcuna positività cutanea. I trofoallergeni erano:

- uovo 52/95 bambini positivi (54,7 %)
- latte 44/95 bambini positivi (46,3 %)
- pesce 8/95 bambini positivi (8,4 %)
- soia 1/95, al frumento 1/95, al riso 1/95, alla mela 1/95 e alla pesca 1/95, totale ( 5,2 %). ( Figura1)

Gli ultimi SPT, sono stati eseguiti invece da 60 bambini del campione, ad un'età media di 4,52 anni (DS =  $\pm$  2,66) ed erano positivi per alimenti in 49/60 bambini (81,6%) e per inalanti in 23/60 bambini (38,3%). In questo caso i trofoallergeni erano:

- uovo 33/60 bambini positivi (55%)
- latte 28/60 bambini positivi (46,6%)
- pesce 3/60 bambini positivi (5%)
- frumento 1/60, soia 2/60, nocciola 2/60, kiwi 1/60, pisello 1/60, cacao 1/60, arachidi 2/60, mais 1/60 (totale bambini positivi 18,3%) (Figure 2-3)

Tabella 3. Sensibilizzazioni ai primi ed ultimi SPT a confronto

ETA' al 1° SPT	anni (media)	2,13 $\pm$ 2,01	ETA' all'ultimo SPT	anni (media)	4,52 $\pm$ 2,66
POSITIVI ad alimenti	n (%)	71/95 (74,7)	POSITIVI ad alimenti	n (%)	49/60 (81,6)
Positivi al latte	n (%)	44/95 (46,3)	Positivi al latte	n (%)	28/60 (46,6)
Positivi all'uovo	n (%)	52/95 (54,7)	Positivi all'uovo	n (%)	33/60 (55)
Positivi al pesce	n (%)	8/95 (8,4)	Positivi al pesce	n (%)	3/60 (5)
Positivi ad altri alimenti	n (%)	5/95 (5,2)	Positivi ad altri alimenti	n (%)	11/60 (18,3)
Positivi ad inalanti	n (%)	24/95 (25,2)	Positivi ad inalanti	n (%)	23/60 (38,3)

