



Alimentazione complementare e prevenzione delle allergie alimentari: revisione della letteratura

a cura della Commissione
Allergie Alimentari della SIAIP

Elvira Verduci¹

Annamaria Bianchi²

Francesca Atzeri³

Giulia Brindisi⁴

Barbara Cuomo⁵

Francesca Ferrara⁶

Giusy Romano⁷

Mauro Calvani² (coordinatore)

¹ Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano; ² UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; ³ UOC Pediatria-Neonatalogia ASST Rhodense P.O. Garbagnate Milanese; ⁴ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma La Sapienza; ⁵ UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; ⁶ Unità Operativa di Pediatria, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; ⁷ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro

Parole chiave: prevenzione, allergia alimentare, divezzamento

Questo articolo è la versione estesa dell'articolo pubblicato nella RIAP 2017;31(03);2-11.

Corrispondenza

Mauro Calvani

UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma
E-mail: mi5660@mclink.it

Abstract

Con i termini alimentazione complementare o divezzamento si intende il periodo di transizione da una alimentazione esclusivamente latte ad una dieta contenente altri alimenti, diversi dal latte. Negli ultimi anni numerose evidenze scientifiche hanno cambiato il nostro modo di pensare circa il possibile rapporto tra il timing dell'introduzione dei *complementary foods* e il rischio di sviluppare allergie alimentari nelle epoche successive della vita. Le evidenze scientifiche disponibili oggi permettono di fare alcune specifiche raccomandazioni. Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti nel loro complesso, l'evidenza suggerisce che la loro assunzione può avvenire in qualunque momento dopo il compimento del quarto mese di vita, una volta che l'introduzione dei *complementary foods* è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico.

Per quanto riguarda la prevenzione della allergie alle arachidi, uno studio prospettico di intervento ha mostrato che nei bambini affetti da dermatite atopica severa o allergia all'uovo una introduzione precoce delle arachidi nella dieta (tra il quarto e l'undicesimo mese di vita) riduce il rischio di una successiva allergia. Per quanto riguarda l'allergia all'uovo, gli studi di intervento pubblicati in letteratura sono ormai diversi e dimostrano che soprattutto nei bambini con eczema moderato/grave, l'introduzione precoce (dal 4° al 6° mese) riduce l'allergia all'uovo.

Metodologia di revisione della letteratura

Ricerca delle Linee Guida

1. GIMBE (gruppo Italiano di Medicina Basata sulle evidenze); getting evidence; Bd linee guida: nICE, SIn, national guideline Clearinghouse, CMA Infobase, nz guideline group, Prodigy, Pnlg
2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
3. Società scientifiche:

AAP (American Academy of Pediatrics)

ASCI (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy)

EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

EFSA (L'European Food Safety Authority)

ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)

NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

WHO (World Health Organization) - Organizzazione Mondiale della Sanità-

Ricerca delle revisioni sistematiche

1. GIMBE (gruppo Italiano di Medicina Basata sulle evidenze); getting evidence; Bd di revisioni sistematiche: Cochrane library, CdSr – Cochrane database of Systematic reviews, dare – data-base of abstract of review of effects
2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> Clinical queries Systematic reviews
3. Ricerca manuale

Ricerca degli studi primari

1. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> Clinical queries
2. Ricerca della letteratura grigia
 - a. grey literature report. greylit <http://www.greylit.org>
 - b. opengrey <http://www.opengrey.eu/>
3. ClinicalTrials.gov
4. Ricerca manuale

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG) Livello di prova

- I. Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V. Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

A. L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche

che di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).

B. Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

D. L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.

E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Introduzione: alimentazione complementare o introduzione dei complementary foods

Il termine *complementary foods* indica tutti gli alimenti liquidi, semisolidi e solidi diversi dal latte materno e dai suoi sostituti.

L'introduzione dei *complementary foods* o alimentazione complementare o divezzamento è una fase cruciale nella storia nutrizionale del bambino. Rappresenta, infatti, il periodo di transizione da una alimentazione esclusivamente latte ad una dieta contenente altri alimenti, diversi dal latte.

Si tratta di un momento molto delicato della crescita, nel quale si passa da un'alimentazione "dipendente" ad una "indipendente".

Progressivamente il latte materno da solo diventa insufficiente a soddisfare le richieste fisiologiche di macro e micronutrienti del bambino in crescita, soprattutto per quanto riguarda l'assunzione di energia e di proteine, l'apporto di ferro, zinco e di alcune vitamine liposolubili.

Non esiste un'epoca precisa e uguale per tutti i lattanti in cui iniziare il divezzamento: il *timing* corretto per l'introduzione dei primi cibi diversi dal latte dipende da numerose variabili individuali, tra cui, soprattutto, le esigenze nutrizionali, lo sviluppo neurofisiologico e anatomo-funzionale e il contesto socioculturale.

D'altra parte da oltre 30 anni si è attribuito un ruolo all'epoca di introduzione degli alimenti solidi nella dieta per quanto riguarda lo sviluppo delle malattie

allergiche, ovvero la dermatite atopica, le allergie respiratorie o le allergie alimentari. Scopo della presente revisione è valutare, alla luce della più recente letteratura, il rapporto tra divezzamento e sviluppo delle allergie alimentari e suggerire indicazioni pratiche di comportamento.

Timing dell'alimentazione complementare

In generale il *timing* dell'introduzione degli alimenti complementari dovrebbe essere individualizzato; tuttavia da tempo si cerca di identificare limiti condivisibili a livello di popolazione.

Le diverse Società scientifiche internazionali si esprimono in modo abbastanza concorde sul timing per l'inizio del divezzamento:

1. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita, come pratica di salute pubblica per tutta la popolazione mondiale, per raggiungere crescita e sviluppo ottimali; introdurre, quindi, alimenti diversi dal latte solo dopo i 6 mesi, per soddisfare i fabbisogni nutrizionali ¹.
2. L'*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per almeno 4 mesi (17 settimane, inizio del 5° mese) e promuove come obiettivo desiderabile un allattamento al seno esclusivo o predominante per 6 mesi (26 settimane, inizio del 7° mese). L'introduzione dei *complementary foods* non deve avvenire prima del quarto mese e non deve essere ritardato oltre il sesto; l'allattamento al seno dovrebbe essere proseguito durante la fase del divezzamento ².
3. L'*European Food Safety Authority* (EFSA) raccomanda l'inizio del divezzamento tra le 17 e le 26 settimane di vita, laddove non sia possibile attendere i 6 mesi; infatti, secondo l'EFSA, il latte materno è sufficiente a soddisfare le esigenze nutrizionali nella maggior parte dei lattanti sino ai 6 mesi. Solo una percentuale inferiore di lattanti richiede una più precoce introduzione di *complementary feeding* per garantire una crescita e uno sviluppo ottimali ³.
4. L'*American Academy of Pediatrics* raccomanda l'introduzione dei *complementary foods* non prima dei

4 mesi compiuti e indica comunque di proseguire l'allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di età del bambino ⁴.

Timing dell'introduzione dei complementary foods e rischio di sviluppare allergia

Esiste una importante ed assai discussa relazione tra il timing dell'introduzione dei *complementary foods* e il rischio di sviluppare allergie alimentari nelle epoche successive della vita.

