Rivista di IMMUNOLOGIA e ALLERGOLOGIA PEDIATRICA numero 01 | 2024 | 10-16

Review

Allergia alla nocciola: aspetti nutrizionali, alimentazione complementare, diagnosi molecolare e immunoterapia

Hazelnut allergy: nutritional aspects, weaning, molecular diagnostics and immunotherapy

Arianna Giannetti[1], Alessandro Ruggi[2], Giampaolo Ricci[3], Giuliana Giannì[4], Carlo Caffarelli[4]

[1] Pediatria, IRCCS AOU di Bologna; [2] Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna; [3] Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Università di Bologna; [4] Clinica Pediatrica, AOU, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

RIASSUNTO

Le nocciole sono un alimento ricco di nutrienti essenziali, potenzialmente benefico per la salute cardiovascolare e per la prevenzione di malattie croniche, ben rappresentato nella dieta europea. Tuttavia, rappresentano una delle più comuni cause di anafilassi indotta da alimenti, specialmente nei bambini più piccoli. Ciononostante, la loro introduzione nell'alimentazione complementare non dovrebbe essere ritardata, anche se c'è un crescente bisogno di studi in questo campo. L'allergia primaria alla nocciola rappresenta una sfida sia per i pazienti che per il clinico. I bambini più grandi e gli adolescenti possono presentare sintomi legati a una sensibilizzazione crociata al polline della betulla, che sono in genere limitati e l'anafilassi in questa popolazione è rara. Nella sensibilizzazione primaria, invece, sono necessari una rigorosa dieta di eliminazione e in alcuni casi l'adrenalina autoiniettabile a disposizione. L'allergia alla nocciola, inoltre, si associa spesso a sensibilizzazione verso altra frutta a guscio, alla dermatite atopica e all'asma. Pertanto, distinguere correttamente il profilo di sensibilizzazione e identificare i pazienti ad alto rischio è fondamentale. In questo senso, la diagnosi molecolare è uno strumento complementare alla clinica e ai test cutanei. Nei soggetti allergici alla nocciola, l'immunoterapia è una strategia promettente per aumentare la soglia di tolleranza, ridurre le restrizioni dietetiche e migliorare la qualità di vita, ma sono necessari ulteriori studi per standardizzarla.

PAROLE CHIAVE: nocciola, allergia alimentare, nutrizione, allergologia molecolare, immunoterapia

SUMMARY

Hazelnuts are a food rich in essential nutrients and potentially beneficial for cardiovascular health and for the prevention of chronic diseases, and are widely represented in the European diet. However, they are also one of the most common causes of food-induced anaphylaxis, especially in younger children. Nonetheless, their introduction into complementary feeding should not be delayed, even if there is a growing need for studies in this field. Primary hazelnut allergy is a challenge for both patients and clinicians. Older children and adolescents may have symptoms

Ricevuto: 16 giugno 2023
Pubblicato: 28 marzo 2024

CORRISPONDENZA

Arianna Giannetti
ariannagiannetti25@gmail.com

Come citare questo articolo: Giannetti A, Ruggi A, Ricci G, et al. Allergia alla nocciola: aspetti nutrizionali, alimentazione complementare, diagnosi molecolare e immunoterapia. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2024;38(01):10-16. https://doi.org/10.53151/2531-3916/2024-293

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

of cross-sensitization to birch pollen, which are usually limited, and anaphylaxis is rare. In primary sensitization, however, a strict elimination diet and self-injectable adrenaline are required. Furthermore, hazelnut allergy is often associated with sensitization towards other nuts, as well as atopic dermatitis and asthma. Therefore, correctly distinguishing the sensitization profile and identifying high-risk patients is crucial. In this sense, molecular diagnosis is a complementary tool to clinical and skin tests. In subjects with hazelnut allergy, immunotherapy is a promising strategy to increase the tolerance threshold, reduce dietary restrictions and improve quality of life, although further studies are needed to standardize it.

KEY WORDS: *hazelnut, food allergy, nutrition, component resolved diagnosis, immunotherapy.*

LA NOCCIOLA: TRA VALORE NUTRIZIONALE E RISCHIO ALLERGICO

Le nocciole, il frutto dell'albero *Corylus avellana*, membro della famiglia delle Betulacee, sono ampiamente consumate sia crude, sia tostate, intere o macinate e se ne può ricavare un olio utilizzabile per scopi alimentari e cosmetici. Tuttavia, le nocciole sono anche tra le prime cause di reazioni avverse sistemiche e di anafilassi indotta da alimenti, soprattutto nei bambini più piccoli [1].

