



da: Angelica Santoro

Università di Parma

E-mail: angelica.santoro204@gmail.com

Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children

N. Mitselou, J. Hallberg, O. Stephansson, C. Almqvist, E. Melén, J.F. Ludvigsson

J Allergy Clin Immunol 2018 Nov;142(5):1510-1514.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.044

Lo scopo dello studio presentato ¹, che ha coinvolto più di un milione di bambini, è quello di esaminare l'associazione tra alcune condizioni perinatali come parto cesareo, nascita pretermine, basso peso alla nascita, bambino piccolo/grande per età gestazionale, basso punteggio Apgar e futuro sviluppo di allergia alimentare.

Introduzione

L'allergia alimentare rappresenta un importante problema di salute pubblica. La sua prevalenza è in aumento e, nonostante il grande interesse nei confronti degli agenti eziologici ambientali potenzialmente coinvolti, si sa ancora molto poco riguardo i fattori di rischio perinatali.

Metodi

Questo studio di coorte longitudinale ad ampiezza nazionale si è servito di dati registrati dallo *Swedish Medical Birth Register* (MBR) e dal *National Patient Register* (NPR) per indagare l'associazione tra le caratteristiche perinatali e l'allergia alimentare. Sono stati identificati 1.232.739 bambini nati in Svezia tra il 2001 e il 2012, sono stati inoltre raccolti dati relativi a: sesso del neonato, modalità di parto, età gestazionale, peso alla nascita, e punteggio Apgar al 5° minuto ed esaminato il rischio di allergia alimentare fino all'anno 2013. Nella coorte sono stati inclusi i nati che abbiano avuto un follow up di almeno 60 giorni dopo la nascita, ed esclusi i soggetti deceduti prima di tale età o che abbiano ricevuto diagnosi di allergia alimentare entro i 2 mesi di vita (ritenendo poco valida una diagnosi posta prima di 2 mesi di età). Nell'analisi finale, sono stati inclusi 1,086,378 di bambini (range di età alla fine del follow up tra 0,2-12,8 anni). Il follow up si è concluso con la prima diagnosi di allergia alimentare, con la morte del paziente, o il 31 dicembre 2013, a seconda dell'evento che si è verificato per primo. Le caratteristiche materne considerate sono state le seguenti: età al momento del parto, paese di nascita, parità, eventuale tabagismo (autodichiarato) al momento della prima visita prenatale, BMI nel primo periodo di gestazione e asma/patologie polmonari materne. I dati sono stati poi suddivisi in 3 gruppi in base all'anno di nascita. La modalità di parto è stata distinta in vaginale o taglio cesareo. Il parto cesareo è stato ulteriormente suddiviso in elettivo o emergenza. Durante il follow up sono stati identificati, attraverso il NPR svedese, i bambini della coorte con diagnosi di allergia alimentare secondo International Classification of Disease (ICD-10). Per stimare il rapporto di rischio (HRs) con un intervallo di confidenza (CIs) del 95% dell'associazione tra le caratteristiche perinatali e la diagnosi di allergia alimentare è stata usata una regressione di Cox, correggendo per il sesso e i fattori materni: età al momento del parto, paese di nascita, parità, tabagismo (autodichiarato), BMI e asma/patologie polmonari materne.

Risultati

Tra 1,086,378 di bambini inclusi nello studio durante i 13 anni di follow up, 26.732 (2,5%) ha sviluppato un'allergia alimentare; di questi, 14.534 (1.3%) ha ricevuto almeno due diagnosi di allergia alimentare poste in ambiente ospedaliero. La mediana dell'età alla prima diagnosi è stata 1,6 anni (range 0,2-12,8). La mediana del follow up è stata di 6,4 anni (range 0,2-13 anni). L'allergia alimentare si è verificata più spesso nelle femmine, nei bambini con madri svedesi e nei bambini di madri affette da asma/malattie polmonari. L'allergia alimentare è risultata positivamente associata al parto cesareo (HR 1,21; 95% CI, 1,18-1,25), sia elettivo che in emergenza. Al contrario, sembra negativamente associata alla grave prematurità (HR, 0,74; 95% CI, 0,56-0,98) ma non alla prematurità moderata o ai nati postermine. Il rischio di futuro sviluppo di allergia alimentare è incrementato nei bambini grandi per età gestazionale (LGA) (HR, 1,15; 95% CI, 1,10-1,19) e nei neonati con basso punteggio

Apgar (HR, 1,22; 95% CI, 1,10-1,36). Non è stata riscontrata alcuna associazione invece tra basso peso neonatale o bambini piccoli per età gestazionale e futura allergia alimentare. Non sono state riscontrate differenze nei risultati neanche con la suddivisione dei dati in 3 gruppi a seconda dell'anno di nascita (2001-2004, 2005-2008, 2009-2012). I risultati ottenuti hanno rivelato che il 17% di tutte le allergie alimentari nei bambini nati da parto cesareo potrebbe essere dovuto a questo fattore.

