



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA
Presidente Prof.ssa Valérie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**VALUTAZIONE DELL'EFFETTIVO CONSUMO DI
LATTE E DERIVATI IN SOGGETTI CHE
ABBIANO CONCLUSO UN PERCORSO DI
IMMUNOTERAPIA ORALE PER ALLERGIA
ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO**

Relatrice

Dott.ssa Alice Toniolo

Laureanda
Giorgia Longo

Anno accademico 2021-2022

SOMMARIO

INTRODUZIONE	5
1. LE ALLERGIE ALIMENTARI	7
1.1 Definizione di allergia alimentare.....	7
1.2 Eziopatogenesi delle allergie alimentari	9
1.3 L'allergia alle proteine del latte vaccino	12
1.3.1 <i>Presentazione clinica</i>	13
1.3.2 <i>Prevalenza</i>	14
1.4 Diagnosi	16
1.5 Trattamento.....	19
1.5.1 <i>Dieta di esclusione</i>	20
1.5.2 <i>Immunoterapia orale</i>	22
1.5.3 <i>OIT per il latte vaccino nell'Azienda Ospedaliera di Padova</i>	28
2. LO STUDIO	31
2.1 Introduzione.....	31
2.2 Obiettivi	32
2.3 Metodi.....	33
2.3.1 <i>Popolazione</i>	33
2.3.2 <i>Strumenti</i>	34
2.3.3 <i>Procedimento</i>	36
2.4 Risultati.....	37
2.4.1 <i>Consumo giornaliero di almeno un bicchiere di latte vaccino</i>	37
2.4.2 <i>Consumo di prodotti a base di latte di capra o pecora</i>	46
2.4.3 <i>Aderenza al modello mediterraneo</i>	48
2.5 Criticità	57
2.6 Discussione	57
2.6.1 <i>Consumo giornaliero di almeno un bicchiere di latte vaccino</i>	57
2.6.2 <i>Consumo di prodotti a base di latte di capra o pecora</i>	59
2.6.3 <i>Aderenza al modello mediterraneo</i>	59
CONCLUSIONI	61
ALLEGATI	63
BIBLIOGRAFIA	67

INTRODUZIONE

L'intenzione che ha portato alla scrittura di questa tesi è quella di stimare il numero di soggetti che, concluso con successo un percorso di immunoterapia orale (OIT) per le proteine del latte vaccino, consumi la dose terapeutica di latte prevista dal protocollo. Il quesito nasce da un'osservazione fatta nel Centro di Specializzazione Regionale per lo Studio e la Cura delle Allergie e delle Intolleranze Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova, secondo cui alcuni dei pazienti considerati a dieta libera per il latte vaccino non ne consumano la quantità giornaliera raccomandata.

L'immunoterapia orale fa parte di una serie di immunoterapie che mirano a desensibilizzare i soggetti all'allergene, e quindi a sostituire la dieta di esclusione come percorso terapeutico di scelta per il trattamento delle allergie alimentari ovviando ai potenziali rischi che questa comporta. È stato visto, infatti, che la dieta di esclusione espone i pazienti alle possibili conseguenze dell'assunzione accidentale, e sembra contribuire a carenze di tipo nutrizionale^{1,3} e dello sviluppo.^{2,3} Per mantenere sul lungo termine i vantaggi dell'OIT rispetto alla dieta di esclusione, però, è necessario un consumo regolare di latte: in caso contrario, gli unici soggetti che godranno dei risultati positivi saranno coloro che avranno raggiunto la cosiddetta tolleranza (sustained unresponsiveness). Tra gli obiettivi dell'immunoterapia orale, inoltre, c'è quello di rendere più agevole l'aderenza al modello mediterraneo, riconosciuto come valido strumento per assicurare una nutrizione completa e prevenire le malattie croniche non trasmissibili⁴.

L'obiettivo primario della tesi, quindi, sarà quello di rilevare le abitudini relative al consumo di latte vaccino nei pazienti che hanno concluso il percorso di immunoterapia orale, ed analizzarlo in base alle loro caratteristiche. In secondo luogo, si vuole valutare il consumo di latte di altri mammiferi e l'eventuale insorgenza di reazione avversa, tenendo in considerazione la parziale somiglianza tra il loro profilo proteico e quello del latte vaccino. L'intenzione è quella di verificare l'eventuale protezione dell'OIT per le proteine del latte vaccino contro le reazioni provocate da altri tipi di latte.

Obiettivo secondario, infine, è quello di indagare l'aderenza al modello mediterraneo dopo la conclusione del percorso di immunoterapia orale.

La tesi è strutturata in due capitoli.

Il primo capitolo, di carattere teorico, introduce i concetti fondamentali che riguardano le allergie alimentari, considerando più nello specifico l'allergia alle proteine del latte vaccino quando possibile. In particolare, vengono enfatizzati i trattamenti attualmente disponibili analizzandone i protocolli, i benefici e gli svantaggi, soprattutto in ambito nutrizionale.

Nel secondo capitolo viene presentato lo studio eseguito presso la UOSD Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova. L'indagine è avvenuta attraverso la somministrazione di un questionario che verte sulle abitudini dei pazienti individuati tra gli afferenti al Centro Allergie Alimentari. I partecipanti sono tutti soggetti con allergia alle proteine del latte vaccino che hanno concluso con successo un percorso di immunoterapia orale. In seguito alla descrizione degli obiettivi, dei metodi e degli strumenti, vengono illustrati e discussi i risultati dello studio.