Le nocciole appartengono alla famiglia delle noci (nella letteratura inglese *tree nuts*), di cui fanno parte anche le noci comuni (frutto degli alberi del genere *Juglans*), mandorle, anacardi, pistacchi e noci pecan. Spesso si parla genericamente di frutta a guscio.

In alcuni paesi europei, Italia compresa, le nocciole sono un ingrediente comune della dieta. In termini produttivi, l'Italia ha un ruolo centrale: è al secondo posto dopo la Turchia per produzione di nocciole; Italia, Turchia e Azerbaigian, insieme, sono responsabili dell'80% della produzione mondiale di nocciole [2,3].

Nel corso degli anni, numerosi studi sono stati condotti sugli effetti del consumo di frutta a guscio sulla salute, con un'attenzione particolare alle nocciole. Il consumo di nocciole è associato a un minor rischio di malattie coronariche, come dimostrato dal pionieristico *Adventist Health Study* del 1992 [4]. Questo ha portato la *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti a riconoscere le nocciole, insieme ad altri frutti a guscio, come alimenti con potenziali benefici per la salute, in particolare per le loro potenzialità come "cardioprotettivi". Di conseguenza, il consumo di nocciole è aumentato significativamente, soprattutto nei paesi sviluppati.

Il contenuto calorico delle nocciole è elevato, con in media più di 600 kcal ogni 100 g, hanno un elevato contenuto di lipidi, vitamina E, vitamine del gruppo B, fosforo, potassio e zinco e un discreto contenuto di fibre e magnesio. Sono una fonte di acidi grassi omega-6 e omega-9, in particolare di acido oleico [5]. Nonostante l'elevato contenuto calorico, il consumo moderato di frutta a guscio anche nel lungo termine non sembra essere associato a un rischio maggiore di obesità, ma anzi favorirebbe il mantenimento di un peso corretto [6]. Le nocciole contengono inoltre quantità significative di fitosteroli, che interferiscono con l'assorbimento del colesterolo e questo potrebbe contribuire a spiegare l'effetto benefico sui livelli di colesterolo, in particolare LDL, attribuito alla frutta a guscio [7].

Da una recente revisione della letteratura [8], emerge che, tra la frutta a guscio, sono noci, mandorle e nocciole ad avere gli effetti benefici maggiori per la salute. I benefici sono molteplici: oltre ad avere un effetto protettivo sulla malattia cardiovascolare e sui livelli di LDL, il loro consumo potrebbe ridurre la resistenza insulinica e migliorare la reattività vascolare. È stato osservato anche un minor rischio di mortalità totale, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa e cancro.

Nonostante questi benefici, è importante sottolineare che in un soggetto allergico l'ingestione di nocciole può provocare reazioni di ipersensibilità potenzialmente letali [2].

Le nocciole, pertanto, come altri frutti a guscio, sono classificate come un alimento potenzialmente allergenico e la loro presenza deve essere riportata in modo chiaro nelle etichette, mettendola in evidenza rispetto al resto degli ingredienti, indipendentemente dalla quantità [9], per proteggere la salute dei consumatori. La grande diffusione delle nocciole nelle preparazioni dell'industria alimentare e nella dieta europea rende assai concreto il rischio di contaminazioni per i pazienti allergici.

Gli strumenti diagnostici attualmente disponibili rendono più agevole la distinzione tra la sensibilizzazione secondaria per cross-reattività con i pollini della betulla e la sensibilizzazione primaria alla nocciola. Questa distinzione è fondamentale nella gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti, perché nel primo caso il rischio di reazione sistemica è molto basso, con manifestazioni prevalentemente locali, sindrome orale allergica (SOA), mentre nel secondo caso il rischio di reazione sistemica è elevato, giustificando una rigorosa dieta di eliminazione e, in casi selezionati, aprendo la strada all'immunoterapia. È importante evitare di prescrivere diete di eliminazione quando non indicate: gli studi rilevano che reintrodurre alimenti precedentemente evitati è complesso e il tasso di insuccesso è elevato [10]; inoltre, se il paziente ha una dieta libera e tollera bene piccole dosi di nocciola, eliminarla del tutto potrebbe far abbassare la soglia di tolleranza, rendendo più probabili reazioni avverse in caso di future ingestioni accidentali.