Figura 1. Sensibilizzazione ai diversi allergeni alimentari ai primi SPT

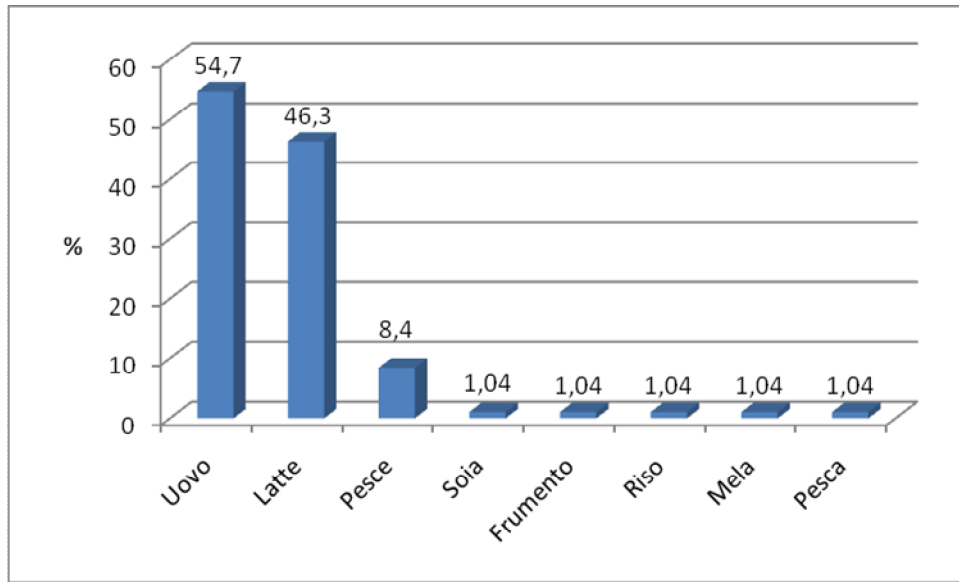


Figura 2. Sensibilizzazione ai diversi allergeni alimentari agli ultimi SPT

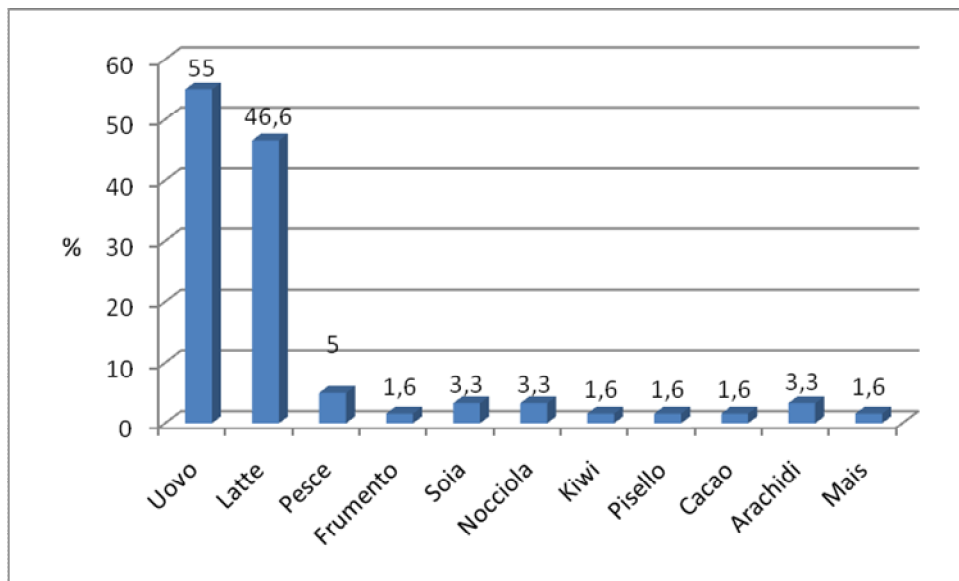
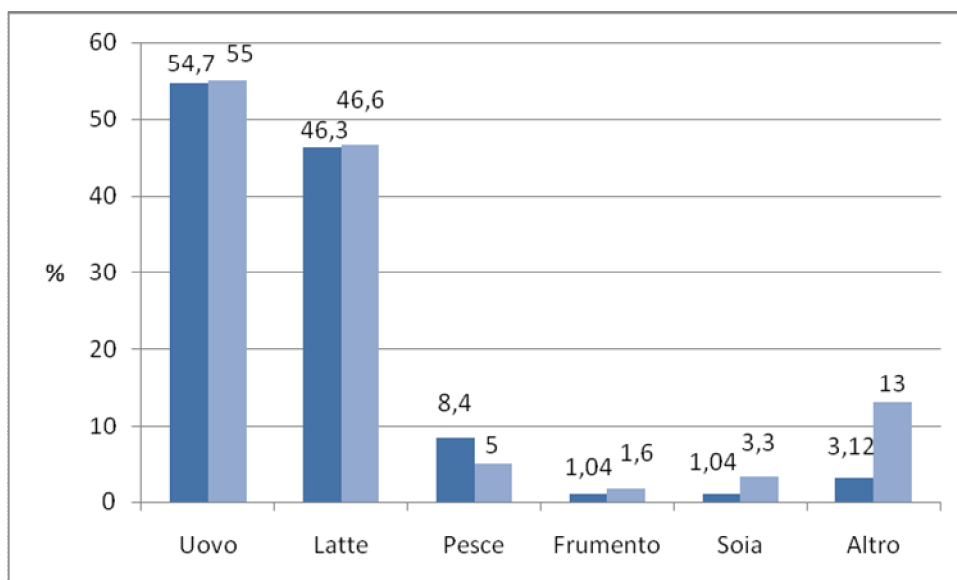


Figura 3. Confronto sensibilizzazioni alimentari tra primi e ultimi SPT



Il confronto tra le sensibilizzazioni cutanee in percentuale dei primi ed ultimi SPT mostra che la positività ad alimenti come latte, uovo e pesce rimane sostanzialmente invariata, mentre negli ultimi test cutanei compaiono sensibilizzazioni non evidenziate precedentemente.

Tra tutti i soggetti arruolati, 51 sono stati sottoposti al TPO. Il challenge è stato eseguito, come dettato dalle linee guida, sia nei soggetti negativi agli SPT, ma che presentavano sintomi compatibili con una eventuale allergia alimentare dopo un periodo congruo di dieta, a scopo diagnostico, sia nei soggetti positivi agli SPT, nel tentativo di reintrodurre l'alimento. Gli alimenti testati, sono stati il latte, l'uovo e in un caso le nocciole (Tabella 4).



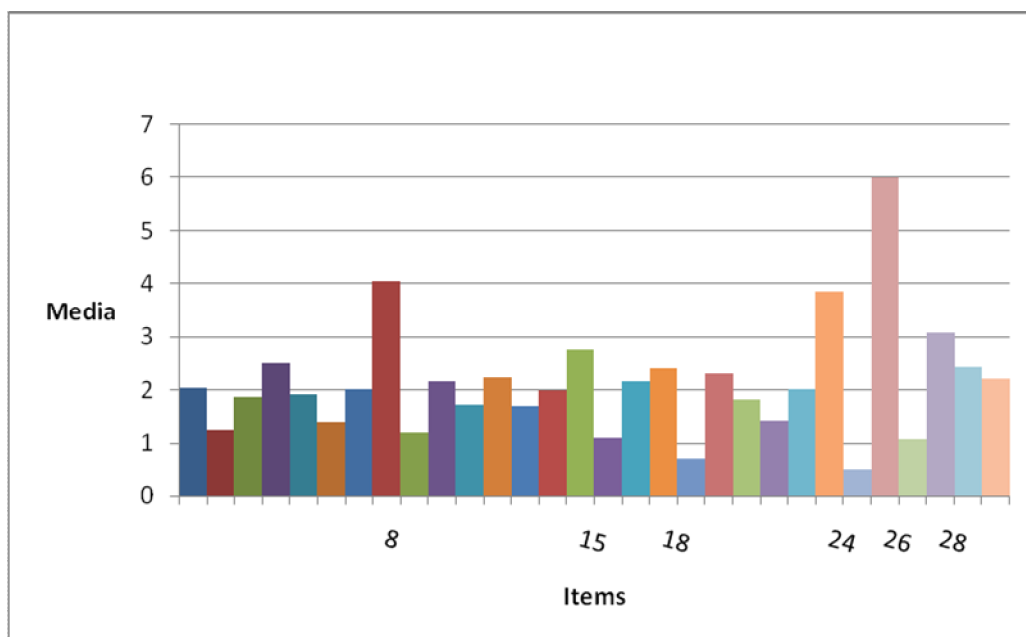
Tabella 4. TPO

Bambini che hanno eseguito TPO	n (%)	51 (53,1)
Alimento testato ed esito		
Latte		
negativo	n (%)	32 (62,7%)
positivo	n (%)	9 (17,6%)
Uovo		
negativo	n (%)	6 (11,7%)
positivo	n (%)	3 (5,8%)
Nocciole		
negativo	n (%)	1 (1,9%)

## 5.2) Analisi preliminare dei dati

Per un'analisi preliminare dei dati sono stati osservati valori medi delle risposte date agli items alle sezioni A, B e C del questionario. Sono considerati critici i valori  $\geq 3$ . (Figura 4).