1. LE ALLERGIE ALIMENTARI

1.1 Definizione di allergia alimentare

Poiché l'ambito delle allergie alimentari è spesso oggetto di errori e imprecisioni terminologiche, è di primaria importanza definire in modo quanto più specifico possibile i concetti che verranno trattati in questo documento.

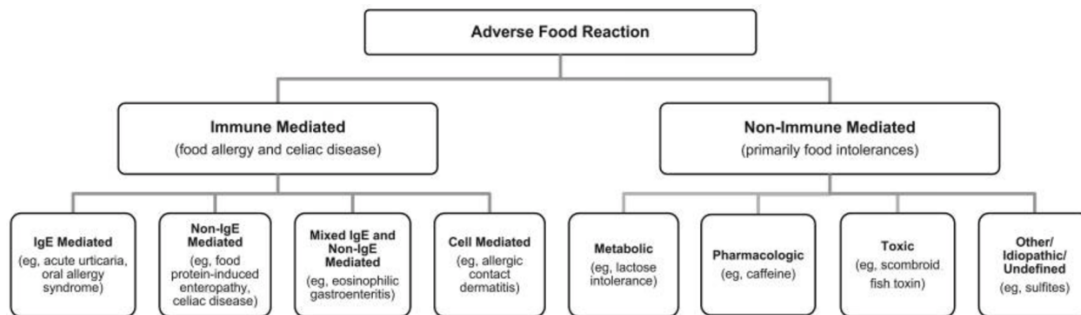
L'allergia alimentare viene definita dalle *Linee Guida per la Diagnosi e la Gestione delle Allergie Alimentari negli Stati Uniti* come “un effetto avverso che insorge a causa di una specifica e riproducibile risposta immunitaria mediata dalla classe di anticorpi IgE ad un cibo”.⁸

Per prima cosa quindi, c'è da sottolineare la sostanziale differenza tra le allergie e le intolleranze alimentari, che vengono più specificamente definite come reazioni non allergiche o ipersensibilità non immuno-mediate. Nelle intolleranze la gravità dei sintomi sembra essere legata alla quantità di cibo ingerito, contrariamente a quanto accade per le allergie, che possono invece scatenare una reazione immunologica anche attraverso piccole quantità di allergene.²⁶ Vista la grandissima eterogeneità dei meccanismi fisiopatologici che guidano le reazioni non allergiche, queste sono state suddivise in due grandi categorie, le ospite-dipendenti e le non ospite-dipendenti, entrambe comunque contraddistinte dall'assenza di un meccanismo immunologico. Purtroppo, molte di queste intolleranze rimangono ad oggi inspiegate anche alla luce dei meccanismi fisiopatologici conosciuti, motivo per cui mancano di una definizione specifica.⁹ In relazione a questo, c'è da notare che spesso le intolleranze alimentari sono secondarie ad altre patologie potenzialmente non note quali IBS, gastrite, MRGE o diverticolite.²⁶ Ne deriva che i cibi che provocano reazioni in cui non sia riconoscibile un pattern immunologico, seppur riproducibili, non possono essere definiti allergeni.

Le reazioni avverse agli alimenti, quindi, possono essere classificate in base al tipo di meccanismo scatenato (Figura 1.1.1)²⁴, e avremo dunque le risposte immunomEDIATE e le risposte non immunomEDIATE, di cui fanno parte le intolleranze alimentari. Inoltre, le risposte immunomEDIATE possono essere ulteriormente categorizzate in: IgE-mediate, ossia le allergie alimentari per definizione, caratterizzate dalla presenza di anticorpi contro l'allergene ingerito o con cui si è venuti a contatto; non IgE-mediate, nelle quali la presenza degli anticorpi non è rilevabile e la cui diagnosi si

basa sulla riproducibilità dei sintomi che seguono l'esposizione (e.g. enterocolite allergica da proteine alimentari, proctite da proteine alimentari, sindrome sistemica da nickel, celiachia); miste, come la dermatite atopica, che in età pediatrica correla con la sensibilizzazione IgE-mediata ad alimenti nel 35% dei casi; cellulo-mediate, come le gastroenteropatie eosinofile, condizioni spesso persistenti provocate potenzialmente da tutti gli alimenti in tutte le fasce di età.²⁶

Fig. 1.1.1 Classificazione delle reazioni avverse al cibo



C'è da precisare che la presenza di IgE specifiche nel sangue (sIgE) non è sufficiente a definire una allergia come IgE-mediata, la quale, pur non prescindendo da questa componente, richiede anche la presenza di segni e sintomi che seguano l'ingestione dell'allergene.⁸

Le Linee Guida per la Diagnosi e la Gestione delle Allergie Alimentari negli Stati Uniti riportano anche la definizione di allergene alimentare, considerato un componente del cibo, spesso una proteina, che viene riconosciuto dal nostro sistema immunitario e provoca di conseguenza una reazione immunologica specifica che si traduce in sintomi tipici.⁸ Più specificamente, gli allergeni sono proteine, glicoproteine o apteni coniugati a un carrier, che presentano un numero potenzialmente elevato di epitopi, cioè sequenze di aminoacidi riconosciute da uno specifico anticorpo: quindi, come riportato da Alessandri et al., non esistono le sIgE per il latte, ma le sIgE per gli epitopi delle proteine allergeniche contenute nel latte.¹⁰ Gli allergeni alimentari possono essere di due tipi:¹¹