PREVALENZA, ETÀ D'ESORDIO E MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'ALLERGIA ALLA NOCCIOLA

L'allergia alimentare è una patologia in crescita, con prevalenza elevata nei paesi sviluppati, dove colpisce fino a una persona su dieci, con frequenza più alta nei lattanti e nei bambini in età scolare [11,12].

La metà dei bambini con allergia alla frutta a guscio presenta una reazione anafilattica come prima manifestazione clinica e in effetti i

bambini più piccoli sono esposti a un rischio maggiore di reazione sistemica [13,14], e la nocciola è tra le più comuni cause di allergia alla frutta a guscio in Europa. Per quanto riguarda l'età d'esordio dell'allergia primaria per la nocciola, in letteratura è riportata un'età tra i 9 mesi e i 5 anni, con un picco tra 2 e 3 anni [14-17].

Nei bambini più grandi e negli adolescenti, più spesso l'assunzione di nocciole crude può causare prurito e gonfiore della lingua e delle labbra in un quadro di SOA: questa manifestazione è spesso presente nei soggetti allergici alla betulla per una cross-sensibilizzazione tra la PR-10 della nocciola, Cor a 1, e l'analoga PR-10 della betulla (Bet v 1). Cor a 1 è inattivato dalla digestione gastrica ed è termolabile, quindi in genere, i sintomi non si presentano con la nocciola cotta o tostata [2]. Nell'Europa centro-settentrionale la maggioranza (60-90%) dei soggetti sensibilizzati alla nocciola presenta IgE per Cor a 1 [18]. La co-sensibilizzazione per polline della betulla e nocciola rende un'allergia primaria alla nocciola meno probabile.

Nei bambini più piccoli si riscontra più spesso una sensibilizzazione primaria alle *seed storage proteins* (SSP) della nocciola [19], Cor a 9 (11S globulins) e Cor a 14 (2S albumins), e alla *lipid transfer protein* (LTP), ovvero Cor a 8 [18,19]. In particolare nell'area del Mediterraneo, i bambini in età scolare con sintomi da SOA da nocciola spesso hanno anche una sensibilizzazione alle LTP, oltre che alle PR-10 [20]. Non vi sono dati certi che la sensibilizzazione verso uno specifico allergene molecolare sia predittivo di una reazione più grave.

CO-SENSIBILIZZAZIONI E LEGAME CON DERMATITE ATOPICA E ASMA

Un paziente sensibilizzato alla nocciola spesso è anche sensibilizzato per altre noci o alle arachidi [21]. Più aumenta l'età più è probabile la co-sensibilizzazione anche se non necessariamente le sensibilizzazioni sono clinicamente rilevanti.

I bambini con reazioni alla nocciola hanno un aumentato rischio di avere reazioni allergiche con la noce comune, il pecan e la macadamia, probabilmente legato ad una certa omologia di sequenza tra le 2S albumins della nocciola (Cor a 14) con quella della noce (Jug r 1) e del pecan (Car i 1) [22,23]. I bambini allergici alla nocciola sembrano avere solo raramente reazioni cliniche allergiche ad altri semi come arachide, mandorla, sesamo, pinolo, pistacchio e anacardio [22]. Non è quindi indicato, in linea di principio, escludere dalla dieta tutta la frutta a guscio, anche per non rinunciare agli effetti benefici che questo tipo di alimento, come detto sopra, può apportare come parte di una dieta bilanciata.

L'allergia alimentare, inclusa l'allergia alla nocciola, fa parte con dermatite atopica, asma bronchiale e rinite allergica della cosiddetta "marcia atopica". La dermatite atopica spesso precede le manifestazioni delle allergie alimentari, con esordio nei primi 6 mesi di vita, e le alterazioni della barriera epiteliale e in particolare della filaggrina ne sono un elemento patogenetico fondamentale e legato allo sviluppo e alla gravità delle allergie alimentari [24]. Rispetto a quanto si riteneva in passato, studi recenti hanno evidenziato che, da un punto di vista patogenetico, è la dermatite atopica e l'alterazione della barriera epiteliale che la caratterizza a predisporre alle allergie alimentari, piuttosto che il contrario, tramite l'esposizione precoce transcutanea ad allergeni alimentari.

Per quanto riguarda l'asma bronchiale, i pazienti asmatici con una concomitante allergia alimentare non solo sono a rischio più alto di reazione anafilattica fatale per quell'alimento [25], ma spesso hanno un'asma più severa e con più ospedalizzazioni rispetto a pazienti asmatici senza allergia alimentare [26]. Una sensibilizzazione clinicamente rilevante alla nocciola è un riscontro comune nei giovani pazienti asmatici [27].