Il divezzamento precoce induce le allergie?

In passato (anni 80-90) un'assai precoce esposizione ad alimenti solidi (prima dei 4 mesi di vita compiuti) è stata associata allo sviluppo della patologia allergica, soprattutto nella manifestazione di eczema ⁵⁻⁷. Per tale motivo da allora per molti anni venne adottata una strategia di evitamento degli allergeni nei lattanti ad alto rischio (storia familiare di allergia di uno od entrambi i genitori o dei fratelli), riducendo quanto più possibile l'esposizione alle proteine sensibilizzanti sia nella vita intrauterina (dieta materna in gravidanza) che nei primi mesi di vita (latte idrolizzati e ritardata introduzione degli alimenti potenzialmente allergizzanti, come latte vaccino, uova, pesce, arachide, all'età di 1-3 anni di vita) ⁸.

Il divezzamento non modifica lo sviluppo delle allergie?

La strategia dell'evitamento non si è dimostrata efficace, dato che nei decenni successivi l'incidenza delle malattie allergiche e delle allergie alimentari continuò ad aumentare. Inoltre studi successivi non furono in grado di confermare l'effetto protettivo di tale ritardato divezzamento (Tab. A). Ad esempio, nessun effetto dell'introduzione ritardata di cibi solidi sulla prevalenza di allergia alimentare è stato osservato da molti studi di coorte quali GINI study ⁹, LISA study ¹⁰, KOALA study ¹¹ e da una revisione sistematica ¹².

Nel GINI study ⁹ è stata valutata la relazione tra l'introduzione di cibi solidi nei primi 12 mesi di vita ed il rischio di sviluppare eczema nei primi 4 anni di vita in una popolazione di 4753 bambini con la conclusione che né la ritardata introduzione (oltre i 4 mesi) di cibi solidi né la ritardata introduzione (oltre i 6 mesi) di

Tabella A.

Ritardare lo svezzamento **previene** la allergie?

- 
- 1) Fergusson, JECH 1982
 - 2) Kajosaari, Acta Paediatr Scand 1983
 - 3) Zeiger, JACI 1989, JACI 1995
 - 4) Fergusson, Pediatrics 1990
 - 5) Lucas, BMJ 1990
 - 6) Forsyth, BMJ 1993,
 - 7) Kajosaari, PAI 1994
 - 8) Armentia, Clin Exp Allergy 2001
 - 9) Morgan, ADC 2004
 1. Saarinen, Lancet 1980
 2. Poysa, Allergy Proc 1991
 3. Schoetzau, PAI 2002
 4. Zutavern, ADC 2004
 5. Poole, Pediatrics 2006
 6. Kull, Allergy 2006
 7. Zutavern, Pediatrics 2006
 8. Filipiak, J Pediatr 2007
 9. Mhrshahi, CI Exp All 2007
 10. Zutavern, Pediatrics 2008
 11. Snijders, Pediatrics 2008
 12. Alm, Arch Dis Child 2009
 13. Nwaru, Pediatrics 2010
 14. Koplin, JACI 2010
 15. Tromp, Arch Pediatr Adol Med 2011
 16. Sausenthaler, Am J Clin Nutr 2011
 17. Joseph, JACI 2011
 18. Nwaru, JACI 2012

Tabella B.

Ritardare lo svezzamento **induce** la allergie?

1. Forsyth, BMJ 1993 (l'eczema aumenta nei bambini che introducono i solidi a 8-12 settimane)
2. Zutavern, ADC 2004 (eczema aumenta se latte > 6 mesi e uovo > 8 mesi)
3. Poole, Pediatrics 2006 (introdurre i cereali > 6 mesi aumenta il rischio di allergia al grano)
4. Kull, Allergy 2006 (il consumo di pesce > 8 mesi aumenta le malattie e sensibilizzazioni allergiche)
5. Snijders, Pediatrics 2008 (latte e altri alimenti > 4 mesi aumentano eczema, wheezing e sensibilizzazioni)
6. Alm, Arch Dis Child 2009 (la tardiva introduzione del pesce > 9 mesi aumenta l'eczema)
7. Nwaru, Pediatrics 2010 (sensibilizzazioni sia ad alimenti che inalanti associate a tardiva introduzione di uovo (>8 mesi) grano e avena (> 6 mesi), pesci (> 8,2 mesi)
8. Koplin, JACI 2010 (uovo > 6 mesi vs 4-6 mesi aumenta allergia uovo nei bambini con storia di familiarità o eczema)
9. Joseph, JACI 2011 (epoca di introduzione non si associa a wheezing o eczema a 2-4 (solo le arachidi < 4 mesi nel gruppo con familiarità allergica)
10. Nwaru, JACI 2012 (grano e riso a 5,5 mesi, pesce a 9 mesi, uovo a 11 mesi diminuisce il rischio di asma, rinite allergica e sensibil.)

cibi potenzialmente allergizzanti determinano un effetto preventivo sullo sviluppo dell'eczema. Nello studio LISA ¹⁰, è stato osservato che la ritardata introduzione di cibi solidi (oltre i 4-6 mesi di vita) non determina un effetto preventivo di sviluppare rinite allergica, asma o sensibilizzazione ad allergeni alimentari o inalatori; invece i dati riguardanti il rischio di sviluppare eczema non sono stati conclusivi. Nello studio KOALA ¹¹, infine, è emerso che l'introduzione ritardata di derivati del latte vaccino si associa ad aumentato rischio di eczema (maggior rischio se introduzione 7-9 mesi e dopo i 9 mesi rispetto a introduzione 4-6 mesi).

Il divezzamento tardivo induce lo sviluppo delle allergie?

Negli ultimi anni si sono fatti sempre più numerosi gli studi che suggeriscono che il ritardato divezzamento può costituire al contrario un possibile fattore di rischio per lo sviluppo delle allergie (Tab. B). Inoltre a sostegno del fatto che la tolleranza orale possa essere indotta dall'esposizione allergenica più che dall'evitamento dell'allergene, sono da considerarsi i numerosi studi di desensibilizzazione orale per alimenti ¹³⁻¹⁶ e alcuni studi osservazionali di popolazione, che hanno evidenziato come la precoce introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti sembra ridurre il rischio di allergia alimentare.

Du Toit et al. ¹⁷, infatti, hanno mostrato come il rischio di sviluppare l'allergia all'arachide sia dieci volte più alto tra i bambini ebrei che vivono in UK rispetto a quelli israeliani. Tale discrepanza potrebbe essere il ri-

sultato delle diverse abitudini alimentari dei due paesi: in UK i bambini non consumano proteine dell'arachide nel 1° anno di vita, mentre in Israele sono abitualmente introdotte intorno ai 7 mesi, con un consumo medio mensile di 7,1 gr. Allo stesso modo il lavoro di un gruppo australiano ¹⁶ condotto su 2589 lattanti, ha dimostrato come l'introduzione di uovo cotto tra 4-6 mesi di vita si associasse ad un più basso rischio di allergia all'alimento (ORs 1.0 [95% CI]) rispetto ad una introduzione più tardiva tra 10-12 mesi e dopo i 12 mesi (rispettivamente *adjusted odds ratios* [ORs], 1,6 [95% CI, 1,0-2,6] e 3,4 [95% CI, 1,8-6,5]).