Allergeni di classe 1: proteine idrosolubili resistenti al calore e all'azione delle proteasi, e quindi alla digestione. Fanno parte di questo gruppo le maggiori proteine allergeniche di latte, uova, pesce, crostacei e alcuni vegetali, che quindi provocano sensibilizzazione (termine che descrive la prima induzione di una risposta immunitaria da parte di un

allergene) attraverso il tratto gastrointestinale.¹⁵ Tipicamente questi allergeni sono responsabili di sintomi sistemici.²⁶

Allergeni di classe 2: proteine di origine prevalentemente vegetale, scarsamente resistenti al calore. Sono responsabili per lo più di reazioni allergiche isolate al cavo orale (sindrome orale allergica), o comunque locali e più lievi, poiché vengono degradate a livello gastrico.²⁶ Spesso i pazienti in questo caso presentano fenomeni di cross-reattività, che si configurano nel momento in cui l'anticorpo non reagisca solo contro l'allergene originale ma anche contro allergeni simili tipicamente contenuti nei pollini.⁸ Nel soggetti allergici a pollini, pertanto, l'ingestione di alimenti che contengano allergeni di classe 2 può scatenare lievi sintomi come prurito o bruciore a livello del cavo orale, che comunque, nella maggior parte dei casi, vanno incontro a risoluzione spontanea.

1.2 Eziopatogenesi delle allergie alimentari

Il meccanismo di sviluppo delle allergie alimentari rimane ad oggi non completamente chiaro alla comunità scientifica. Ciò che si sa è che l'ingestione di alimenti, e di conseguenza dei loro antigeni, provoca in tutti i casi una risposta immunitaria che, però, nel soggetto non allergico si manifesta attraverso la produzione di anticorpi IgG, che riconoscono e legano l'antigene, e di anticorpi IgA specifici, entrambi i quali hanno il compito di stabilire e mantenere la tolleranza verso antigeni ritenuti innocui. Viene definito tollerante un soggetto che non sviluppa sintomi dopo l'ingestione di un determinato allergene:⁸ le IgG e le IgA, infatti, non provocano la comparsa di segni o sintomi clinici.¹⁵

Nel soggetto allergico, al contrario, si vengono ad attivare diversi meccanismi immunologici che guidano una reazione immunitaria esagerata all'ingestione dell'allergene. Nel caso delle reazioni IgE-mediate, in soggetti predisposti, la prima esposizione all'allergene attiva le cellule T helper 2 che producono citochine le quali inducono un cambiamento nella classe delle Ig prodotte, che in parte non saranno più IgG o IgA, ma IgE. Questa è la cosiddetta prima sensibilizzazione, fenomeno tipico dell'età pediatrica. In seguito, al ripetersi del contatto con lo stesso allergene, vi sarà un aumento dell'attivazione delle cellule T helper 2, che daranno il via alla cosiddetta risposta immunitaria secondaria per cui le sIgE si legheranno a mastociti e basofili attraverso i loro recettori Fc, provocandone l'attivazione e quindi determinando il rilascio di istamina

e altri mediatori che conducono a una immediata reazione fisiologica in uno o più organi bersaglio. In seguito a questo, vi è la produzione ex novo di metaboliti lipidici dell'acido arachidonico (leucotrieni e prostaglandine) che provocano a loro volta vasodilatazione, permeabilità vascolare e l'attivazione di nervi che inducono contrazione muscolare. Inoltre, l'attivazione dei mastociti e dei basofili innesca la trascrizione di interleuchine, tra cui IL-4 e IL-13, che promuovono la sopravvivenza dei linfociti T helper 2 (pro allergenici) e sopprimono i linfociti T regolatori, che sembrano ridurre l'attivazione dei mastociti da parte delle IgE.^{15,29}

Come per altre patologie atopiche, la storia familiare, e quindi l'elemento genetico e la trasmissibilità, può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di allergie alimentari. Tra gli altri, lo studio HealthNuts, che si è posto l'obiettivo di indagare la prevalenza e i fattori di rischio nello sviluppo di allergie alimentari, ha rilevato come bambini definiti ad alto rischio, ovvero con un parente stretto che riporti almeno una allergia di qualsiasi natura, abbiano un rischio lievemente aumentato (1,4 volte) di sviluppare una allergia alimentare, mentre la presenza di due o più parenti con allergia sembra aumentare il rischio in modo addirittura più marcato (1,8 volte).¹⁶ La predisposizione genetica, nonostante sia ancora largamente sconosciuta in questo ambito, sembra essere suggerita anche da altri studi che valutano l'etnia e altri aspetti demografici dei partecipanti: un maggiore rischio di sviluppo di allergie alimentari sembra essere proprio di soggetti africani, asiatici, e di soggetti di sesso maschile in età pediatrica.¹⁷

Moltissimi studi hanno cercato di chiarire quali geni potessero essere alla base dello sviluppo della risposta allergica, ma i risultati sono tuttora discordanti o poco chiari. Ad oggi i seguenti geni sono quelli maggiormente citati nelle indagini a riguardo: i geni per HLA di classe 2 DR beta 1, DQ beta 1 e DP beta 1, il gene per il CD14, il gene per il FOXP3, il gene per il STAT6, il gene per lo SPINK5 e i geni per le IL10 e IL13.