ASPETTI DIAGNOSTICI

Per giungere alla diagnosi di allergia alla nocciola l'elemento imprescindibile è la storia clinica, ovvero una storia di reazioni di ipersensibilità dopo il consumo di nocciole, a cui deve associarsi una risposta positiva a un test cutaneo con estratto (*skin prick test*, SPT) o *prick-by-prick* con il frutto stesso e/o il riscontro di anticorpi specifici di classe IgE (sIgE) contro la nocciola. Per avere la certezza diagnostica si esegue un *challenge* alimentare in doppio cieco, controllato con placebo, che è a tutti gli effetti il *gold standard*, anche se si tratta di un test che richiede tempo, risorse e che espone il bambino al rischio di potenzialmente gravi reazioni avverse [28]. Tra l'altro i bambini spesso hanno positività ai test cutanei o delle sIgE per più noci contemporaneamente e testare la sensibilità a ognuna di queste con un *challenge* separato è spesso irrealizzabile nella pratica clinica.

Un test cutaneo positivo (o la presenza di sIgE) di per sé indica solo una sensibilizzazione, che è potenzialmente senza rilevanza: presi da soli, senza un contesto clinico, questi test diagnostici non dovrebbero essere usati come giustificazione di una dieta di eliminazione.

Gli studi più recenti hanno permesso di comprendere il valore diagnostico dei singoli allergeni molecolari della nocciola. Attualmente sono stati identificati 10 allergeni molecolari della nocciola, tra cui i più importanti dal punto di vista clinico sono Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9 e Cor a 14. Le sIgE per Cor a 1 e Cor a 8 hanno rispetto agli estratti per nocciola valori predittivi, sensibilità e specificità inferiori per la diagnosi di allergia alla nocciola [29]. Nonostante che Cor a 8 sia termostabile e resistente alla digestione, con possibili reazioni crociate con altre LTP, specialmente delle noci comuni [30]. Cor a 14 è il componente con l'accuratezza diagnostica maggiore per identificare i soggetti allergici, pur avendo minore sensibilità ha maggiore specificità delle IgE per l'estratto di nocciola [29].

NOCCIOLA E ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE

L'atteggiamento da tenere nei confronti degli alimenti potenzialmente allergizzanti, nocciola inclusa, nell'alimentazione complementare è stato oggetto di numerosi studi ed è mutato nel corso del tempo. In passato, l'opinione di esperti consigliava di ritardarne l'in-

troduzione sulla base dell'ipotesi che così facendo si potesse ridurre l'insorgenza di sensibilizzazioni. Queste opinioni si basavano, tra le altre cose, sull'effetto che le diete di eliminazione avevano sulle manifestazioni cliniche della dermatite atopica. Negli anni, tuttavia, le evidenze scientifiche hanno mostrato che le diete di eliminazione e l'introduzione ritardata di questi alimenti non sono solo pratiche inefficaci, ma addirittura dannose. Anche nel caso dell'allattamento al seno, le diete di eliminazione per la madre non hanno dimostrato alcuna efficacia nel ridurre l'incidenza di allergia alimentare nel bambino e non sono raccomandate dalle linee guida più recenti, sia statunitensi sia europee [12,31].

Al contrario, è emersa una tendenza opposta, con prove a sostegno dell'ipotesi che l'introduzione precoce di questi alimenti possa indurre tolleranza: gli esempi più importanti sono stati i trial LEAP e EAT [32,33], e sono in corso nuovi studi in questa direzione. Il trial randomizzato multicentrico PreventADALL [34] ha dimostrato che l'introduzione precoce di alimenti allergizzanti (nello specifico arachide, latte, grano, uovo) permette di ridurre l'incidenza di allergia futura a questi stessi alimenti. I risultati di questo studio sono stati confermati da un'ampia e recente revisione sistematica e meta-analisi [35].

Alla luce delle nuove conoscenze, anche i bambini ad alto rischio di allergia o con dermatite atopica possono introdurre tutti gli alimenti nel corso del primo anno di vita, con la sola differenza, rispetto a bambini a basso rischio, che è preferibile l'introduzione dei nuovi alimenti uno alla volta e sotto controllo medico.