Figura 4. Valori medi delle risposte ai 30 items delle sezioni A, B e C del questionario



Bisogna sottolineare che gli items risultati critici sono pochi se vengono considerati tutti i partecipanti allo studio; questo è dovuto alla forte presenza di bambini piccoli (fascia 0-3 anni) che rappresentano il 45% del campione totale. In questa fascia, non viene riscontrato nessun item critico e tutti i valori rientrano nella norma. L'assenza di items critici nei bambini di età  $\leq 3$  anni è un dato importante, perché se inserito nel contesto del campione generale, rischia di sottostimare i risultati finali della ricerca.

Gli items che hanno totalizzato i punteggi più elevati sono i seguenti:

Item 8	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a <b>ha scarsa varietà nella sua dieta</b>	Media 4,04 ± 2,24
Item 15	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a è <b>limitato nel prender parte ad eventi scolastici o extra-scolastici con consumo di cibo</b>	Media 2,76 ± 2,20
Item 18	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a <b>si sente tagliato/a fuori in attività che comprendono il cibo</b>	Media 2,40 ± 2,14
Item 24	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a è <b>in generale più attento degli altri bambini della sua età</b>	Media 3,84 ± 1,79
Item 26	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a <b>spera che la sua allergia scompaia</b>	Media 4,78 ± 2,00
Item 28	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a sente <b>che molte persone non comprendono la serietà dell'allergia alimentare</b>	Media 3,07 ± 2,13

L'area che risulta maggiormente coinvolta è quella *delle limitazioni sociali*, di cui fanno parte gli items 8, 15 e 18. Gli items 24, 26 e 28 fanno riferimento all'area dell' *all'area dell'impatto emotivo*.

### 5.3) Differenze tra gruppi

E' stato indagato il rapporto tra la gravità dell'allergia, l'età dei bambini, il numero di alimenti esclusi dalla dieta, il genere, la durata della dieta di esclusione e la Qualità della Vita.

#### 5.3.1) Relazione tra gravità dell' allergia e QdV

Il confronto tra le medie delle risposte fornite dal gruppo dei 24 bambini (25%) con shock anafilattico, con il gruppo dei 72 bambini (75%) che non hanno mai presentato sintomi di anafilassi, ha evidenziato punteggi significativamente più alti nel gruppo dei bambini con shock anafilattico (Tabella 4).

Tabella 4. Gravità dell'allergia e Qualità della Vita

<b>ANAFILASSI</b>	IMPATTO EMOZION.	ANSIA CIBO	LIMITAZIONI SOCIALI	QdV
	Media (± DS)	Media (± DS)	Media (± DS)	Media (± DS)
<b>NO</b> n=72	1,71 ± 1,49	1,53 ± 1,56	2,24 ± 1,69	1,73 ± 1,43
<b>SI</b> n=24	2,23 ± 1,37	2,89 ± 1,65	2,72 ± 1,64	2,55 ± 1,39
P <	N.S	0,001	N.S.	0,02

Osservando i risultati ottenuti, si nota come i bambini che hanno sperimentato un'esperienza di shock anafilattico abbiano nel complesso una QdV peggiore

rispetto ai bambini senza anafilassi. Nell'ambito delle tre aree che costituiscono la QdV, l'area dell'ansia connessa al cibo è quella dove sono stati registrati i punteggi più elevati con un valore statisticamente significativo. Rispetto al gruppo dei bambini senza anafilassi, anche *l'area dell'impatto emotivo* risulta parzialmente più compromessa, anche se i valori ottenuti non sono tali da dare un risultato statisticamente significativo. Questi risultati sono coerenti con quanto presente in letteratura.

Osserviamo come non si riscontrino invece differenze significative tra i due gruppi nell'*area delle limitazioni sociali e alimentari*, in cui si registrano sempre punteggi molto elevati.

Riportiamo i 5 items dell'*area ansia cibo* in cui il confronto tra la media dei bambini con anafilassi e di quelli senza episodi di anafilassi è statisticamente significativo.