A rendere di difficile definizione l'eventuale trasmissibilità delle allergie intervengono anche i fattori ambientali, che in collaborazione con il fattore genetico sembrano giocare un ruolo fondamentale nell'aumento della prevalenza delle allergie alimentari. Tra i più citati in letteratura¹⁹ si riportano: alcune caratteristiche della dieta, per esempio sembra che la carenza di vitamina D e di acidi grassi della serie omega 3 possa aumentare il rischio di allergie, nonostante i dati siano carenti;⁴⁴ l'eccesso di igiene: alcune popolazioni, soprattutto nei paesi più industrializzati, vengono molto meno

frequentemente a contatto con microrganismi ambientali e alimentari in età pediatrica, limitando così la capacità del proprio sistema immunitario di discriminare tra i patogeni pericolosi e quelli innocui; le tempistiche di esposizione ai cibi allergenici: ad oggi l'OMS raccomanda l'introduzione di cibi allergenici dopo le 17 settimane di vita, ma non ne supporta l'introduzione ritardata, che, contrariamente a quanto sostenuto fino agli anni '90, non sembra avere effetti protettivi rispetto allo sviluppo di allergie¹⁸; l'integrità della barriera intestinale: in fisiologia la barriera intestinale ha il compito di regolare il carico di antigeni che viene presentato alle cellule del sistema immunitario tramite la via gastrointestinale, limitando la possibilità che una proteina parzialmente o completamente non digerita possa entrare nel torrente ematico e provocare la sensibilizzazione. Alcune molecole di questo tipo riescono comunque a passare la barriera, ma attraverso la presentazione dell'antigene alle cellule dendritiche e alle IgA intestinali e alla conseguente produzione di linfociti T, il soggetto sano riesce a sviluppare tolleranza, a patto che la quantità di antigene sia contenuta.²⁰ Ne deriva che una maggiore permeabilità della barriera, presumibilmente tipica dei soggetti allergici, possa avere un ruolo nell'insorgenza di risposte IgE-mediate e nella più accentuata severità dei sintomi: la differenza nell'intensità della risposta dipende non solo dalla quantità di antigene, ma anche dal tipo di proteina, dalla sua resistenza alle proteasi e da fattori genetici individuali. In soggetti predisposti ha luogo la generazione di linfociti T helper 2 che danno il via alla produzione di IL-4 e IL-13, che, come visto in precedenza, favoriscono la produzione di IgE specifiche.^{15,19,20}

A fare chiarezza nell'interazione tra fattori genetici e ambientali, soprattutto nel periodo dello sviluppo, sembra essere l'epigenetica, la scienza che studia i cambiamenti nell'espressione genica ereditati o sviluppati durante il corso della vita attraverso esposizioni ambientali come le infezioni, l'inquinamento atmosferico o addirittura gli eventi stocastici. Tali modificazioni, nonostante siano indipendenti dai cambiamenti nella sequenza del DNA, sembrano essere altrettanto importanti nella modulazione del rischio patologico. Nello specifico, la metilazione e le variazioni della cromatina sono i meccanismi primariamente indagati nelle allergie alimentari, con effetti che sembrano modificare la risposta delle cellule T implicate nel funzionamento del sistema immunitario principalmente nella prima età pediatrica.²¹ Uno studio condotto da Martino et al. ha indagato le differenze nella metilazione del DNA di bambini con allergia

alimentare rispetto a bambini sani, e ha notato come queste dissomiglianze possano suggerire una risposta sub-ottimale dei linfociti T tale per cui possa essere instaurata una condizione favorevole allo sviluppo di allergie.²²

1.3 L'allergia alle proteine del latte vaccino

La World Allergy Organization (WAO), responsabile della stesura delle Linee Guida DRACMA (Food Allergy Special Committee's Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), definisce l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) come una reazione avversa di matrice immunologica specifica di cui sono più spesso responsabili le proteine del siero, come la beta-lattoglobulina, che rappresentano circa il 20% delle proteine totali presenti nel latte. Seppur in una percentuale di casi inferiore, comunque, anche le caseine, ovvero il rimanente 80% delle proteine totali del latte, possono provocare reazione allergica,^{12,23} e addirittura spesso possono essere presenti co-sensibilizzazioni, il che comporta che i soggetti allergici alle proteine del latte vaccino risultino reattivi a più di una proteina. Le caseine sono proteine resistenti al calore, mentre le proteine del siero vengono parzialmente denaturate dai trattamenti termici come la pastorizzazione.²⁶

Il meccanismo immunologico che caratterizza l'allergia alle proteine del latte vaccino la differenzia da altre reazioni che possono essere osservate dopo l'ingestione di questo alimento, come per esempio l'intolleranza al lattosio, che si manifesta a causa della carenza o dell'assenza dell'enzima lattasi a livello della superficie apicale degli enterociti, e che quindi non può essere presa in considerazione in questo contesto.