La maggior parte delle evidenze scientifiche sull'introduzione della frutta a guscio nell'alimentazione complementare e il suo legame con il futuro rischio di allergia riguarda l'arachide, e vi è una scarsità di dati per le noci, inclusa la nocciola, e per altri allergeni alimentari comuni. In effetti, per quanto riguarda l'allergia alle arachidi, alla luce dei risultati del trial LEAP è stato pubblicato un aggiornamento alle linee guida pubblicate dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* in collaborazione con l'*American Academy of Pediatrics* [36]. Secondo questo aggiornamento, i bambini senza dermatite atopica e senza allergie alimentari possono introdurre liberamente le arachidi in forma adeguata alle competenze del bambino; nel caso dei bambini con dermatite atopica lieve-moderata, la prima assunzione dovrebbe avvenire a circa 6 mesi, senza eseguire prima test allergologici; per i bambini con dermatite atopica severa e/o allergia all'uovo, invece, è raccomandata l'esecuzione di un test cutaneo e/o delle sIgE e, se necessario, un *challenge*, e poi, sulla base del risultato, si può introdurre l'arachide a 4-6 mesi di età. Per i bambini con sIgE negative (< 0,35 kUa/L) e/o SPT negativo (0-2 mm), l'introduzione può avvenire anche al domicilio, con la supervisione di un adulto, oppure in setting ambulatoriale, a seconda della preferenza del curante e del genitore. È comunque consigliato iniziare l'alimentazione complementare da altri cibi solidi, per accertarsi che il lattante abbia acquisito le competenze necessarie. Anche per le linee guida europee (*European Academy of Allergy & Clinical Immunology*, EAACI) [1,2,37] l'arachide dovrebbe essere introdotta in una finestra temporale tra 4 e 6 mesi di età, sempre in forma adatta (ad es. burro di arachidi diluito) e solo dopo aver introdotto altri cibi solidi. Le raccomandazioni dell'*American Academy of Allergy Asthma & Immunology* [38] consigliano di introdurre alimenti potenzialmente allergizzanti, inclusa la frutta a guscio, uno alla volta tra i 4 e i 6 mesi di vita, dopo aver introdotto altri cibi solidi per dimostrare che il lattante è in grado di gestirli, dato che l'introduzione ritardata è stata associata a un maggior rischio di allergia successiva. In caso di dermatite atopica moderata o severa, o se il bambino ha un fratello o sorella allergico all'arachide, viene consigliata una valutazione allergologica per l'introduzione.

Tra le priorità dell'EAACI [12] viene citata la necessità di trial mirati all'introduzione precoce della frutta a guscio nell'alimentazione complementare, per valutare se si ottengono anche in questo caso, come per l'arachide, dei benefici derivanti dalla loro introduzione precoce.

Anche se c'è carenza di studi in letteratura sull'introduzione della nocciola nello svezzamento, le evidenze disponibili per le altre allergie alimentari depongono a favore di non ritardarne l'introduzione, effettuandola eventualmente sotto controllo medico per i bambini a rischio allergico, con modalità che possono essere mutuate dall'evidenza disponibile per l'arachide. Resta fermo il punto che la nocciola, come altra frutta a guscio, non può essere offerta intera, per il rischio di soffocamento, prima dei 4-5 anni di età. Un'opzione sicura per i bambini più piccoli è ridurre le nocciole in una farina fine, da aggiungere ad altri alimenti (es: sopra a uno yogurt o a frutta). Anche le creme di nocciola possono essere causa di soffocamento, data la loro viscosità: diluirle con altri liquidi può renderle più sicure. È necessario, inoltre, fare attenzione a evitare le preparazioni commerciali contenenti nocciole addizionate di sale, oppure zuccherate.

APPROCCIO CLINICO AL PAZIENTE CON ALLERGIA PRIMARIA ALLA NOCCIOLA

I pazienti con storia di reazioni anafilattiche o a rischio in quanto hanno avuto reazioni non locali con piccole quantità di alimento, e a rischio di non essere prontamente soccorsi in caso di reazione allergica, oltre che seguire una rigida dieta di eliminazione, devono portare sempre con sé l'adrenalina autoiniettabile. Gli antistaminici orali di seconda generazione non sedativi e i corticosteroidi vengono utilizzati per controllare manifestazioni cutanee (es: orticaria), rinite e SOA.