Quindi la precoce introduzione degli allergeni protegge dallo sviluppo delle allergie alimentari?

Tutto ciò ha indotto ad abbandonare la strategia dell'evitamento allergenico e anzi ha spinto diversi gruppi a eseguire studi prospettici di intervento per studiare l'ipotesi che la precoce introduzione di cibi comunemente allergizzanti possa prevenire lo sviluppo di allergia alimentare nella popolazione generale o in bambini ad alto, medio o basso rischio di sviluppare allergia alimentare (familiarità e/o dermatite atopica e/o sensibilizzazione verso l'alimento) (Tab. I). Gli studi conclusi e pubblicati sono sette: uno per arachide (LEAP), 5 per l'uovo (STAR, STEP, HEAP, BEAT, PETIT) ed uno per 6 alimenti comunemente allergizzanti (EAT) mentre gli ultimi due (PEAAD e PreventADALL) saranno completati nei prossimi anni.

Studio LEAP (Learning Early about Peanut Allergy) ¹⁸: trial randomizzato controllato riguardante la precoce

Tabella 1. Rappresentazione riassuntiva degli studi sull'induzione di tolleranza orale associata all'introduzione precoce di alimenti allergizzanti.

Autore, anno e Nome trial	Nazione (Istituzione)	Allergene/i di interesse (forma di somministrazione)	Popolazione	Dettagli dello studio	Risultati
Du Toit, 2015 Learning Early About Peanut allergy (LEAP)	Regno Unito (Kings' College, Londra)	Arachide (burro or snack)	Alto rischio (lattante con eczema severo e/o allergia all'uovo e SPT per arachide \leq 4 mm)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio in aperto, randomizzato • n = 640 • Arruolamento a 4-11 mesi di età, quindi consumo vs astensione dal consumo di arachidi fino ai 5 anni di età • Esito: allergia all'arachide IgE mediata a 5 anni, confermata da DBPCFC con 9.4 gr di proteine di arachide) 	L'introduzione tra 4-11 mesi delle arachidi (6 gr proteine/settimana, distribuite in almeno 3 pasti) riduce la prevalenza di allergia alle arachidi a 5 anni
Palmer, 2013 Solids Timing for Allergy Research (STAR)	Australia (University of Western Australia)	Uovo (uovo intero crudo liofilizzato)	Alto rischio (lattante con eczema moderato/severo)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato con placebo • n = 86 • Arruolamento a 4 mesi di età, quindi consumo di uovo vs placebo fino agli 8 mesi di età • Esito: allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto con 1/2 uovo crudo liofilizzato 	L'introduzione a 4 mesi di uovo (0,9 gr di proteine/die, pari a 1/6 di uovo/die) riduce la prevalenza di allergia e di sensibilizzazione all'uovo a 12 mesi, anche se non in modo significativo
Palmer, 2017 Starting Time for Egg Protein (STEP)	Australia (University of Western Australia)	Uovo (uovo intero crudo liofilizzato)	Rischio moderato (lattanti senza eczema ma con madre atopica)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato con placebo • n = 820 • Arruolamento a 4-6,5 mesi di età, quindi consumo di uovo vs placebo fino a 10 mesi di età • Esito: allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto con 1/2 uovo crudo liofilizzato 	L'introduzione dell'uovo tra 4 e 6,5 mesi di età (0,4 gr di proteine/die, pari a 1/2 uovo a settimana) riduce la prevalenza di allergia all'uovo a 12 mesi nella analisi per protocol ma non nella <i>intention to treat</i>
Berlach, 2017 Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP)	Germania (Charite Hospital, Berlino)	Uovo (albume crudo liofilizzato)	Basso rischio (lattanti non sensibilizzati per uovo, IgE \leq 0,35kU/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato con placebo • n = 383 • Arruolamento a 4-6 mesi di età, quindi consumo di uovo vs placebo fino a 12 mesi di età • Esito: sensibilizzazione per uovo (IgE \geq 0,35 kU/L) a 12 mesi di età (outcome primario); allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto (outcome secondario) con 1 uovo crudo liofilizzato 	L'introduzione dell'uovo tra 4 e 6 mesi (7.5 gr di proteine/settimana, pari ad 1 uovo/settimana) riduce la prevalenza di sensibilizzazione ed allergia all'uovo a 12 mesi ma in modo non significativo

segue

continua TAB. I

Autore, anno e Nome trial	Nazione (Istituzione)	Allergene/i di interesse (forma di somministrazione)	Popolazione	Dettagli dello studio	Risultati
Tan, 2017 Beating Egg Allergy (BEAT)	Australia (Sydney University Children's Hospital)	Uovo (uovo intero crudo liofilizzato)	Rischio moderato (familiari di 1 grado atopici e SPT per albume \leq 2 mm)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato con placebo • n = 319 • Arruolamento a 4 mesi di età, quindi consumo di uovo o placebo fino a 8 mesi di età • Esito: sensibilizzazione all'albume (SPT a 12 mesi (outcome primario); "probabile" allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età con 1 uovo leggermente cotto (outcome secondario)* 	L'introduzione dell'uovo (0,35 gr di proteine/die) a 4 mesi riduce la prevalenza di sensibilizzazione all'albume ma non la "probabile" allergia a 12 mesi
Natsume, 2017 Prevention of egg allergy with tiny amount intake trial (PETIT)	Giappone (National Centre for Child Health and Development)	Uovo (uovo intero cotto in polvere)	Alto rischio (lattante con dermatite atopica)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio randomizzato controllato con placebo • n = 147 • Arruolamento a 6 mesi di età, quindi consumo di uovo o placebo fino a 12 mesi di età con costante controllo dell'eczema mediante uso di cortisonico topico • Esito: prevalenza di allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto con uovo bollito (32 gr) 	L'introduzione di uovo cotto a 6 mesi di vita (25 mg proteine/die, pari a 0,2 gr/die di uovo bollito, dai 6 ai 9 mesi e 125 mg proteine/die, pari ad 1.1 gr di uovo bollito, dai 9 ai 12 mesi) riduce il rischio di allergia all'uovo a 12 mesi
Perkin 2016 Enquiring About Tolerance (EAT)	Regno Unito (Kings' College, Londra)	Latte vaccino (yogurt), uovo bollito, sesamo, grano, arachide, pesce	Popolazione generale	<ul style="list-style-type: none"> • Studio in aperto, randomizzato controllato • n = 1303 • Arruolamento a 3 mesi di età, quindi consumo di 6 cibi allergenici per 6 mesi vs allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di età con successivo svezzamento • Esito: prevalenza di allergia alimentare IgE mediata per uno qualunque dei 6 alimenti tra 1 e 3 anni di età, confermata da OFC in aperto con 4,3 gr di proteine per singolo alimento < 3 anni e 5,3 gr a 3 anni 	L'introduzione a 3 mesi di vita di latte, uovo, arachidi, sesamo, pesce e grano (4 gr proteine/settimana per singolo allergene) non riduce l'allergia alimentare nel gruppo intention to treat. Riduzione dell'allergia solo a uovo e arachidi nella analisi per protocollo

segue

continua TAB. I

Autore, anno e Nome trial	Nazione (Istituzione)	Allergene/i di interesse (forma di somministrazione)	Popolazione	Dettagli dello studio	Risultati
Preventing Peanut Allergy in Atopic Dermatitis (PEAAD)	Germania (Charite Hospital, Berlino)	Arachide	Alto rischio (lattante con dermatite atopica)	<ul style="list-style-type: none"> • Non randomizzato, auto-selezione • n = 460 • Arruolamento a 5 – 30 mesi di età, quindi consumo o astensione dal consumo di arachidi per 1 anno • Esito: prevalenza di allergia all'arachide IgE mediata dopo 1 anno dall'arruolamento 	Non completato
Preventing Atopic Dermatitis and Allergies in Children (PreventADALL)	Norvegia (Oslo University Hospital)	Uovo, arachide, grano, latte vaccino	Normale rischio (allattamento al seno > 3 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> • Studio in aperto, randomizzato, a 4 braccia: osservazione, introduzione precoce dai 4 mesi di età, cura della pelle, entrambe introduzione precoce e cura della pelle • n = 5200 • Esito: allergia alimentare, dermatite atopica 	Non completato