Le reazioni immunomediate all'ingestione del latte possono essere IgE-mediate (i.e. APLV, 60% dei casi circa) o non IgE-mediate (40% dei casi circa).²³ In letteratura si riporta che la reazione IgE-mediata sia la più frequente e repentina, con insorgenza dai pochi minuti alle due ore dopo l'ingestione dell'allergene, mentre la non IgE-mediata possa essere ritardata, con insorgenza dalle 48 ore a 7 giorni dopo l'ingestione dell'allergene, oppure cronica, ma in entrambi i casi mediata da cellule T (CD4 e CD8) o da eosinofili. Nonostante in entrambi questi casi i meccanismi di sviluppo non siano completamente chiari, si ritiene che la reazione non IgE-mediata sia quella meno conosciuta e descritta, sia per l'insorgenza tardiva che per i sintomi estremamente

variabili.^{13,14,23} Ad ogni modo, è necessario sottolineare che la reazione al latte vaccino può avere anche presentazione mista e mostrare sintomi acuti e/o cronici.²³

1.3.1 Presentazione clinica

Come accennato, i sintomi dell'APLV sono suddivisi, in base al tipo di reazione immunologica, in sintomi a insorgenza precoce e sintomi a insorgenza tardiva.

La risposta IgE-mediata può interessare uno o più organi, come per esempio la pelle con orticaria, eritema, prurito; il sistema respiratorio con congestione, asma, rinite, starnuti; il tratto gastrointestinale con dolore, nausea, vomito, diarrea; il sistema cardiovascolare con tachicardia, ipotensione, vertigini, svenimenti.²³ Nell'80% dei casi i sintomi sono lievi, nel 15% dei casi sono severi con possibile dispnea e stridore respiratorio, nel 9% dei casi si può verificare anafilassi, la cui prima causa in assoluto in bambini e adulti al di fuori dell'ambiente ospedaliero sono proprio le allergie alimentari^{13,26}. L'anafilassi è definita come una grave reazione allergica sistemica a rapida comparsa che può portare a morte.²⁷ L'anafilassi da allergia alimentare presenta più frequentemente sintomi respiratori e cutanei, anche se nel 20% dei casi questi ultimi non sono presenti, e nel 40% delle anafilassi da alimenti sono presenti sintomi cardiovascolari. Le tempistiche di comparsa dei sintomi da anafilassi da alimenti sono più lente rispetto a quelle provocate da farmaci, con una media di circa un'ora: tempi più lenti di comparsa generalmente significano sintomi più lievi, le reazioni fatali vengono invece descritte entro i 25-30 minuti.²⁶

La risposta non IgE-mediata, come già detto, è molto più difficile da individuare anche a causa dell'aspecificità dei sintomi, che possono colpire il tratto gastrointestinale (nausea, reflusso, vomito, malassorbimento, alterazione dell'alvo, presenza di sangue nelle feci), la pelle (dermatite atopica, orticaria, angioedema), il tratto respiratorio (tosse, dispnea), provocare coliche o avversione al cibo. I sintomi tendono ad essere cronici e a persistere nonostante i trattamenti standard. Altre presentazioni della risposta non IgE-mediata sono la proctocolite allergica, la gastroenterite eosinofila allergica, l'enteropatia transitoria, l'enteropatia proteino-disperdente e il sanguinamento rettale.¹³

1.3.2 Prevalenza

Secondo la letteratura, nelle ultime 2 o 3 decadi vi è stato un incremento della prevalenza delle allergie alimentari, che ad oggi si assesta fino al 10% della popolazione mondiale. Inoltre, è di comune accordo ritenere che le allergie alimentari sembrano riguardare sproporzionalmente le popolazioni dei paesi industrializzati ed essere più frequenti nelle fasce di età pediatrica.¹⁹

Quando si tratta di allergie alimentari, però, stimare una prevalenza precisa risulta estremamente difficile. Tra i più grandi problemi in questo ambito ci sono le diverse reazioni immunitarie, l'errata classificazione delle reazioni non immunomediate (e.g. intolleranze), l'eterogeneità delle popolazioni considerate e le allergie riferite: riguardo quest'ultimo punto, una review di Nwaru et al., a cui ha partecipato anche l'Università di Padova, ha cercato di ricostruire la prevalenza delle 8 maggiori allergie alimentari analizzando 42 lavori pubblicati tra il 2000 e il 2012. La review riporta incongruenze nel momento in cui si mettano a confronto le allergie riportate e le allergie verificate attraverso vari tipi di test diagnostici. Nel caso specifico dell'APLV, il lavoro riporta una prevalenza del 2,3% per le allergie riportate, dello 0,3% per le positività al prick test, del 4,7% per le positività alle sIgE, dello 0,6% per la positività all'Fc e dell'1,6% per la positività all'Fc o per storia di allergia. Le percentuali registrate tendono ad essere più alte nelle fasce d'età inferiori e nelle aree geografiche del Nord Europa.²⁴ Ne consegue che una diagnosi accurata sta alla base di uno studio delle prevalenze più preciso. Secondo Giannetti et al. per un'osservazione accurata si richiederebbero un prick test o l'analisi delle sIgE in pazienti che abbiano una storia di allergie: la positività di un test insieme alla positività dell'anamnesi potrebbe essere sufficiente, contrariamente alla sola positività ai test.²³ Altri autori sostengono la necessità di considerare solamente le allergie diagnosticate attraverso il test di provocazione orale, ad oggi ritenuto il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare. È vero, però, che a causa del rischio di anafilassi e della conseguente scarsa partecipazione agli studi, non vi sono in letteratura dati sufficienti.⁴⁴