Item 1	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a si sente <b>preoccupato per il cibo.</b>	P < 0,002
Item 4	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a si sente <b>timoroso/a di provare cibi sconosciuti.</b>	P < 0,003
Item 5	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a si sente <b>preoccupato/a che io tema che lui/lei possa avere una reazione al cibo.</b>	P < 0,001
Item 20	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a si sente <b>preoccupato/a di poter ingerire accidentalmente un ingrediente a cui è allergico.</b>	P < 0,02

Item 21	A causa dell'allergia alimentare mio figlio/a si sente <b>preoccupato/a quando mangia con adulti o bambini sconosciuti.</b>	P < 0,03
------------	--	----------

### 5.3.2) Relazione tra Età e QdV

Tabella 5. Gruppi di età e Qualità della Vita

GRUPPI DI ETA' (anni)	IMPATTO EMOZION. Media (± DS)	ANSIA CIBO Media (± DS)	LIMITAZIONI SOCIALI Media (± DS)	QdV Media (± DS)
<b>0-3</b> n=43	1,30 ± 1,37	1,44 ± 1,72	2,08 ± 1,59	1,42 ± 1,36
<b>&gt;3-6</b> n=37	2,25 ± 1,47	2,08 ± 1,65	2,73 ± 1,77	2,35 ± 1,48
<b>&gt;6-12</b> n=16	2,34 ± 1,29	2,53 ± 1,41	2,25 ± 1,65	2,37 ± 1,28
P <	0,005	0,05	N.S.	0,007

Osservando i punteggi nei soggetti di diversi gruppi di età al momento della compilazione del questionario (Tabella 5), si nota che 37 bambini (38,5%) di età compresa tra i 3 e i 6 anni e 16 bambini (16,6%) di età compresa tra i 6 e i 12 anni, hanno punteggi più elevati nelle aree *ansia cibo*, *impatto emozionale* e *sulla QdV complessiva* rispetto ai 43 bambini (44,7%) di età < 3 anni. Il confronto di tali valori porta ad un risultato statisticamente significativo nelle suddette aree.

L'area delle *limitazioni sociali* invece non presenta differenze significative nei

punteggi dei diversi gruppi di età. Ad un'analisi attenta però, si nota che i valori nel gruppo dei soggetti tra i 6 e i 12 anni, sono lievemente più bassi di quelli dei soggetti tra i 3 e i 6 anni, anche se non significativi.

### 5.3.3) Relazione tra numero delle diete di privazione e QdV

Tabella 6. Confronto di QdV tra bambini con una due o tre e più diete

NUMERO DIETE	IMPATTO EMOZION. Media ( $\pm$ DS)	ANSIA CIBO Media ( $\pm$ DS)	LIMITAZIONI SOCIALI Media ( $\pm$ DS)	QdV Media ( $\pm$ DS)
<b>1</b> n=56	1,80 $\pm$ 1,43	1,62 $\pm$ 1,52	2,25 $\pm$ 1,80	1,82 $\pm$ 1,46
<b>2</b> n=30	1,72 $\pm$ 1,58	2,17 $\pm$ 1,93	2,40 $\pm$ 1,48	1,94 $\pm$ 1,51
<b>3</b> n=10	2,42 $\pm$ 1,29	2,37 $\pm$ 1,65	2,82 $\pm$ 1,60	2,54 $\pm$ 1,20
P <	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Abbiamo effettuato un confronto tra bambini che hanno effettuato una, due e tre o più diete di esclusione, e sebbene si noti una tendenza all'aumento dei punteggi in tutte le aree e nella QdV all'aumentare del numero delle diete, non registriamo differenze statisticamente significative. (Tabella 6)

Tuttavia nel confronto tra bambini che effettuano rispettivamente 1 e 3 o più diete di esclusione, analizzando i singoli items, possiamo riscontrarne alcuni con punteggi molto più elevati nei bambini che eseguono un maggior numero di diete, in cui ci sono quindi differenze statisticamente significative:

Item 1	A causa dell'allergia alimentare mio/a figlio/a si sente <b>preoccupato per il cibo.</b>	P < 0,006
Item 2	A causa dell'allergia alimentare mio/a figlio/a <b>si sente diverso/a dagli altri bambini</b>	P < 0,04
Item 5	A causa dell'allergia alimentare mio/a figlio/a si sente <b>preoccupato/a che io tema che lui/lei possa avere una reazione al cibo.</b>	P < 0,04
Item 23	A causa dell'allergia alimentare mio/a figlio/a è <b>in generale più preoccupato/a degli altri bambini della sua età.</b>	P < 0,03
Item 24	A causa dell'allergia alimentare mio/a figlio/a è <b>in generale più attento degli altri bambini della sua età</b>	P < 0,06

Le aree maggiormente interessate sono quella *dell'ansia legata al cibo* (items 1 e 5) e quella *dell'impatto emozionale* (items 2, 23, 24).

#### 5.3.4) Relazione tra Genere e QdV

Tabella 7. Genere e Qualità della Vita

SESSO	IMPATTO EMOZION. Media (± DS)	ANSIA CIBO Media (± DS)	LIMITAZIONI SOCIALI Media (± DS)	QdV Media (± DS)
<b>M</b> n=59	1,88 ± 1,44 ± 1,44	1,98 ± 1,64	2,46 ± 1,63	2,02 ± 1,35
<b>F</b> n=37	1,77 ± 1,52	1,69 ± 1,75	2,20 ± 1,77	1,80 ± 1,62
<b>p &lt;</b>	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Se si osservano i risultati nella Tabella 7, si nota come non siano rilevabili differenze significative confrontando i punteggi delle aree e della Qualità della Vita totale tra i 59 soggetti di sesso maschile i 37 di sesso femminile.