DBPCFC: test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo; OFC: test di provocazione orale; * *probabile allergia all'uovo: reazione alla polvere o all'introduzione dell'uovo con tipici sintomi IgE-mediati entro 1h dall'assunzione e risposta SPT uovo ≥ 3 mm a 12 mesi, oppure reazione all'uovo al challenge orale a 12 mesi oppure risposta SPT uovo ≥ 5 mm
Tradotta e modificata da Grimshaw et al., 2017²⁶.

esposizione alle arachidi ed il rischio di sviluppare allergia. Tale studio è stato condotto su una popolazione di 640 lattanti di età compresa tra 4 e 11 mesi (età mediana di 7,8 mesi), affetti da dermatite atopica severa e/o allergia all'uovo e SPT per arachide ≤ 4 mm (popolazione ad alto rischio) e randomizzati in due coorti, l'una degli esposti e l'altra dei non esposti all'arachide. A 5 anni di vita è stata quindi valutata la prevalenza di allergia alle arachidi (valutata mediante test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo) ed è emersa una differenza statisticamente significativa nella prevalenza di allergia tra gli esposti ed i non esposti (1,9% vs 13,7%, *absolute difference in risk* 11,8% (95% CI, 3,4-20,3; $p < 0,001$) sia nella popolazione di soggetti non pre-sensibilizzati al momento dell'arruolamento (530 lattanti) (prevenzione primaria) che tra gli esposti ed i non esposti (10,6% vs 35,3%, *absolute difference in risk* 24,7% (95% CI, 4,9-43,3; $p < 0,004$) nella popolazione di soggetti pre-sensibilizzati al momento dell'arruolamento (SPT

per arachide tra 1 e 4 mm, 98 lattanti) (prevenzione secondaria). Inoltre, non sono state osservate differenze nell'incidenza di effetti avversi. Du Toit et al. hanno quindi concluso che la precoce esposizione all'arachide riduce il rischio di sviluppare l'allergia a tale alimento nei bambini ad elevato rischio allergico, grazie ad una modulazione della risposta immune. È da sottolineare che lo studio LEAP è stato condotto su pazienti considerati a rischio perché affetti da dermatite atopica e/o allergia all'uovo e SPT per arachide ≤ 4 mm. Sono tuttavia stati esclusi coloro che presentavano uno SPT per arachide > 4 mm, teoricamente più a rischio, ed il timing d'introduzione considerato precoce è risultato compreso tra 4 e 11 mesi, anche se da una analisi post-hoc è risultato che la percentuale dei soggetti con SPT positivo aumentava all'aumentare dell'epoca di arruolamento. Successivamente lo studio di follow up (Studio Leap-on)¹⁹ ha evidenziato che l'evitamento di consumo di arachide per 12 mesi nei bambini esposti a tale alimento nel precedente trial non ha determinato

un aumento della prevalenza dell'allergia all'arachide suggerendo un effetto a lungo termine della precoce esposizione alle arachidi.

Studio STAR (Solids Timing of Allergy Research) ²⁰: trial randomizzato controllato, ha valutato se la precoce e regolare esposizione a piccole quantità di uovo a partire dai 4 mesi di vita fosse in grado di ridurre la prevalenza di allergia all'uovo a 1 anno. Sono stati arruolati 86 lattanti con eczema moderato-severo (popolazione ad alto rischio) all'età di 4 mesi, a cui è stato somministrato o uovo liofilizzato o placebo (riso in polvere) fino agli 8 mesi di età. Tra i lattanti che hanno ricevuto l'uovo in polvere il 31% ha presentato una reazione allergica, fatto che ha portato a sospendere temporaneamente l'arruolamento nello studio, che poi si è concluso per mancanza di fondi senza poter raggiungere la numerosità campionaria prefissata. Tuttavia nel piccolo campione che ha proseguito lo studio la precoce e regolare esposizione all'uovo si associava all'età di 12 mesi ad una minore percentuale di sensibilizzazione per uovo (SPT positivi) e ad una ridotta prevalenza dell'allergia all'uovo nel gruppo trattato rispetto al placebo (33% vs 51%). La differenza non raggiungeva comunque la significatività statistica e i risultati potrebbero essere inficiati da una importante discrepanza tra la numerosità campionaria finale e quella calcolata a priori. Il lavoro ha confermato, invece, l'aumento del rischio di allergia all'uovo nei lattanti con eczema atopico moderato-severo e conseguentemente la necessità di applicare cautele quando si prevede l'introduzione di tale alimento per la prima volta in questi soggetti.

Studio STEP (Starting Time for Egg Protein) ²¹: trial randomizzato controllato in cui sono stati arruolati 820 lattanti tra i 4 e i 6,5 mesi di vita, con madre atopica ma senza eczema (popolazione a moderato rischio), a cui è stato somministrato uovo in polvere o placebo fino a 10 mesi di età. A 12 mesi di vita la prevalenza dell'allergia all'uovo era del 7% nel gruppo intervento rispetto al 10% nel gruppo controllo (*analisi intention to treat*) ($p = 0,20$, rischio relativo [RR], 0,75; 95% CI, 0,48 a 1,17). L'*analisi per protocol* mostra una percentuale significativamente minore di allergia all'uovo a 12 mesi nell'egg-group rispetto al controllo (3,0% vs 9,9%) ($p < 0,002$, rischio relativo [RR], 0,32; 95% CI, 0,16 a 0,65), ma il dato va interpretato con cautela a causa del possibile *bias* dovuto all'esclusione di un numero significativamente alto di pazienti che avevano reagito alla polvere di uovo nel gruppo intervento, in quanto

allergici. Gli autori concludono che non c'è evidenza che una regolare assunzione di uovo dai 4-6, 5 mesi ai 10 mesi modifichi il rischio di allergia all'uovo nel primo anno di vita in bambini con familiarità atopica e senza eczema ed osservano che la bassa dose di uovo somministrata (0,4 gr di proteine/die, pari a ½ uovo/sett.) potrebbe non essere stata sufficiente ad indurre tolleranza.