La variabilità nelle prevalenze rispetto alle fasce di età è dovuta in parte alla storia naturale dell'APLV. In letteratura si riporta che l'APLV sia l'allergia alimentare più comune in età infantile, con una prevalenza che va dal 2,5 al 7%, verosimilmente anche a causa dell'allattamento per via dell'uso di formule a base di latte vaccino in bambini che non possono essere allattati al seno: è risaputo che l'immaturità del tratto

gastrointestinale e del sistema immunitario del bambino nei primi anni di vita lo rendano incapace di gestire efficacemente questo tipo di alimento¹⁸. La prevalenza riportata considera sia le reazioni IgE-mediate che le reazioni non IgE-mediate, e tiene conto anche di una certa variabilità sul piano geografico: questo fa sì che l'APLV costituisca circa un quinto di tutte le allergie relative all'età pediatrica.^{23,25} Le prime reazioni avverse si presentano tipicamente entro i due anni di vita, e ancor più entro l'anno, ma spesso l'allergia si risolve durante l'infanzia o l'adolescenza. Si stima infatti che fino all'80% dei bambini con reazioni IgE-mediate non abbia più sintomi all'età di 5 anni, mentre l'allergia non IgE-mediata si risolva tipicamente entro i due anni e mezzo.^{1,13} D'altronde è anche vero che la prognosi sembra cambiare con il passare del tempo, e che un numero crescente di soggetti non sviluppi tolleranza fino all'età adulta: i dati che riguardano la prevalenza in aumento potrebbero essere legati quindi non soltanto a una maggiore incidenza, ma anche a una minore o più lenta risoluzione spontanea dell'allergia. Savage et al.²⁵ riportano diversi studi che suggeriscono un aumento dell'età media di risoluzione spontanea dell'allergia, che oltretutto sembra dipendere dalla regione geografica: uno studio svolto negli Stati Uniti su 293 soggetti riporta che solo il 57% di essi ha sviluppato tolleranza entro i 5,3 anni, mentre un secondo studio americano riporta un dato addirittura del 21%, sottolineando come i soggetti con livelli più elevati di sIgE sviluppino tolleranza in età più avanzata;⁸ uno studio europeo condotto su 12000 soggetti riporta che il 57% dei bambini considerati ha sviluppato tolleranza dopo 1 anno dall'inizio dello studio; un lavoro pubblicato in Israele afferma che solo il 57% dei soggetti osservati non risulta più allergico alle proteine del latte vaccino entro i 5 anni di vita. Savage et al. sottolineano anche come negli studi sopra riportati sia possibile individuare alcuni limiti e incongruenze dovuti all'assenza di dati relativi ai test di provocazione e ai livelli di sIgE tali per cui è ragionevole pensare che i dati sullo sviluppo della tolleranza siano addirittura sovrastimati.²⁵

Un altro dato interessante riguarda la tolleranza alle proteine del latte vaccino sottoposte a trattamenti termici. In letteratura si riporta che il 50-75% dei bambini con APLV tolleri il latte contenuto in prodotti cotti ad alte temperature (sopra i 150°) o per lungo tempo (oltre i 30 minuti), e questo sembra vero soprattutto per bambini più grandi. Nonostante questo dato, gli altri soggetti possono rispondere all'ingestione di latte vaccino cotto con sintomi anche gravi.^{23,25}

1.4 Diagnosi

Se si considera la grande discrepanza tra la prevalenza delle allergie riportate dai pazienti, che arriva anche al 35% dei soggetti che hanno una reazione avversa al cibo, e quella delle allergie effettivamente diagnosticate secondo i criteri ad oggi validati, si può facilmente riconoscere l'importanza di una diagnosi differenziale che vada a fare chiarezza sulla reale condizione del paziente.

Secondo le già citate Linee Guida Americane, l'allergia alimentare deve essere sospettata:⁸

- In soggetti che presentino anafilassi o sintomi riconducibili ad essa entro minuti o ore dall'ingestione di cibo, soprattutto quando il soggetto è giovane o i sintomi sono comparsi dopo l'ingestione di uno specifico alimento in più di una occasione;
- In bambini o ragazzi con patologie quali dermatite atopica moderata o grave, esofagite eosinofila, enterocolite, enteropatia, proctocolite allergica.
- In adulti con diagnosi di esofagite eosinofila

Ne deriva che il primo fondamentale passo verso la diagnosi è senza dubbio l'anamnesi, strumento che mira a riconoscere e caratterizzare i sintomi, le tempistiche di insorgenza e la ripetibilità della risposta, e vuole contemporaneamente escludere quelle che possono essere cause alternative dei sintomi riportati, come per esempio allergie a farmaci, intossicazioni alimentari o altre forme di reazioni avverse al cibo. Per fare questo, attraverso l'anamnesi, il medico allergologo o il pediatra allergologo, figure imprescindibili per la diagnosi, indagano la storia familiare, la storia medica e le abitudini del paziente.^{8,19,26} In seguito all'anamnesi, è consigliato svolgere anche l'esame obiettivo, con il fine di individuare segni tipici che possano ricondurre a una allergia alimentare o quanto meno a una patologia potenzialmente correlata con essa. Inoltre, l'eventuale individuazione di tempistiche e segni tipici è utile a selezionare la strada diagnostica più adeguata al caso specifico. D'altra parte, è necessario ricordare che, sebbene l'utilizzo di entrambi questi strumenti sia incoraggiato dalla letteratura, nessuno di questi può essere considerato un esame diagnostico.^{8,26,29}

Le indagini successive all'anamnesi e all'esame obiettivo si classificano in test di primo, secondo e terzo livello, e la scelta o la sequenza di svolgimento dipendono fortemente anche da fattori quali età, profilo del paziente e natura dell'allergene.²⁶