Come detto, le prime manifestazioni cliniche dell'allergia primaria alla nocciola avvengono di solito nella prima infanzia e, a differenza dell'allergia alle proteine del latte vaccino o all'uovo, la probabilità che vi sia una risoluzione spontanea dell'allergia col passare del tempo è bassa, stimata da Fleischer et al. pari al 10% [39]. Considerando la persistenza dell'allergia primaria alla nocciola, trovare opzioni terapeutiche in grado di modificarne la storia naturale è una priorità. Ad esempio, un obiettivo minimo potrebbe essere aumentare la soglia di tolleranza dei bambini e adolescenti allergici fino a proteggerli da reazioni gravi in caso di assunzione accidentale di piccole quantità

di nocciola, come avviene nel caso di molte contaminazioni. Questo contribuirebbe, tra l'altro, a ridurre l'ansia legata al cibo che spesso affligge i pazienti. In questo campo i risultati più promettenti sono stati ottenuti con l'immunoterapia, che rappresenta una forma di terapia desensibilizzante.

Nell'immunoterapia orale (*Oral Immunotherapy*, OIT) o sublinguale (*Sublingual Immunotherapy*, SLIT) si somministrano quantità crescenti di un estratto contenente l'allergene incriminato tutti i giorni, per lunghi periodi di tempo. Questo permette di rimodulare la risposta immunitaria, aumentando la tolleranza verso quell'allergene. Si preferiscono l'OIT e la SLIT alla via di somministrazione sottocutanea per motivi di sicurezza. A differenza delle allergie per inalanti, per le allergie alimentari non sono ancora disponibili protocolli standardizzati per l'immunoterapia, che è ancora da considerarsi un approccio sperimentale. Un'eccezione sono le arachidi, per cui è stato recentemente approvato il prodotto AR101, a seguito dei risultati degli studi PALISADE e ARTEMIS [40,41].

Risultati promettenti sulla SLIT e sull'OIT per la nocciola sono stati ottenuti sia da uno studio randomizzato [42] sia da due studi retrospettivi [43,44]. L'immunoterapia per un determinato alimento, inoltre, potrebbe produrre desensibilizzazioni crociate [45]: questa osservazione è molto promettente dal punto di vista clinico, perché potrebbe semplificare la gestione di pazienti che spesso presentano contemporaneamente più sensibilizzazioni, con un effetto sulla loro qualità di vita non trascurabile.

Anche gli anticorpi monoclonali potrebbero essere una strategia terapeutica promettente per modificare la storia naturale dell'allergia alla nocciola, anche se gli studi sono ancora molto limitati. Più che un'alternativa all'immunoterapia potrebbero essere combinati con essa per potenziarne gli effetti e aumentarne la sicurezza. Questo potrebbe essere particolarmente utile in soggetti che presentano, oltre all'allergia alla nocciola, dermatite atopica severa o asma severo, due condizioni che, come detto, sono spesso associate a questa allergia alimentare e per le quali esistono già indicazioni per l'uso di anticorpi monoclonali quali omalizumab e dupilumab.

CONCLUSIONI

La nocciola è un alimento di grande valore nutrizionale e ampiamente consumato nella dieta europea, di cui l'Italia è uno dei principali produttori mondiali. Tuttavia, ha un notevole potenziale allergenico, specialmente nel caso dei bambini più piccoli, risultando una delle principali cause di anafilassi alimentare. Ciononostante, non dovrebbe esserne ritardata l'introduzione nell'alimentazione complementare, purché ciò avvenga in modo sicuro, in forma adatta alle competenze del bambino, ed eventualmente sotto controllo medico in caso di bambini ad alto rischio di allergia o con dermatite atopica severa.

L'allergia alla nocciola è comune, potenzialmente grave e spesso persistente, con un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti. I test cutanei e sierologici non dovrebbero mai essere usati da soli, in assenza di una storia clinica suggestiva, come base per proporre una dieta di eliminazione.

La diagnosi molecolare, la CRD, quando combinata con la storia clinica e i test cutanei, può aiutare a sospettare i pazienti allergici alla nocciola. I pazienti allergici alla betulla con sIgE verso Cor a 1 di solito hanno solo sintomi lievi, frutto delle reazioni crociate con il polline della betulla. Il *challenge* orale rimane ad oggi il *gold standard* per risolvere i casi dubbi.