Studio HEAP (Hen's Egg Allergy Prevention) ²²: trial randomizzato controllato che ha testato come allergene l'uovo di gallina. Sono stati arruolati 383 lattanti della popolazione generale tra i 4 e i 6 mesi di vita, non sensibilizzati per uovo (IgEs < 0,35 KU), a cui è stato somministrato uovo in polvere o placebo fino ai 12 mesi di età. A 12 mesi il rischio di comparsa di sensibilizzazione per uovo (outcome primario) nell'egg-group era doppio rispetto al gruppo placebo ma non raggiungeva la significatività statistica ($p = 0,24$, rischio relativo [RR], 2,20; 95% CI, 0,68-7,14), mentre la prevalenza dell'allergia all'uovo (outcome secondario) nei nuovi sensibilizzati era 2,1% nell'egg-group vs 0,6% nel gruppo placebo ($p = 0,35$, rischio relativo [RR], 3,30; 95% CI, 0,35-31,32). Da sottolineare che a 4-6 mesi il 5,7% dei pazienti erano già sensibilizzati all'uovo e, come tali, esclusi dallo studio e che il 3,9% erano già allergici all'uovo, 2/3 dei quali con reazioni anafilattiche al DBPCFC. Gli autori concludono quindi che la precoce esposizione all'uovo tra 4-6 mesi di vita non si è dimostrata essere una strategia preventiva efficace, né sicura.

Studio BEAT (Beating Egg Allergy Trial) ²³: trial randomizzato controllato in cui sono stati arruolati circa 319 lattanti a 4 mesi di vita, con familiarità atopica e SPT ≤ 2 mm per albume, ai quali è stato somministrato o uovo in polvere o placebo fino agli 8 mesi di età. Dopo gli 8 mesi tutti i partecipanti allo studio venivano incoraggiati ad introdurre uovo cotto nella dieta, fatta eccezione per quelli che avevano reagito all'uovo pastorizzato in polvere o che avessero SPT per albume ≥ 5 mm. Lo studio ha mostrato una minore percentuale di sensibilizzazione per albume (SPT ≥ 3 mm) a 12 mesi nei lattanti che hanno introdotto l'uovo a 4 mesi (10,7%) rispetto a coloro che l'hanno introdotto dopo gli 8 mesi (gruppo placebo) (20,5%) ($p = 0,03$, odds ratio (OR), 0,46; 95% CI, 0,22-0,95) (outcome primario) con livelli significativamente più elevati di IgG4 per uovo e rapporto IgG4/IgE per uovo nel primo gruppo. A 12 mesi non è stata, invece, riportata differenza nei due gruppi per quella che viene definita dagli autori come "probabile" allergia all'uovo, ovvero storia con-

vincente di reazione allergica alla polvere di uovo o alla introduzione di uovo nella dieta dopo gli 8 mesi e SPT ≥ 3 mm a 12 mesi o reazione al challenge con uovo a 12 mesi o SPT per albume ≥ 5 mm. Da segnalare che 8.5% dei lattanti randomizzati nel gruppo uovo avevano presentato reazione all'iniziale esposizione e quindi inabili alla prevenzione primaria.

Studio PETIT (Prevention of Egg Allergy with Tiny Amount Intake Trial)²⁴: trial randomizzato controllato in cui sono stati arruolati 147 lattanti di 6 mesi di vita con eczema, a cui è stato somministrato uovo cotto in polvere o placebo fino ai 12 mesi di vita. La somministrazione di uovo cotto in polvere è stata graduale, a partire da una dose molto bassa: 25 mg di proteine/die (pari a 0,2 gr di uovo intero bollito per 15 minuti) dai 6 ai 9 mesi e 125 mg di proteine/die (pari a 1,1 gr di uovo intero bollito) dai 9 ai 12 mesi. L'eczema è stato aggressivamente trattato all'ingresso nello studio e durante tutto il periodo di intervento, con cortisonico topico, per evitare riesacerbazioni. Lo scopo era quello di valutare se la combinazione di una graduale introduzione di uovo con un trattamento aggressivo dell'eczema riducesse il rischio di allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi, determinata mediante challenge in aperto. Il reclutamento è stato terminato anticipatamente sulla base dell'analisi preliminare dei primi 100 partecipanti che mostra una differenza significativa tra i due gruppi: 4/47 (9%) aveva allergia all'uovo nell'egg group vs 18/47 (38%) nel placebo group (risk ratio [RR] 0,222; 95% CI 0,081-0,607, $p = 0,0012$). L'analisi *intention to treat* mostra una riduzione significativa di allergia all'uovo nell'egg group (5/60 (8%) vs placebo group 23/61 (38%) (risk ratio [RR] 0,221 [0,090-0,543]; $p = 0,0001$) con significatività conservata, nell'analisi dei sottogruppi, solo in quello dei pazienti pre-sensibilizzati all'arruolamento (9% vs 43%, $p = 0,001$) (prevenzione secondaria). Nessuno dei partecipanti presentava eventi avversi causa di abbandono del trial, compresi i soggetti già sensibilizzati all'uovo all'arruolamento, ed in particolare nessuna reazione acuta era descritta alla somministrazione della prima dose di polvere a 6 e 9 mesi, a dimostrazione della sicurezza dell'approccio.

Studio EAT (Enquiring About Tolerance)²⁵: studio randomizzato controllato che ha valutato se la precoce esposizione (3 mesi di vita) ad alimenti allergizzanti (latte, uovo, arachidi, sesamo, pesce e grano) si associa ad aumentato rischio di sviluppare allergia alimentare in

una popolazione di 1303 lattanti allattati al seno (popolazione generale). Il gruppo controllo è rappresentato da bambini allattati al seno fino a 6 mesi e svezzati dopo il 6 mese. Nell'analisi *intention-to-treat* la prevalenza di allergia alimentare ad uno o più dei sei alimenti menzionati non è risultata statisticamente diversa tra il gruppo dei lattanti esposti precocemente ed il gruppo dei lattanti esposti tardivamente (dopo i 6 mesi di vita). L'introduzione di sei alimenti tra i tre e i sei mesi di vita non sembra quindi prevenire l'insorgenza di allergie verso questi stessi alimenti rispetto ad una introduzione libero e volontaria dopo i sei mesi. Nell'analisi per protocollo, invece, è stata osservata una prevalenza significativamente ridotta di allergia ad arachidi e all'uovo nel gruppo sottoposto a precoce esposizione, ma nessuna differenza nella prevalenza di allergia agli altri alimenti. Lo studio è gravato da bassissima compliance all'intervento (meno del 40%) ed un protocollo che non consente la corretta registrazione di tutti i casi di allergia. Questi motivi limitano l'attendibilità dei risultati ma mettono anche in luce la difficoltà di iniziare così precocemente il divezzamento (prima dei 4 mesi).

PEAAD (Preventing Peanut Allergy in Atopic Dermatitis, non completato)²⁶: trial non randomizzato condotto dal Charite Hospital di Berlino, testando come allergene l'arachide.

Sono stati arruolati circa 460 infanti tra i 5 e i 30 mesi di vita, ad alto rischio e con dermatite atopica, a cui è stata indicata o la somministrazione dell'arachide o la dieta priva per l'anno successivo all'arruolamento. Lo scopo dello studio è quello di ottenere la prevalenza di allergia IgE mediata all'arachide a 12 mesi dall'arruolamento. I criteri temporali di tale studio sono più ampi dello studio LEAP, offrendo la possibilità di ottenere dati circa l'impatto dell'introduzione dell'arachide ben oltre il primo anno di vita.