I test di primo livello sono il prick test e il prick by prick (o prick to prick), che si differenziano per il tipo di allergene utilizzato: nel primo caso si usano estratti allergenici purificati, mentre nel secondo si usano alimenti freschi. In entrambi i casi, comunque, si tratta di test molto diffusi in vista della facile esecuzione, il basso costo e l'immediato risultato (15-20 minuti). Nonostante siano esami sicuri nella gran parte dei casi, l'esecuzione deve necessariamente avvenire in presenza di figure specializzate.^{26,27,28} I test risultano positivi nel momento in cui si verifichi un rigonfiamento della pelle (pomfo) accompagnato da prurito. Un prick test negativo è quasi sicuramente indicativo dell'assenza di allergia alimentare, tuttavia a causa della loro scarsa predittività positiva, un risultato positivo non è necessariamente traducibile in una diagnosi, in quanto è possibile che vi sia sensibilizzazione e presenza di sIgE ma che il paziente non accusi sintomi all'ingestione dell'allergene indagato.^{26,28,29} Questo può essere possibile principalmente a causa delle potenziali cross-reattività e della diversa modalità in cui le proteine vengono a contatto con l'organismo durante un prick test piuttosto che con l'epitelio intestinale dopo l'ingestione.²⁹

I test di secondo livello sono il PRIST, il RAST e le metodiche sierologiche con molecole ricombinanti. Il PRIST rileva la presenza di IgE totali nel sangue, ed è una tecnica quasi unicamente utilizzata in relazione alla ricerca delle sIgE, ossia il RAST, e questo perché non ci sono prove che singolarmente il PRIST sia utile alla diagnosi di allergia alimentare.²⁹ Il RAST, di contro, sembra essere più suggestivo di allergia quando le sIgE superano determinati cut-off: maggiori i livelli di sIgE, maggiore la probabilità che l'ingestione dell'allergene provochi sintomatologia. Ciononostante, come il precedente, anche questo test non può essere definito diagnostico poiché sottolinea unicamente la sensibilizzazione del soggetto e non necessariamente l'allergia clinica. Questa loro caratteristica, unitamente al costo, sono i principali motivi per cui gli esami sierologici sono raccomandati in primo livello solo nel momento in cui non sia possibile svolgere il prick test.^{8,26,27,29}

Al contrario, le nuove metodiche diagnostiche legate all'utilizzo delle molecole ricombinanti (CRD) sembrano poter essere usate per indicare al paziente di escludere un cibo a cui egli è risultato positivo. Questo è possibile grazie alla capacità di questo test di discriminare tra le sensibilizzazioni vere e proprie e quelle che si potrebbero definire cross-sensibilizzazioni, che rispettivamente hanno una maggiore probabilità di dare

reazioni gravi o solamente una sindrome orale allergica (SOA): l'allergia alla pesca costituisce un esempio esplicativo, poiché contiene elevati livelli sia di profilina (allergene termo e gastro sensibile che provoca SOA) che di LTP (allergene non termo e gastro sensibile che può provocare anafilassi). È utile tenere in considerazione comunque che anche questi sono test di secondo livello, e si svolgono quindi in caso si necessiti di un approfondimento diagnostico.²⁶ Un altro esempio è dato dalle molecole Ara h 2 e Ara h 8, entrambe presenti nelle arachidi, ma mentre la prima è una proteina stabile correlata con reazioni cliniche importanti, la seconda è una omologa del polline Bet v1 della betulla, e non è quindi associata a reazioni significative. Ne deriva che, sebbene una positività alle sIgE per le arachidi sia suggestiva di allergia alimentare, un CRD positivo solamente per Ara h 8 indichi generalmente tolleranza.¹

L'esame di terzo livello è il test in vivo di scatenamento orale o test di provocazione orale (TPO), considerato dalla letteratura il gold standard per la diagnosi delle allergie alimentari. Il TPO prevede la somministrazione diretta dell'allergene col fine di documentare le potenziali reazioni del soggetto con sospetta allergia alimentare.^{8,26,29} Le *Linee Guida per la Diagnosi e la Gestione delle Allergie Alimentari negli Stati Uniti*, in accordo con la gran parte della letteratura, raccomandano lo svolgimento di questa indagine esclusivamente in ambito ospedaliero, universitario o in centri specializzati che possano garantire la presenza di personale qualificato alla gestione delle allergie alimentari, in modo che la sicurezza del paziente non venga in nessun modo compromessa dall'insorgenza di sintomi gravi. In aggiunta, è fortemente raccomandato di non effettuarlo in soggetti che abbiano appena rischiato la vita a causa di una reazione a un cibo.⁸ Il test di scatenamento orale può essere condotto in singolo cieco, in doppio cieco o in doppio cieco contro placebo (DBPCFC): nel periodo precedente al test, il soggetto dovrà escludere dalla dieta l'allergene che si vuole indagare per un periodo che va dalle 2 alle 8 settimane in modo da eliminare la maggior parte dei sintomi e potenzialmente ridurre al minimo indispensabile le dosi dei farmaci. Il TPO inizia con la somministrazione di una minima dose di allergene, (i.e. inferiore a quella considerata capace di dare sintomi) e prosegue con l'aumento della dose a intervalli di tempo definiti fino a raggiungere l'equivalente di una porzione standard per l'età del paziente oppure la manifestazione di un sintomo.²⁹ Un risultato negativo indica che l'allergia alimentare può essere esclusa. Di contro, la diagnosi viene confermata nel momento in cui vi siano

sintomi oggettivi che rispecchiano la storia medica e che sono supportati dalla documentazione laboratoristica. Di tutte le allergie che vengono indagate con il test di terzo livello, solamente il 33% viene confermato con TPO.