Nei pazienti con allergia alla nocciola è possibile utilizzare l'immunoterapia (OIT o SLIT) per cercare di indurre tolleranza, riducendo così il rischio derivante da assunzioni accidentali, contrastando l'ansia legata al cibo e migliorando la qualità di vita dei pazienti. C'è un bisogno crescente di studi in questo campo, che oggi potrebbero avvalersi anche della disponibilità di anticorpi monoclonali già in uso per altre patologie allergiche, con l'obiettivo di arrivare a un protocollo standard di immunoterapia per la nocciola basato su evidenze di alta qualità.

TAKE HOME MESSAGE

- Le nocciole, un alimento prezioso e ricco di nutrienti ampiamente consumato in Europa, presentano un notevole potenziale allergenico, specialmente nei bambini più piccoli, e sono una causa comune di anafilassi alimentare.
- Nonostante ciò, è importante non ritardarne l'introduzione nell'alimentazione complementare, pur tenendo conto delle capacità del bambino e considerando la supervisione medica/allergologica nei casi ad alto rischio.
- La diagnosi molecolare, se combinata alla clinica e ai test cutanei, aiuta a sospettare i pazienti allergici.
- L'immunoterapia sembra essere un approccio promettente per favorire la tolleranza e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Ringraziamenti

Nessuno.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Fonti di finanziamento

Nessuna.

Considerazioni etiche

I contributi sono inediti.

Contributo degli autori

AG e CC: concettualizzazione; AG e AR: metodologia; AG, AR, GG, GR e CC: validazione; AG, AR e GG: risorse; AG, AR e GG: stesura della bozza originale; CC e GR: revisione e modifica; AG, CC e GR: supervisione. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione del manoscritto.

Bibliografia

1 Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1128-1137.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.015

2 Costa J, Mafra I, Carrapatoso I, et al. Hazelnut allergens: Molecular characterization, detection, and clinical relevance. Crit Rev Food Sci Nutr 2016;56:2579-2605. https://doi.org/10.1080/10408398.2013.826173

3 FAOSTAT. Food and Agriculture Organization ProdStat Database. https://www.fao.org/faostat

4 Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, et al. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. Arch Intern Med 1992;152:1416-1424.

5 Ciemniewska-Żytkiewicz H, Verardo V, Pasini F, et al. Determination of lipid and phenolic fraction in two hazelnut (Corylus avellana L.) cultivars grown in Poland. Food Chem 2015;168:615-622. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.107

6 Jackson CL, Hu FB. Long-term associations of nut consumption with body weight and obesity. Am J Clin Nutr. 2014;100(Suppl 1):408S-411S. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071332

7 Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, et al. Are phytosterols responsible for the low-density lipoprotein-lowering effects of tree nuts?: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2015;65:2765-2767. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.595

8 Ros E, Singh A, O'keefe JH. Nuts: natural pleiotropic nutraceuticals. Nutrients 2021;13(9). https://doi.org/10.3390/NU13093269

9 Calamelli E, Trozzo A, Di Blasi E, et al. Hazelnut allergy. Medicina (Kaunas).2021;57:1-9. https://doi.org/10.3390/medicina57010067

10 Weinberger T, Rowland JC, Nowak-Węgrzyn A. Food reintroduction rates following negative oral food challenges to peanut and hazelnut: a survey study. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:708-710.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.031

11 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018;141:41-58. https://doi.org/10.1016/J.JACI.2017.11.003/ATTACHMENT/E28AC059-DC1A-4C95-AD42-5E012ADADFA0/MMC1.DOCX

12 Halken S, Muraro A, de Silva D, et al. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Pediatr Allergy Immunol 2021;32:843-858. https://doi.org/10.1111/PAI.13496

13 Tagliati S, Barni S, Giovannini M, et al. Nut allergy: clinical and allergological features in italian children. Nutrients 2021;13:4076. https://doi.org/10.3390/nu13114076

14 Matias J, Gaspar A, Sokolova A, et al. Tree nuts anaphylaxis in preschool age children. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2020;52:182-186. https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.128

15 Weinberger T, Sicherer S. Current perspectives on tree nut allergy: a review. J Asthma Allergy 2018;11:41-51. https://doi.org/10.2147/JAA.S141636

16 Cetinkaya PG, Buyuktiryaki B, Soyer O, et al. Phenotypical characterization of tree nuts and peanut allergies in east Mediterranean children. Allergol Immunopathol (Madr) 2020;48316-322. https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.07.005

17 Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:507-511. https://doi.org/10.1111/J.1399-3038.2005.00310.X

18 Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: a EuroPrevall outpatient clinic survey. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(2):382-391. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1949