### 5.3.5) Relazione tra durata della dieta di privazione e QdV

Tabella 8. Durata dieta al latte e QdV

DURATA DIETA LATTE (mesi)	IMPATTO EMOZION. Media ( $\pm$ DS)	ANSIA CIBO Media ( $\pm$ DS)	LIMITAZIONI SOCIALI Media ( $\pm$ DS)	QdV Media ( $\pm$ DS)
<b>2 – 24</b> n=34	1,11 $\pm$ 1,00	1,11 $\pm$ 1,34	1,97 $\pm$ 1,49	1,24 $\pm$ 1,09
<b>25 – 48</b> n=29	1,88 $\pm$ 1,42	2,05 $\pm$ 1,78	2,42 $\pm$ 1,59	2,03 $\pm$ 1,43
<b>49 – 120</b> n=18	2,66 $\pm$ 1,53	2,50 $\pm$ 1,53	2,86 $\pm$ 1,91	2,67 $\pm$ 1,46
<b>P &lt;</b>	0,001	0,006	N.S.	0,001

Figura 5. Impatto della durata della dieta per latte sulla Qualità della Vita e le sue aree.

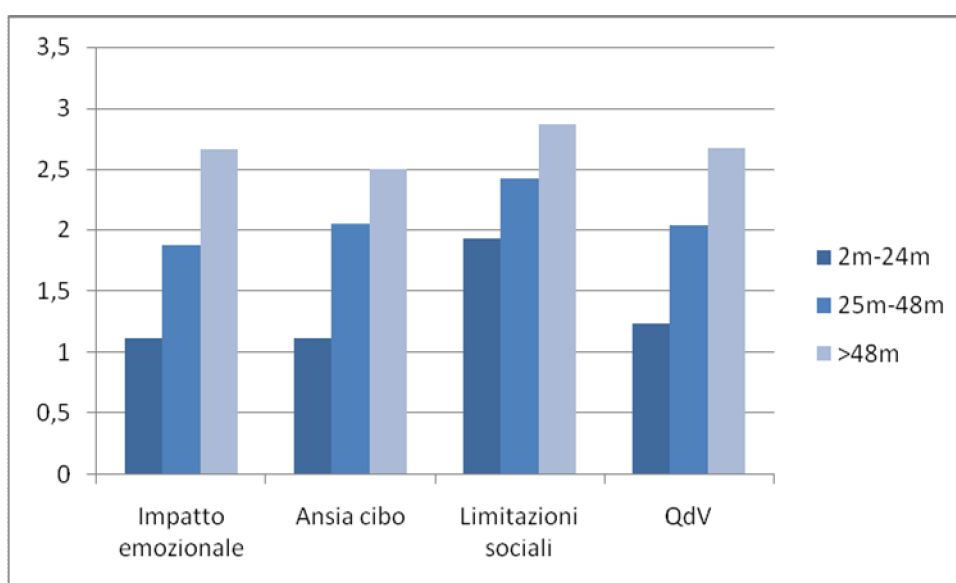




Tabella 9. Durata dieta all'uovo e QdV

DURATA DIETA	IMPATTO EMOZION.	ANSIA CIBO	LIMITAZIONI SOCIALI	QdV
UOVO (mesi)	Media ( $\pm$ DS)	Media ( $\pm$ DS)	Media ( $\pm$ DS)	Media ( $\pm$ DS)
<b>2 - 24</b> n=25	1,55 $\pm$ 1,79	1,86 $\pm$ 2,09	2,20 $\pm$ 1,70	1,73 $\pm$ 1,71
<b>25 - 48</b> n=19	1,80 $\pm$ 1,52	2,25 $\pm$ 1,94	2,70 $\pm$ 1,80	2,20 $\pm$ 1,57
<b>49 - 120</b> n=13	2,17 $\pm$ 1,08	2,00 $\pm$ 1,03	2,06 $\pm$ 1,54	2,07 $\pm$ 1,00
<b>P &lt;</b>	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Abbiamo infine considerato l'impatto della durata della dieta di esclusione per latte e uovo sulla Qualità della Vita. Tutti gli 81 bambini a dieta per il latte, sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda della durata della dieta: da 2 a 24 mesi di dieta (34 bambini 41,9%), da 25 a 48 mesi (29 bambini 35,8%), da 49 a 120 mesi (18 bambini 22,2% ).

Dai risultati si evince che nei bambini a dieta priva di latte, si riscontrano valori più elevati nelle *aree ansia cibo e impatto emotivo* man mano che si aumentano i mesi di dieta, mentre questo aumento non si osserva *nell'area delle limitazioni sociali* in cui registriamo sempre punteggi molto elevati. (Tabella 8)

Diversamente, dai risultati ottenuti dalle risposte dei 57 soggetti che eseguono dieta di esclusione per uovo, non possiamo evidenziare differenze significative di QdV in relazione alla durata della dieta, sebbene ci sia comunque una tendenza all'aumento dei valori di tutte le aree al prolungarsi della dieta. (Tabella 9)

## **CAPITOLO VI**

### **6.0) Discussione e conclusioni**

L'allergia alimentare consiste in una reazione avversa ad antigeni proteici di origine alimentare mediata da meccanismi immunologici innescati in larga misura, ma non esclusivamente, dalla produzione di IgE specifiche. Le allergie alimentari non IgE mediate includono invece uno spettro di manifestazioni cliniche per le quali è molto probabile un'eziologia immunitaria che, tuttavia, non coinvolge primariamente l'azione delle IgE. Al momento il cardine della terapia delle allergie alimentari è la dieta di esclusione; questo comporta importanti conseguenze sulla varietà dell'alimentazione e ripercussioni a livello psicologico e sociale. Il nostro è uno dei primissimi studi in Italia che si occupano di valutare l'impatto che le allergie alimentari hanno sulla Qualità della Vita e sul benessere dei bambini e delle loro famiglie, per approfondire un argomento ancora poco analizzato, nonostante la sua forte valenza psicosociale e la sua marcata importanza prognostica. E' dimostrato infatti la QdV può essere un predittore del successo terapeutico.