Discussione

Lo studio presentato evidenzia che il parto cesareo (in elezione e in emergenza) aumenta il rischio di allergia alimentare. Inoltre, neonati LGA o con un basso punteggio Apgar hanno più probabilità di ricevere una diagnosi di allergia alimentare. Al contrario, la grave prematurità è associata ad un rischio più basso. Il rischio più alto di allergie alimentari osservato nei bimbi nati da parto cesareo è in accordo con un gran numero di ricerche precedenti. Vale la pena sottolineare che l'associazione positiva tra cesareo e allergia alimentare, rafforza la teoria che l'esposizione alla flora vaginale potrebbe ridurre il rischio di manifestazioni atopiche in futuro. La modalità di parto, infatti può influenzare l'adattamento postnatale del sistema immunitario; l'ipotesi dell'igiene afferma che la composizione del microbiota intestinale influenza la tolleranza orale e la risposta immune agli allergeni nei bambini. Van Nimwegen et al hanno riscontrato che il parto cesareo è fortemente legato alla colonizzazione da *Clostridium Difficile* che di conseguenza aumenta il rischio di wheeze, eczema e sensibilizzazione agli allergeni alimentari nell'infanzia. Il parto cesareo inoltre sembra ritardare lo sviluppo del sistema immunitario del neonato, incrementando di conseguenza il rischio di manifestazioni atopiche. Il problema principale dello studio presentato, la cui forza è indubbiamente l'ampio numero di soggetti reclutati, sono i fattori potenzialmente confondenti. Non è stato preso in considerazione ad esempio, il ruolo dell'allattamento al seno, l'uso di antibiotici o la differente alimentazione tra neonati prematuri e bimbi nati a termine. La diagnosi di allergia alimentare si è basata sui codici ICD-10 che possono avere una bassa sensibilità quindi il rischio assoluto di allergia alimentare potrebbe risultare sottostimato. Non ci sono studi validati nel NPR sulla specificità dei codici ICD-10, tuttavia il valore predittivo positivo della maggior parte delle diagnosi varia da 85 a 95%.

Commento

L'allergia alimentare è un problema di salute pubblica di grande proporzioni, basti pensare che la sua incidenza è aumentata del 50% dal 1999 al 2011 (dati degli *US Centers for Disease Control and Prevention*)². Nonostante in letteratura siano state spesso descritte associazioni tra parto cesareo, prematurità e asma, tuttavia poco si è indagato fino ad oggi sugli effetti dei fattori perinatali sullo sviluppo delle allergie alimentari³⁻⁸. I risultati dello studio presentato evidenziano un rischio aumentato di allergia alimentare nei bambini nati da parto cesareo rispetto a quelli nati da parto eutocico. Inoltre, il riscontro di una correlazione negativa tra la prematurità grave e l'allergia alimentare indica che la prematurità e in sé o associata alle cure neonatali intensive (inclusa la precoce introduzione orale di cibi) potrebbe essere coinvolta nell'induzione della tolleranza agli alimenti. Questo dato supporta l'ipotesi che il rischio di atopia possa essere associato a condizioni che si verificano nelle primissime fasi di vita⁹. I risultati presentati offrono uno spunto affascinante in relazione ai recenti trials sull'introduzione precoce di cibi allergizzanti e sulle possibili strategie di prevenzione di allergia alimentare nei bambini³⁻¹⁰. Nelle ultime due decadi infatti, abbiamo assistito ad importanti cambiamenti nelle raccomandazioni riguardo il timing di introduzione dei cibi allergizzanti nei bambini considerati ad alto rischio di malattie atopiche. Si è passati dal suggerirne la ritardata introduzione (raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics nel 2000), al non ritardarne l'introduzione, abrogando dunque le precedenti indicazioni per mancanza di evidenze (2008), fino a considerare, più recentemente, la precoce introduzione di tali alimenti nella dieta⁴. Sono attualmente in corso molti studi sull'alimentazione precoce, la cura della pelle e la prevenzione delle malattie atopiche e certamente ne occorreranno altri che possano valutare interventi sull'alimentazione come ad esempio la vitamina D, il latte artificiale, i prebiotici e i probiotici come altre possibili strategie di prevenzione⁴.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- 1 Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, et al. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1510-1514.e2.
- 2 Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS data Brief* (2013), pp. 1-8.
- 3 Turcanu V, Brough HA, Du Toit G, et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. *Curr Opin Immunol* 2017;48:92-8.
- 4 Gupta M, Sicherer SH. Timing of food introduction and atopy prevention. *Clin Dermatol* 2017;35:398-405.
- 5 Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, et al. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence?. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1111-22.
- 6 Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:823-30.
- 7 Ortvist AK, Lundholm C, Carlstrom E, et al. Familial factors do not confound the association between birth weight and childhood asthma. *Pediatrics* 2009;124:e737-e743.
- 8 Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1317-29.
- 9 Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1754s-8s.
- 10 Allen KJ, Koplin JJ. Prospects for prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:215-20.