PreventADALL (Preventing Atopic Dermatitis and Allergies in Children, non completato)²⁶: trial randomizzato (open label con 4 gruppi: osservazione, introduzione precoce dai 4 mesi di età, cura della pelle, combinazione di introduzione precoce e cura della pelle) testando come allergeni l'arachide, il latte, il grano e l'uovo di gallina. Sono stati arruolati 5200 lattanti tra la popolazione generale. Lo scopo dello studio è quello di stabilire l'impatto sullo sviluppo di un'allergia alimentare data dall'introduzione di 4 cibi allergizzanti a partire dai 4 mesi di età e/o l'uso di emollienti fino ai 9 mesi di età.

Da segnalare inoltre una recente metanalisi che ha indagato l'epoca di introduzione degli alimenti e lo sviluppo di malattie allergiche o autoimmuni ²⁷. La metanalisi dei 5 trial di interventi eseguiti sull'uovo (1915 partecipanti) ha mostrato che la sua introduzione a 4-6 mesi si associa ad una riduzione del rischio di allergia all'uovo rispetto ad una introduzione più tardiva con un RR di 0,56 (95% CI 0,36-0,87). Allo stesso modo per le arachidi, la metanalisi di 2 trial (1550 partecipanti) ha mostrato che la introduzione delle arachidi tra i 4 e gli 11 mesi si associava ad una riduzione del rischio di allergia per le arachidi con un RR di 0,29 (95% CI 0,11-0,74). Per tutti gli altri alimenti non è stata riscontrata una associazione, tranne che per il pesce. Tre studi di coorte che includevano 13472 partecipanti trovano che la introduzione del pesce tra 6 e 9 mesi si associava ad una riduzione delle sensibilizzazioni allergiche per ogni allergene e agli allergeni alimentari.

Come si spiegano i risultati così discordanti degli studi della letteratura?

Diverse possono essere le motivazioni. Innanzitutto è necessario sottolineare che le malattie allergiche (dermatite atopica, asma, allergie alimentari) sono malattie molto diverse tra loro e quindi non è improbabile che la prevenzione dietetica possa avere effetti ad esempio ben più rilevanti sullo sviluppo delle allergie alimentari che non sulla dermatite atopica o l'asma, malattie peraltro non sempre legate alle allergie. Inoltre bisogna tenere in considerazione la diversa qualità degli studi, condotti con criteri metodologicamente diversi in termini di rigorosità, e casistiche a volte non adeguate in termini di numerosità, ecc. Ad esempio molti studi inizialmente citati avevano un disegno osservazionale/retrospettivo, adatto quindi solo a generare ipotesi e non a provare un nesso di relazione, come invece possibile sulla base dei recenti studi di intervento sopra citati.

Quali le nuove raccomandazioni internazionali?

Con il modificarsi delle evidenze, sono cambiate anche le raccomandazioni suggerite dalle più importanti

linee guida internazionali (EAACI, AAP, ASCIA) ²⁸⁻³⁰. Al riguardo le LG EAACI (2014) raccomandano l'introduzione dei *complementary foods* dopo il 4 mese di vita in accordo con le pratiche abituali di divezzamento e con le raccomandazioni nutrizionali, indipendentemente dalla familiarità atopica e senza speciali restrizioni dietetiche per i lattanti ad alto rischio (familiarità atopica) di sviluppare malattie allergiche; una volta iniziato il divezzamento non va né incoraggiata né scoraggiata l'introduzione di alimenti allergizzanti, come latte vaccino, uovo ed arachidi, indipendentemente dalla ereditarietà atopica.

Le linee guida per la diagnosi e la gestione dell'allergia alimentare negli Stati Uniti ("*Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States*"), pubblicate nel dicembre 2010 da un Pannello di Esperti (*Expert Panel, EP*) e da un Comitato Coordinatore (*Coordinating Committee*) istituito dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), non offrivano strategie per la prevenzione dell'allergia alimentare, in particolare per l'allergia alle arachidi, perché all'epoca non erano disponibili studi definitivi in merito. Le linee guida indicavano che "esistono insufficienti prove circa l'introduzione ritardata di alimenti solidi, inclusi cibi potenzialmente allergizzanti, oltre i 4-6 mesi di età, anche in lattanti a rischio (familiarità atopica) di sviluppo di malattia allergica". Alla luce dei nuovi risultati del trial LEAP, è stata di recente pubblicata una nuova linea guida aggiornata della NIAID ³¹. In particolare vengono date indicazioni (Tab. C, Addendum 1-2-3), sulla tempistica di introduzione delle arachidi, stratificando la popolazione infantile per il rischio di sviluppare allergia e sull'approccio raccomandato nei bambini con eczema severo e/o allergia all'uovo prima di introdurre le arachidi nella dieta (Fig. 1).

Nel gennaio 2017 l'ESPGHAN ha pubblicato una position paper ² affermando che la ritardata introduzione degli alimenti solidi non riduce il rischio di allergia alimentare e che l'assunzione di alimenti potenzialmente allergizzanti può avvenire in qualunque momento dopo il compimento del quarto mese di vita. A proposito dell'allergia alle arachidi raccomanda che l'introduzione di tale alimento avvenga tra il quarto e l'undicesimo mese di vita nei soggetti ad elevato rischio (lattanti con dermatite atopica di grado severo e/o allergia all'uovo), in accordo con quanto emerso dallo studio LEAP. Per quanto riguarda il pesce e

Tabella C. Indicazioni della tempistica di introduzione delle arachidi, stratificando la popolazione infantile per il rischio di sviluppare allergia.

Addendum	Criteri	Raccomandazioni	Età per l'introduzione
1	Eczema severo, allergia all'uovo o entrambi	Considerare fortemente la determinazione delle sIgE e/o SPT e, se necessario, TPO. Basandosi sui risultati dei test, introdurre alimenti contenenti arachide.	4-6 mesi
2	Eczema da lieve a moderato	Introdurre alimenti contenenti arachide	Circa 6 mesi
3	Eczema assente o nessuna allergia alimentare	Introdurre alimenti contenenti arachide	Appropriata per età, in accordo con le preferenze e le usanze culturali della famiglia

Tradotta e modificata da Togias et al., 2017³¹.