19 Valcour A, Lidholm J, Borres MP, et al. Sensitization profiles to hazelnut allergens across the United States. Ann Allergy, Asthma Immunol 2019;122:111-116.e1. https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.09.466

20 Mastrorilli C, Cardinale F, Giannetti A, et al. Pollen-Food Allergy Syndrome: A not so Rare Disease in Childhood. Medicina (Kaunas) 2019;55(10). https://doi.org/10.3390/MEDICINA55100641

21 Masthoff LJ, van Hoffen E, Mattsson L, et al. Peanut allergy is common among hazelnut-sensitized subjects but is not primarily the result of IgE cross-reactivity. Allergy 2015;70:265-274. https://doi.org/10.1111/all.12554

22 Brough HA, Caubet JC, Mazon A, et al. Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: a prospective multicenter European study. J Allergy Clin Immunol 2020;145:1231-1239. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.036

23 Bueno-Díaz C, Martín-Pedraza L, Parrón J, et al. Characterization of relevant biomarkers for the diagnosis of food allergies: an overview of the 2s albumin family. Foods 2021;10:1235. https://doi.org/10.3390/FOODS10061235

24 Astolfi A, Cipriani F, Messelodi D, et al. Filaggrin Loss-Of-Function Mutations Are Risk Factors For Severe Food Allergy In Children With Atopic Dermatitis. J Clin Med 2021;10(2). https://doi.org/10.3390/jcm10020233

25 Bock SA, Muoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-193. https://doi.org/10.1067/mai.2001.112031

26 Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. Pediatr Pulmonol 2007;42:489-495. https://doi.org/10.1002/PPUL.20605

27 Rentzos G, Johanson L, Sjölander S, et al. Self-reported adverse reactions and IgE sensitization to common foods in adults with asthma. Clin Transl Allergy 2015;5:25. https://doi.org/10.1186/s13601-015-0067-6

28 Caffarelli C, Ric S, Rinaldi L, et al. Blood pressure monitoring in children undergoing food challenge: association with anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:285-286. https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2012.02.001

29 Caffarelli C, Mastrorilli C, Santoro A, et al. Component-resolved diagnosis of hazelnut allergy in children. Nutrients 2021;13(2). https://doi.org/10.3390/NU13020640

30 Offermann LR, Bublin M, Perdue ML, et al. Structural and functional characterization of the hazelnut allergen Cor a 8. J Agric Food Chem 2015;63:9150-9158. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03534

31 Fleischer DM, Chan ES, Venter C, et al. A Consensus Approach To The Primary Prevention Of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:22-43.e4. https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.11.002

32 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015;372:803-813. https://doi.org/10.1056/nejmoa1414850

33 Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. N Engl J Med 2016;374:1733-1743. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514210

34 Skjerven HO, Lie A, Vettukattil R, et al. Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. Lancet 2022;399:2398-2411. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00687-0

35 Scarpone R, Kimkool P, Ierodiakonou D, et al. Timing of allergenic food introduction and risk of immunoglobulin E-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr Published online 2023. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.0142

36 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. J Allergy Clin Immunol 2017;139:29-44. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.010

37 Tesse R, Verduci E, D'Elios S, et al. Prevenzione delle allergie alimentari nella prima infanzia: le raccomandazioni EAACI 2020. Commento a cura della Commissione Prevenzione delle malattie allergiche SIAIP. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(01):28. https://www.riaponline.it/article/view/48

38 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). Prevention of allergies and asthma in children. https://www.aaaai.org/Tools-for-the-Public/Conditions-Library/Allergies/prevention-of-allergies-and-asthma-in-children

39 Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:175-181. https://doi.org/10.1007/s11882-007-0018-y

40 PALISADE Group of Clinical Investigators; Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. N Engl J Med 2018;379:1991-2001. https://doi.org/10.1056/nejmoa1812856

41 O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Child Adolesc Heal 2020;4:728-739. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30234-0

42 Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1073-1079. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.027

43 Moraly T, Pelletier de Chambure D, Verdun S, et al. Oral immunotherapy for hazelnut allergy: a single-center retrospective study on 100 patients. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:704-709.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.045

44 Sabouraud M, Biermé P, André-Gomez S-A, et al. Real-life experience with hazelnut oral immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2022;128:432-438. https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.002

45 Elizur A, Appel MY, Nachshon L, et al. Walnut oral immunotherapy for desensitisation of walnut and additional tree nut allergies (Nut CRACKER): a single-centre, prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Heal 2019;3:312-321. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30029-X