



Proteine del latte vaccino nei farmaci somministrati ai bambini allergici al latte vaccino

Angelica Santoro¹
Carla Mastrorilli^{1, 2}
Carlo Caffarelli¹

¹ Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma;
² UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Parole chiave: allergia al latte vaccino, bambini, ipersensibilità a farmaci

Abstract

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) in età pediatrica è un problema di salute pubblica con rilevanza crescente. Una volta diagnosticata, è necessaria nella gestione o prevenzione della maggior parte delle reazioni allergiche una dieta di eliminazione rigorosa delle proteine del latte. Tuttavia, un'ingestione accidentale può portare a una grave anafilassi. Tracce di latte possono essere presenti in vari farmaci a causa del suo utilizzo come eccipiente nei processi di fabbricazione. Nel presente documento, sono state esaminate le preparazioni farmaceutiche note che possono essere coinvolte in reazioni allergiche nei bambini con APLV.

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è l'allergia alimentare più comune in età pediatrica e interessa il 2-3% dei bambini di tutto il mondo¹. La sintomatologia associata può essere variabile, con un coinvolgimento più frequentemente cutaneo, gastrointestinale o respiratorio². Nel 10% dei casi si possono manifestare sintomi severi e potenzialmente pericolosi per la vita. Le reazioni allergiche alle proteine del latte possono essere classificate in reazioni di tipo I (IgE mediate) o non IgE mediate. Quelle IgE mediate insorgono generalmente entro pochi minuti e la severità del quadro clinico dipende dalla quantità di allergene coinvolto, dalla durata e dalla modalità di esposizione (inalatoria, orale, parenterale). Le manifestazioni possono includere rash cutanei, vomito e difficoltà respiratoria. Le reazioni non IgE mediate sono responsabili invece di una risposta di tipo ritardato che, causando un danno cellulare intestinale, si esprimono con sintomi prevalentemente gastroenterologici, ma anche cutanei e respiratori. È importante sottolineare che nello stesso paziente possono coesistere in combinazione entrambi i tipi di reazione verso lo stesso allergene³. Gli esami raccomandati nel sospetto di APLV sono i prick test cutanei, il dosaggio sierico delle IgE specifiche⁴ e il test di provocazione orale che rappresenta il gold standard diagnostico⁵. Solo in alcuni casi selezionati (es. storia inequivocabile di anafilassi con test IgE positivi per proteine del latte o sindrome enterocolitica) la diagnosi potrebbe esser posta senza l'esecuzione del challenge orale, in tutti gli altri casi questo test è necessario per confermare o escludere la diagnosi³. Nella gestione dei pazienti con APLV, è quindi fondamentale evitare le proteine del latte e saper riconoscere e trattare efficacemente un'eventuale reazione allergica in caso di esposizione accidentale.

Tuttavia, non è semplice evitare esposizioni impreviste se si considera che le proteine del latte possono essere presenti in numerosi cibi preparati industrialmente o artigianalmente e anche come eccipienti dei farmaci⁶. Tra gli eccipienti, uno dei più diffusi, impiegato come agente stabilizzante è il lattosio, un carboidrato non allergenico considerato sicuro nei bambini con APLV⁷. Il lattosio contenuto nei farmaci, può in rari casi, essere contaminato da proteine

Corrispondenza

Carlo Caffarelli
Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria via Gramsci, 14
43126 Parma
E-mail: carlo.caffarelli@unipr.it

del latte in grado di indurre reazioni di ipersensibilità immediata in bambini con APLV. Non di rado l'APLV viene confusa con l'intolleranza al lattosio che invece non è una reazione di tipo allergico ma una condizione clinica caratterizzata dal deficit di lattasi, un enzima presente sulla mucosa intestinale.

Le preparazioni farmaceutiche coinvolte

Ad oggi non si conosce la prevalenza delle reazioni allergiche alle proteine del latte contenute nei farmaci, che sembra molto bassa, ma in aumento.

I corticosteroidi inalatori sono disponibili in commercio come polvere secca per inalazione (DPI) o come idrofluoroalcani (HFA), usati singolarmente o in combinazione con beta 2-agonisti a lunga durata d'azione⁸. I pazienti con APLV generalmente tollerano bene l'uso di DPI contenenti lattosio⁹. Tuttavia, sono descritti casi di anafilassi dopo inalazione di fluticasone/salmeterolo o lanimavir contenenti lattosio contaminato da proteine del latte^{10,11}. Uno studio condotto da Nowak-Wegrzyn et al.¹⁰ ha evidenziato la presenza di lattosio contaminato da proteine del latte nei DPI e sottolineato la mancanza di controindicazioni o avvertenze sull'etichetta del farmaco riguardo i pazienti con APLV. Si suggerisce pertanto cautela nella somministrazione di tali farmaci in pazienti allergici alle proteine del latte. Sono descritti, inoltre, casi di reazioni allergiche in bambini con APLV insorte immediatamente dopo infusione di metilprednisolone nella formulazione contenente lattosio come eccipiente¹² che può veicolare proteine del latte¹³. In uno studio giapponese i prick test eseguiti risultavano negativi per la molecola di steroide e per il succinato, mostravano invece esito positivo esclusivamente per le formulazioni contenenti lattosio¹³. L'SDS-PAGE e l'immonoblotting confermano la presenza di proteine del latte in diversi lotti di prodotto¹⁴. Infatti l'European Medicines Agency raccomanda di non utilizzare metilprednisolone contenente lattosio in pazienti con un'APLV sospetta o confermata¹⁵. Occorre essere consapevoli che l'eventuale mancato effetto terapeutico, soprattutto nelle reazioni allergiche, della somministrazione di questa formulazione di corticosteroide, non deve condurre ad una risomministrazione del prodotto, considerando che ag-

graverebbe il quadro clinico nel caso in cui il paziente avesse avuto una reazione alle proteine del latte contenute nel lattosio usato come eccipiente.