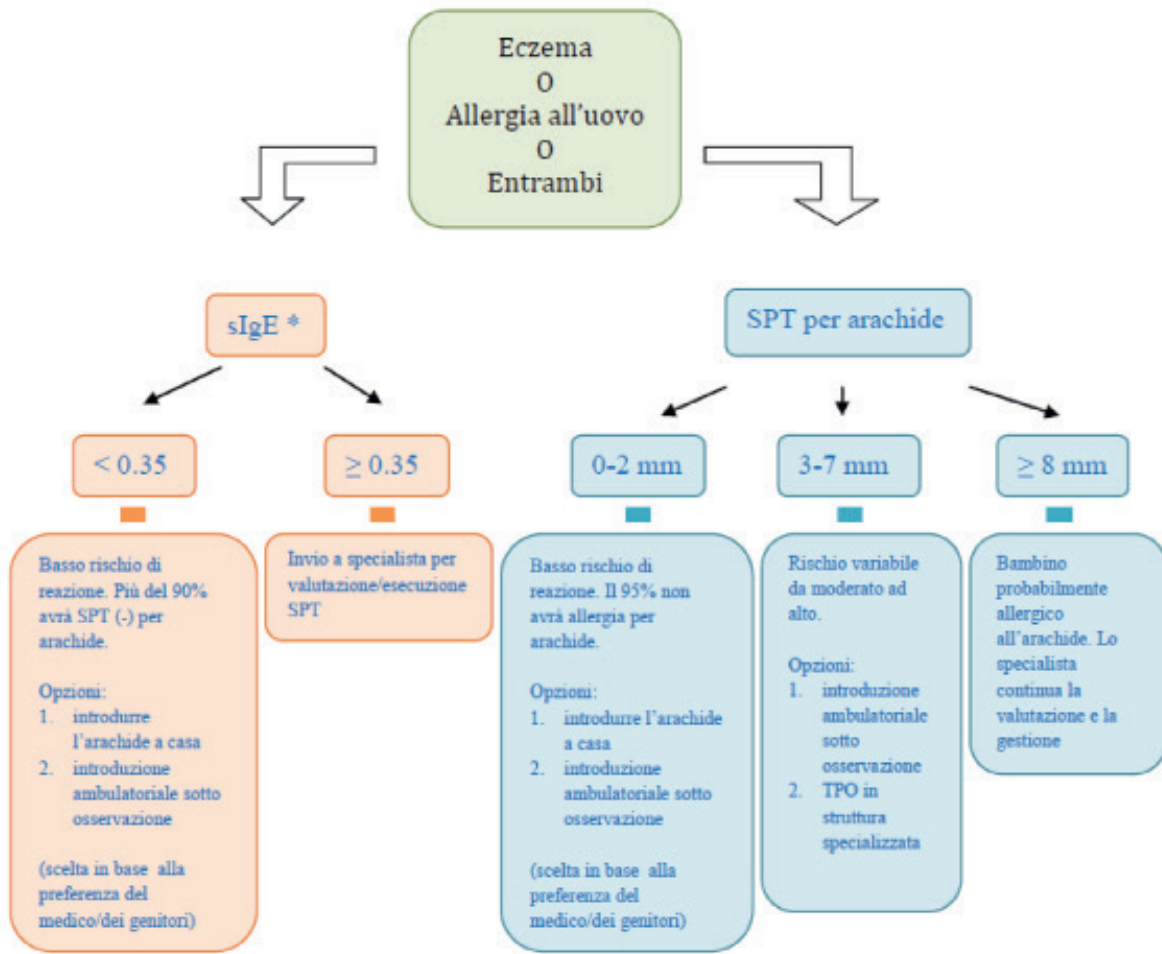


Figura 1. Approccio raccomandato per la valutazione del bambino affetto da eczema severo e/o allergia all'uovo prima della introduzione delle arachidi.

l'uovo, infine, le raccomandazioni sono quelle di non ritardarne l'introduzione (dopo i 9 mesi) ma di promuoverne attivamente l'assunzione entro breve tempo dall'introduzione di cibi solidi, preferibilmente mentre il bambino è allattato al seno. Questo aspetto è rilevante non solo dal punto di vista allergologico ma anche da quello nutrizionale. Infatti l'introduzione di tali alimenti, insieme all'allattamento al seno può aiutare a mantenere il profilo dei nutrienti assunti più benefico, in quanto associati ad un apporto minore di proteine, maggior apporto di LCPUFA, in particolare DHA, rispetto all'assunzione di sola carne e formaggio ³².

La finestra immunologica

Diversi anni fa il gruppo australiano della Prescott ³³ ha avanzato l'ipotesi che esista un breve periodo durante lo sviluppo, che si è ipotizzato essere tra i 3-4 e i 6-7 mesi, in cui il sistema immunitario è predisposto alla tolleranza e nel quale l'introduzione di cibi solidi potenzialmente allergizzanti potrebbe prevenire lo sviluppo di allergia (*finestra della tolleranza immunologica*). Questa ipotesi si basava sulla osservazione che l'introduzione del glutine tra il 4° e il 6° mese di vita, contestualmente all'allattamento al seno, sembrava proteggere dalla celiachia ³⁴. In realtà questa osservazione non è stata supportata da studi successivi ²⁷, né la patogenesi della celiachia sembra simile a quella delle allergie alimentari. Infine alcuni studi hanno mostrato come nelle allergie alimentari "la finestra" potrebbe variare con i vari alimenti e per alcuni estendersi anche all'11° mese di vita ³⁵.

Conclusioni

Le evidenze scientifiche disponibili oggi permettono di fare alcune specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione dei *complementary foods* in relazione alla prevenzione delle allergie.

Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti nel loro complesso nella popolazione generale, l'evidenza suggerisce che la loro assunzione può avvenire in qualunque momento dopo il compimento del quarto mese di vita, una volta che

l'introduzione di *complementary foods* è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico (Evidenza IA).

Per quanto riguarda la prevenzione della allergie alle arachidi, uno studio prospettico di intervento ha mostrato che nei bambini affetti da dermatite atopica severa o allergia all'uovo una introduzione precoce delle arachidi nella dieta (tra il quarto e l'undicesimo mese di vita) riduce il rischio di una successiva allergia. Va tuttavia sottolineato che tale patologia ha una prevalenza molto più bassa nel nostro Paese rispetto al mondo anglosassone, probabilmente proprio perché le arachidi non sono consumate frequentemente nella nostra popolazione. Pertanto la raccomandazione di consigliarne una precoce introduzione è meno pressante nella nostra popolazione e potrebbe essere valida solo in quelle famiglie nelle quali vi fosse un abituale consumo (Evidenza IB).

Circa l'allergia all'uovo, di certo più frequente nella nostra popolazione, gli studi di intervento pubblicati in letteratura sono ormai diversi e dimostrano che soprattutto nei bambini con eczema moderato/grave, l'introduzione precoce (dal 4° al 6° mese) riduce l'allergia all'uovo (Evidenza IB). La metanalisi di questi studi effettuata nel 2016 ²⁷ ha concluso che "vi sono evidenze di moderata certezza che l'introduzione dell'uovo dal 4° al 6° mese di vita si associ ad una riduzione della allergia all'uovo". Gli autori inoltre hanno evidenziato che questi studi risultano gravati da una moderata/elevata eterogeneità, causata soprattutto dallo studio PETIT ²⁴, all'epoca pubblicato solo sotto forma di abstract. In effetti questo studio differisce dai precedenti per l'associare la somministrazione di piccole dosi di uovo cotto con una terapia aggressiva di controllo della dermatite atopica: le due cose insieme potrebbero giustificare i risultati particolarmente brillanti ottenuti dallo studio. D'altra parte gli stessi studi hanno dimostrato un'elevata percentuale di bambini affetti da dermatite atopica moderata-severa è già sensibilizzato per l'uovo al 4° mese di vita e molti presentano reazioni alla prima ingestione, in specie se l'uovo viene somministrato crudo e in dosi elevate. Solo nello studio PETIT nessun bambino ha presentato una reazione allergica alla sua prima introduzione. Ma in questo studio l'uovo veniva somministrato in dosi molto basse (25 mg di proteine o 0,2 gr di uovo) e sotto forma di un liofilizzato cotto (l'uovo era bollito 15 minuti). Dal punto di vista pratico questa