Lo studio è stato condotto su una popolazione selezionata di bambini afferiti al servizio di immunologia e allergologia per sintomi riferibili ad allergia alimentare, che effettuavano una o più diete di esclusione, di età  $\leq 12$  anni, per valutare le conseguenze che l'allergia alimentare e le diete di esclusione hanno sulla Qualità della loro Vita.

Il primo dato rilevante che si osserva ad un'analisi preliminare dei risultati è che nei bambini di età  $\leq 3$  anni non si riscontrano items critici; i bambini molto piccoli infatti, non si rendono conto delle loro limitazioni sociali e inoltre spesso non

hanno ancora mai introdotto l'alimento a cui risultano positivi, per cui non possono "provare la mancanza" di un cibo mai assaggiato.

Gli items che in generale riportano punteggi più elevati ci danno un'idea di come i bambini che effettuano diete di esclusione si sentano in primo luogo molto limitati nella quotidianità delle loro relazioni e nella socialità (items 8, 15, 18 ); anche la sfera emozionale (items 24, 26, 28) è molto coinvolta e la forte preoccupazione dei bambini di ingerire accidentalmente gli alimenti ai quali sono allergici, fa sì che essi vivano in continua allerta soprattutto nei luoghi correlati all'alimentazione.

Attraverso una stratificazione di tutti i bambini selezionati in diversi gruppi, si possono osservare differenze significative in termini di Qualità della Vita.

Nei bambini che hanno sperimentato shock anafilattico ad esempio, osserviamo risultati considerevolmente più alti nell'*area dell'ansia connessa al cibo* che è dunque quella che ha il maggior peso specifico nel determinare una peggiore Qualità della Vita totale, ma Anche *l'area dell'impatto emozionale* è coinvolta parzialmente. Questi risultati confermano che i bambini che hanno avuto episodi di anafilassi vivono in modo più gravoso la loro allergia, sia perché questa è associata al malessere fisico e al trauma psicologico dell'anafilassi e dell'eventuale ricovero, sia perché anche i genitori vivono con molta preoccupazione le conseguenze che potrebbero derivare dall'ingestione accidentale dell'allergene alimentare. Questi vissuti di ansia e paura vengono trasmessi ai figli, che, già condizionati dal ricordo dell'anafilassi, vivono il momento dell'alimentazione come una situazione di costante pericolo (items 4, 20, 21). *L'area delle limitazioni sociali* invece, riporta scores abbastanza elevati in

entrambi i gruppi, ma non differenze significative tra bambini con o senza anafilassi; le restrizioni sociali dovute alla dieta quindi, non cambiano a seconda del grado di severità della patologia, probabilmente perchè l'evitamento dei luoghi connessi al cibo e il continuo controllo ambientale, sono misure preventive adottate da tutte le famiglie dei pazienti allergici.

I bambini sono stati poi suddivisi in tre gruppi di età, i piccolissimi di età  $\leq 3$  anni, quelli di età  $> 3$  e  $\leq 6$  anni e i più grandi di età  $> 6$  e  $< 12$  anni.

All'aumentare dell'età c'è una tendenza significativa all'aumento dei valori nell'*area dell'impatto emozionale, dell'ansia per il cibo* e quindi della Qualità della Vita totale. E' ipotizzabile che questo accada perché i bambini più grandi, diventando sempre più consapevoli della propria allergia alimentare, si sentano maggiormente responsabili della propria salute. Ciò provoca un maggiore grado di ansia e preoccupazione connesse al cibo. Viceversa i bambini molto piccoli, ancora sotto il controllo dei genitori per l'aspetto dell'alimentazione, non sperimentano questi vissuti. Come avevamo osservato per l'anafilassi, anche nell'analisi per età si apprezzano nell'*area delle limitazioni sociali* punteggi elevati in tutte e tre le aree, senza differenze significative nei tre gruppi, ma ad un'analisi attenta si nota uno score lievemente più elevato nella fascia centrale di età (3 – 6 anni) rispetto ai bambini più grandicelli. Probabilmente i più piccoli risentono maggiormente delle limitazioni sociali imposte loro dai genitori e provano sentimenti di impotenza e frustrazione; i più grandi invece, hanno una percezione di minor fastidio conseguente a queste limitazioni, frutto di una loro maggiore indipendenza che li porta a gestire autonomamente le esigenze della malattia e quelle delle attività quotidiane.

Abbiamo quindi suddiviso i bambini a seconda del numero di diete di esclusione effettuate, rispettivamente quelli che avevano eseguito una, due e tre o più diete. Sebbene ci sia una tendenza crescente dei punteggi in tutte le aree e nella QdV all'aumentare del numero di diete, non abbiamo rilevato tra i gruppi differenze considerate statisticamente significative. I risultati ottenuti non confermano quindi l'opinione comune che i bambini che devono evitare un numero maggiore di alimenti sentano maggiormente la preoccupazione per il cibo ed il timore di fronte ad alimenti nuovi e ancora mai assaggiati. Essi contribuiscono piuttosto a chiarire il concetto della percezione soggettiva dell'allergia alimentare: indipendentemente dal numero di alimenti che si devono evitare e di diete che si effettuano, è fondamentale considerare il sentimento generato dalla paura di ingerire accidentalmente l'allergene alimentare, che è soggettivo, ma anche condizionato dal grado di ansia genitoriale. Tuttavia ad un'analisi per singoli items rileviamo, in alcuni di quelli che fanno parte *dell'area dell'ansia connessa al cibo e della sfera emozionale*, punteggi più elevati nei bambini che effettuano tre diete rispetto a quelli che ne eseguono solo una. I primi si dimostrano più preoccupati e attenti, soprattutto nei luoghi connessi all'alimentazione e di conseguenza "diversi" dagli altri bambini della stessa età.