I vaccini per tetano, difterite e pertosse (DTP) e il vaccino orale per poliomielite (OPV) raramente inducono reazioni anafilattiche e generalmente i bambini con APLV ricevono questi vaccini senza presentare problemi clinici. Sono riportati casi di ipersensibilità immediata dopo iniezione di DTP in bambini con APLV severa, accompagnata da alti livelli di IgE specifiche e, talvolta, pregresse reazioni anche solo a tracce di latte. Nei terreni di coltura dei vaccini DTP analizzati tramite ELISA sono state riscontrate caseine a basse concentrazioni (valori tra 8,1 e 18,3 ng/mL)¹⁶. Negli OPV sono state rilevate invece alfa-lattoglobuline tramite ELISA che potrebbero innescare una risposta allergica nei bambini con APLV¹⁷. Ad ogni modo, il *Vaccine Adverse Event reporting System database*¹⁶ non ha confermato questi eventi, né registrato reazioni causate dai vaccini DTP e OPV in bambini allergici al latte. Pertanto non ci sono controindicazioni all'uso di questi vaccini in pazienti con APLV. Si suggerisce però un'osservazione in ambulatorio di circa un'ora dopo la loro somministrazione nei pazienti con APLV.

Le proteine del latte potrebbero essere presenti anche nei probiotici. Un recente studio spagnolo ha analizzato 11 diversi probiotici, riscontrando proteine del latte in 10 casi¹⁸. Nonostante che le reazioni immediate siano eccezionalmente rare, è descritto il caso di un bambino con APLV che ha presentato anafilassi dopo assunzione di probiotici, somministrati in corso di gastroenterite acuta¹⁹. Successivamente è stata rilevata la presenza di beta-lattoglobuline nel probiotico²⁰. Anche il lattosio, usato per il trattamento della stipsi, può potenzialmente contenere tracce di proteine del latte in quanto derivato sintetico del lattosio. Un case report descrive insorgenza di tosse e difficoltà respiratoria dopo assunzione di sciroppo di lattosio in un bambino di 4 anni con APLV. Il challenge orale con lattosio di questo paziente risultò positivo²¹.

Conclusioni

I casi discussi evidenziano l'importanza di un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche nei pazienti allergici al latte. È fondamentale per il medico ave-

re a disposizione avvertenze e controindicazioni sul contenuto di proteine del latte non soltanto sui foglietti illustrativi ma anche sulle fonti di riepilogo di accesso rapido ai farmaci comunemente utilizzate dai professionisti nella pratica clinica quotidiana⁸. In questo modo sarà possibile prendere una decisione che tenga

conto dei rischi e dei benefici provenienti dalla somministrazione del farmaco.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

- 1 Fiocchi A, Schunemann H, Bahna SL, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy. The WAO DRACMA Guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl 21):1-125.
- 2 Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* 2010;36:5-10.
- 3 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
- 4 Caffarelli C, Dondi A, Povesi, et al. Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons. *Ital J Pediatr* 2013;39:48.
- 5 Caffarelli C, Ricò S, Rinaldi L, et al. Blood pressure monitoring in children undergoing food challenge: association with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:285-6.
- 6 Andreozzi L, Giannetti A, Cipriani F, et al. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth? *Acta Biomed* 2019;90(Suppl 3):80-90.
- 7 Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics* 2003;112:359-62.
- 8 Robles J, Motheral L. Hypersensitivity reaction after inhalation of a lactose-containing dry powder inhaler. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:206-11.
- 9 Spiegel WA, Anolik R. Lack of milk protein allergic reactions in patients using lactose containing dry powder inhalers (DPIs). *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:AB69.
- 10 Nowak-Węgrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:558-60.
- 11 Morikawa M, Kanemitsu Y, Tsukamoto H, et al. A case of anaphylaxis in the pediatric patient with milk allergy due to traces of milk protein in the lactose used as an excipient of inavir inhalation. *Alerugi* 2016;65:200-5.
- 12 Porcaro F, Paglietti MG, Diamanti A, et al. Anaphylactic shock with methylprednisolone sodium succinate in a child with short bowel syndrome and cow's milk allergy. *Ital J Pediatr* 2017;43:104.
- 13 Eda A, Sugai K, Shioya H, et al. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. *Allergol Int* 2009;58:137-9.
- 14 Savvatanos S, Giavi S, Stefanaki E, et al. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids. *Allergy* 2011;66:983-5.
- 15 European Medicines Agency (1 Aug 2017) EMA/443893/2017. CMDh confirms that methylprednisolone injections containing lactose must not be given to patients allergic to cow's milk proteins. Accessed at https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/07/WC500232679.pdf.
- 16 Slater JE, Rabin RL, Martin D. Comments on cow's milk allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:434.
- 17 Parisi CA, Smaldini PL, Gervasoni ME, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:249-54.
- 18 Martin-Munoz MF, Fortuni M, Caminoa M, et al. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:778-84.
- 19 Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, et al. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. *Allergy* 2006;61:507-8.
- 20 Lee T, Morisset M, Astier C, et al. Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:746-7.
- 21 Maiello N, Del Giudice MM, Capristo C, et al. Severe allergic reaction to lactulose in a child with milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:85.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.