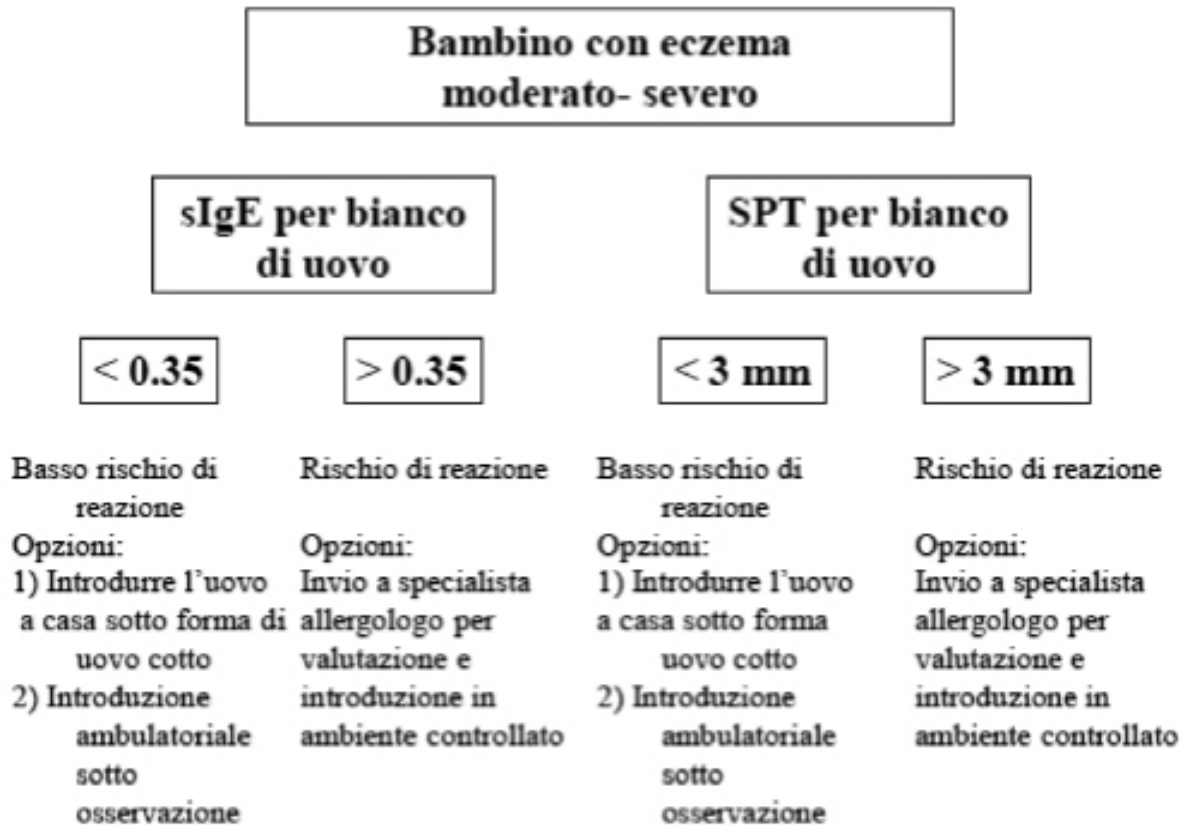


Figura 2. Approccio raccomandato per la valutazione del bambino affetto da eczema moderato-severo prima della introduzione dell'uovo.

dose non è facile da replicare. Infatti, considerando che un uovo di medie dimensioni pesa circa 60 gr e di questo la parte edibile è costituita da circa 50 gr, per dare 0,2 gr di uovo (o 25 mg di proteine) si dovrebbe somministrare 1/250° di uovo.

Pertanto, per quanto riguarda la modalità d'introduzione appare ragionevole adottare, in base al rischio, un comportamento simile a quello proposto per le arachidi (Fig. 2) (Evidenza VI B). In tutti i bambini è possibile, e nei bambini con eczema moderato-grave è utile, consigliare l'introduzione di piccole quantità di uovo cotto

già dal 4-6 mese di vita. Nei bambini affetti da dermatite atopica moderata grave effettuare una adeguata terapia locale e eseguire la determinazione delle IgE specifiche o gli Skin Prick Test per l'uovo. Se negativi, introdurre l'uovo iniziando con piccole quantità ben cotto. Se si volesse privilegiare la sicurezza si potrebbe iniziare con il tuorlo, che contiene tutti gli allergeni dell'uovo, ma in quantità inferiori (circa 1/4) rispetto dell'albume. Se positivi inviare il bambino presso un centro di allergologia pediatrica in modo da introdurre l'uovo in ambiente protetto.

Bibliografia

- 1 www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/
- 2 Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *JPGN* 2017;64:119-32.
- 3 Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal* 2009;7:1423.
- 4 Eidelman A, Schanler R. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:598-601.
- 5 Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child* 1983;58:48-51.
- 6 Kajosaari M, Saarinen UM. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:411-4.
- 7 Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, et al. Relation between early introduction of solid food to infants and their weight and illnesses during the first two years of life. *BMJ* 1993;306:1572-6.
- 8 Kleinman RE. American Academy of Pediatrics recommendations for complementary feeding. *Pediatrics* 2000;106:1274.
- 9 Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. GINI study. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352-8.
- 10 Zutavern A, Brockow I, Schaaf B et al. LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008;121:e44-52.
- 11 Snijders BE, Thijs C, van Ree R, et al. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008;122:e115-22.
- 12 de Silva D, Geromi M, Halken S, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.
- 13 de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, et al. The effect of brief 617 neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child* 2002;86:365-9.
- 14 de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalberse RC, et al. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998;79:126-30.
- 15 Lindfors ATB, Danielsson L, Enocksson E, et al. Allergic symptoms up to 4-6 years in children given cow milk neonatally. A prospective study. *Allergy* 1992;47:207-11.
- 16 Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
- 17 Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984-91.
- 18 Du Toit G, Graham R, Sayre P, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
- 19 Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016;374:1435-43.
- 20 Palmer DJ, Metcalf J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-92.
- 21 Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1600-07.
- 22 Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-9.
- 23 Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1621-8.
- 24 Natsume O, Kabashima S, Nakasato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86.
- 25 Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-43.
- 26 Grimshaw K, Logan K, O'Donovan S, et al. Modifying the infant's diet to prevent food allergy. *Arch Dis Child* 2017;102:179-86.
- 27 Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease. a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181-92.
- 28 Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
- 29 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
- 30 Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Infant Feeding Advice and Allergy Prevention in children (position Statement). 2010. http://www.allergy.org.au/images/stories/aer/infobulletins/2010pdf/ASCIA_Infant_Feeding_Advice_2010pdf (2011).
- 31 Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-Sponsored Expert Panel. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:166-73.
- 32 Agostoni C, Laicini E. Early exposure to allergens: a new window of opportunity for non-communicable disease prevention in complementary feeding? *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:1-2.
- 33 Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375-80.
- 34 Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-21.
- 35 Nwaru BI, Takkinen AM, Niemela O, et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:78-86.