Il confronto tra generi non ha evidenziato differenze significative nelle tre aree e nella QdV tra maschi e femmine. Deduciamo che il grado di ansia, lo stress emotivo e il deterioramento della vita sociale, siano vissuti pressochè allo stesso modo nei due sessi. Possiamo evidenziare comunque nei maschi un lieve aumento dei valori medi in tutte le aree, soprattutto quella *delle limitazioni sociali*: questo è forse imputabile al loro maggiore fastidio rispetto alle bambine per le restrizioni

delle attività sociali che l'allergia impone.

Tra le risposte date dalle femmine, alcuni punteggi più elevati si riscontrano *nell'area dell'impatto emotivo*; questo può essere legato al fatto che le bambine tendono ad interiorizzare maggiormente la propria condizione allergica e di solito, vengono responsabilizzate dai genitori di più rispetto ai maschietti, con conseguente stress emotivo. Le lievi differenze di punteggio osservate non sono comunque tali da essere ritenute significative statisticamente.

Per finire i bambini sono stati suddivisi in tre gruppi sulla base della durata della loro dieta sia per latte che per uovo, per confrontare i valori di QdV nei bambini che effettuano diete più brevi con quelli che eseguono diete prolungate.

I risultati indicano che i soggetti che effettuano diete di esclusione al latte, presentano per le diete lunghe un grado crescente di ansia correlata al cibo e un maggiore impatto emozionale, con conseguente peggioramento della QdV. Non ci sono sostanziali differenze di punteggio invece nell'area delle limitazioni sociali, perché queste restrizioni sono presenti sia per periodi brevi che prolungati di dieta.

Diversamente, la durata della dieta per l'uovo, non correla con un peggioramento della qualità della vita simile a quello osservato per il latte. Si può supporre che questo avvenga perché il latte con i suoi derivati, è un alimento ampiamente rappresentato nella nostra dieta, la cui esclusione comporta un grande numero di restrizioni alimentari che, se continuate per lunghi periodi, stressano maggiormente i bambini a dieta e le loro famiglie.

In conclusione, i risultati dello studio confermano che la diagnosi di allergia alimentare e la conseguente dieta di eliminazione danneggiano diversi aspetti

della quotidianità.

In primo luogo mettiamo in evidenza le rilevanti limitazioni sociali e alimentari subite dal bambino allergico, che abbiamo riscontrato molto elevate in tutti i gruppi di studio: bambini che non mangiano a mensa con i loro compagni di classe, che partecipano poco a gite scolastiche, feste di compleanno e cene fuori, sono bambini che vanno incontro ad esiti evolutivi a rischio. L'isolamento, l'esclusione, la sofferenza derivante dalle restrizioni alimentari e la gestione degli ambienti familiari e sociali sono alcuni dei fattori di rischio che espongono maggiormente i bambini a possibili disturbi emotivi e sociali.

Abbiamo osservato inoltre alti livelli di ansia per il cibo, soprattutto in alcune categorie: nei bambini con forme di allergia alimentare più gravi, che avevano all'anamnesi episodi di anafilassi, nei bambini più grandicelli, in particolare la fascia di età tra i 6 e i 12 anni e in quelli costretti ad una lunga dieta di esclusione per il latte e derivati. L'ansia è spesso amplificata sia dalla difficoltà di questi bambini, di fronteggiare contemporaneamente i compiti imposti dalla crescita e quelli imposti dalla gestione dell'allergia sia dalle forti influenze ansiogene che la preoccupazione e il controllo genitoriale, causano al bambino allergico.

Le riflessioni che abbiamo fatto ci portano ad approfondire questi temi attraverso un lavoro integrato; in primo luogo è necessario monitorare attentamente la Qualità di Vita di questi bambini e la loro quotidianità utilizzando test specifici per le aree critiche emerse dal nostro studio (ansia, sentimenti depressivi, ecc) e utilizzando anche strumenti che siano capaci di indagare le emozioni e i comportamenti sperimentati dai bambini in prima persona, considerato che, l'uso di un questionario nella forma per i genitori potrebbe sottovalutare o sovrastimare

le condizioni realmente esistenti.

Inoltre bisogna valutare l'integrazione del bambino, il suo ambiente familiare, le sue abilità sociali, il contesto culturale a cui appartiene e infine individuare i possibili fattori di rischio e intervenire tempestivamente, per evitare esiti evolutivi negativi. Per ottenere questi risultati è fondamentale che il monitoraggio dei bambini e delle loro famiglie sia costante e prolungato nel tempo, perché solo osservando con continuità un bambino è possibile scoprire precocemente i segnali di un disagio ed evitare l'insediarsi di un malessere più profondo e invalidante.



## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Istituto Scotti Bassani “Allergie alimentari : dagli aspetti molecolari alle problematiche cliniche e normative”. Milano, 2008.
- 2) SIAIP : M. Duse et al. “Le allergie alimentari nel bambino”. A.Ugazio, Editeam, Roma 2007.
- 3) M.A. Brunelli , A.Coghi, G.Inzalaco, C.Turco, G.Piacentini. “Chi è a rischio di sviluppare allergia alimentari”. Razionalità, ingegnosità e umanità nella pratica pediatrica e immunoallergologica,10° congresso nazionale SIAIP, Salsomaggiore 2008; (10): 211-213.
- 4) K.J.Allen, David J Hill, Ralf G.Heine.”Food allergy in childhood”.Allergy,2006; 185 (7): 349-400.
- 5) B. Bengt.”Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy”.Wolters Kluwer Heath, June 2005; 5 (3): 249-253.
- 6) C.Zanussi. “Trattato italiano di allergologia” Selecta medica, 2002; (1) 10 : 81-98; 12: 111-119.
- 7) M.A.Castello. “Manuale di pediatria”.Piccin 2007; 9: 313-324.
- 8) Hugh A.Sampson . “Update on food allergy”.Journal allergy clinical immunology.May 2004: 113 (5):805-809.
- 9) Bashir MEH , Louie S, Shi HN, Nagler-Anderson C. “Toll -like receptor 4 signalling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy”.Journal immunology 2004; 172: 6978-6987
- 10)Chehade M, Mayer L. “Oral tolerance and its relation to food allergy”.Journal allergical clinical immunology 2005;115: 3-12.
- 11)A.Vierucci. “Aspetti particolari dell’allergia alimentare nel bambino”.Firenze 2004. 4:2-5.
- 12)Dupont C., Heymen M. “Food protein induced enterocolitis syndrome: laboratory perspective”.Journal pediatric gastroenterology nutrition 30 (suppl):50-57,2000.
- 13)Heine RG. “Gastroesophageal reflux disease,colic and constipation in infants with food allergy”.Current opinion allergy clinical immunology 2006;6:220-225

- 14) Bischoff S., Crowe SE. "Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspective." *Gastroenterology* 2005;1089-1113.
- 15) Baig MA. , Qadir A. , Rasheed J. "A review of eosinophilic gastroenteritis". *Journal national medical association*. Ottobre 2006;98 (10):1616-9.
- 16) Burks A.W. et al. "Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions". *Journal pediatric* 1998;132:132-6
- 17) James J.M. "Respiratory manifestations of food allergy". *Pediatrics* 2003;111;1525-1630.
- 18) Holland NH et al. "Hypersensitivity to cow's milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction". *Journal Pediatrics* 1975;87:23-29.
- 19) Sampson H.A. "Anaphylaxis and emergency treatment." *Pediatrics* 2003;111;1601-1608
- 20) Bahna S.L. "Diagnosis of food allergy". *Annals allergy asthma immunology*. 2003;90:77-80.
- 21) Bindslev-Jensen C. et al "Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food". *Allergy* 2004;59:690-697.
- 22) Sampson H.A. "Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy." *J. Allergy clinical immunology*, 2001;107:548-53.
- 23) Mehl A. "The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children in Italy". *Allergy* 2005;60:907-11.
- 24) Reinhardt M.C. et al. "Food allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis and management" In: Businco L, ed *Advances in pediatric allergy*. 1983. 155-194
- 25) A. Martelli et al. "La diagnosi del deficit nutrizionale nel bambino con allergia alimentare" *RIAP* 2009;58:13-16.
- 26) S. Ruotolo et al. "Diet in food allergy affected children: common errors and effect of nutritional counseling on growth and nutrient intake". XXVII Congresso f the European Academy of Allergology and Clinica Immunology. Barcelona, 2008.
- 27) Fiocchi A. et al. "Dietary primary prevention of food allergy." *Annuals Allergy, asthma and immunology* 2003;91:3-13.

- 28)** Rolinck-Werninghaus C. et al. "Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect of food allergy?". *Allergy* 2005;60:1320-2.
- 29)** Meglio P. "A protocol for oral desensitization in children with IgE mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-87.
- 30)** Hanifin J.M. et al. "Guidelines of care for atopic dermatitis". *Health technologic asses* 2000;4:1-91.
- 31)** Liebermann P et al. "The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *Journal clinical immunology* 2005;S483-523.
- 32)** Rothemberg M.E. "Eosinophilic gastrointestinal disorders". *Journal allergy Clinical immunology* 2004;113:11-28.
- 35)** Pontecorvo C, Fasulo A. "Come si dice? Linguaggio e apprendimento in famiglia e a scuola." 1999; Carocci; Roma
- 36)** Avery N.J. "Assesment of Quality of Life in children with peanut allergy". *Pediatric allergy and immunology* 2003;14:378-382
- 37)** DunnGalvin A. et al. "Food allergy QoL questionnaire for children aged 0-12 years: content, construct and cross-cultural validity." *Clinical and Experimental Allergy* 2008;38;977-986
- 38)** Cohen B. et al "Development of a questionnaire to measure Quality of Life in famiglie with a child with food allergy". *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;114;1159-1163.
- 39)** DunnGalvin A. "Developmental pathways in food allergy: a new theoretical frame work. *Allergy* 2009;64;560-568
- 40)** Baumgartner E., Bombi A.S. "Bambini insieme. Intrecci e nodi delle relazioni tra pari in età prescolare 2005; Editori Laterza; Bari
- 41)** De Block J. Et al "A framework for measuring the social impact of food allergy across Europe: a EuroPrevall state of the art paper" *Allergy* 2007;62;733-737.