Da ultimo, si ritiene necessario ricordare anche in questa sede che i test appena descritti rappresentano la totalità delle metodiche validate per la diagnosi delle allergie alimentari, e che nonostante vi siano svariate altre tecniche pubblicizzate come utili all'individuazione di allergie alimentari, queste siano da considerare inappropriate all'indagine diagnostica.^{1,8} Nel Position Statement su Allergie, Intolleranze Alimentari e terapia nutrizionale dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche pubblicato nel 2016 grazie alla collaborazione tra le maggiori società scientifiche (SID, ADI, AMD, ANDID, SINU, SINUPE, SIO), vengono raccolti e descritti i test da non effettuare in caso di sospetta allergia alimentare: dosaggio delle IgG4, Alcat test, test elettrici, test kinesiologico, Dria test, analisi del capello, iridologia, biorisonanza, pulse test, riflesso cardiaco auricolare.³⁰

1.5 Trattamento

Il trattamento delle allergie alimentari, pur non ancora definitivamente delineato, si distingue in quello che è l'intervento sul breve termine, che vuole gestire l'episodio acuto, e quello che è il trattamento sul lungo termine, che ha l'obiettivo di evitare l'insorgenza dei sintomi. Com'è risaputo, l'iniezione di adrenalina intramuscolo rappresenta l'intervento di prima scelta nella gestione dell'anafilassi. Esistono poi altri farmaci antistaminici che vengono somministrati per la gestione di sintomi meno gravi e localizzati.^{26,29} Ad ogni modo, l'adrenalina fa parte anche della gestione sul lungo termine del paziente: la sua prescrizione è obbligatoria per i soggetti definiti ad alto rischio di insorgenza, e, in Italia, è erogata gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale insieme a programmi di educazione indirizzati al paziente e ai suoi familiari.²⁶ Il secondo caposaldo del trattamento sul lungo termine è sicuramente la dieta di esclusione, che ad oggi è considerata il trattamento standard. D'altro canto, negli ultimi anni si stanno facendo strada altre tecniche sperimentali di immunoterapia che potrebbero cambiare il panorama del trattamento delle allergie alimentari.

1.5.1 Dieta di esclusione

Molti autori e linee guida, ad oggi, riportano che l'unica terapia validata per le allergie alimentari si basa sull'eliminazione dalla dieta dell'allergene in questione.^{8,29,37,44} Questa risulta essere ad oggi la via più sicura per la salvaguardia della salute dei soggetti allergici, nonostante in realtà non vi sia abbondanza di dati in letteratura, forse perché ritenuto buonsenso: è comunque possibile trovare un trial randomizzato e un trial non randomizzato che correlano la dieta di esclusione con una remissione dei sintomi e con una riduzione della reattività all'allergene, soprattutto nelle allergie al latte all'uovo.⁴⁴ La dieta di esclusione è considerata una terapia di tipo passivo, in quanto ha l'obiettivo di prevenire l'insorgenza dei sintomi piuttosto che quello di eliminare o modificare attivamente il meccanismo che porta alle reazioni.²⁹ Questo può far pensare a un primo grande rischio legato a questo protocollo, e cioè l'ingestione accidentale dell'allergene, che può avvenire per disattenzione o, potenzialmente, a causa di liste di ingredienti non complete.

In secondo luogo, alcuni studi suggeriscono che i soggetti allergici che ricorrono alla dieta di esclusione abbiano delle ripercussioni sulla crescita, soprattutto se si tratta di allergia alle proteine del latte vaccino: Robbins et al. riportano come i dati relativi alle curve di crescita per il peso, l'altezza e il BMI dei soggetti con APLV tra i 2 e i 17 anni che hanno partecipato allo studio siano significativamente più bassi sia rispetto a quelli del gruppo di controllo che ai percentili per età, e questo vale anche per le misurazioni riferite alle pliche tricipitali e alla % di massa grassa. È interessante notare come le stesse considerazioni non valgano per i soggetti allergici ad altri alimenti.^{1,33} Lo studio citato non è sicuramente l'unico a riportare questo tipo di dati: in un lavoro pubblicato nel 2018, Dupont et al. raccolgono i risultati di svariati studi che rinforzano questa tesi, formulata negli anni '90. Uno studio finlandese riporta una crescita più lenta in bambini sottoposti a dieta di eliminazione per almeno un anno, senza che vi fosse un recupero all'età di 5 anni; un secondo studio finlandese mostra che i bambini che evitavano il latte oppure il latte e il grano risultavano più piccoli rispetto al gruppo di controllo, anche se non significativamente; uno studio norvegese rileva che i dati relativi allo z-score per il peso e il BMI nei bambini allergici alle PLV fossero inferiori al -2.0; uno studio italiano ha considerato 80 bambini con APLV, e il 23% di questi aveva uno z-score peso per altezza inferiore a 2 contro solamente il 3% dei pazienti sani, e per gli stessi soggetti si riportano

z-score diminuiti anche per il peso per età, la lunghezza per età e la circonferenza della testa per età; uno studio brasiliano ha considerato bambini con sospetta APLV e ha rilevato che il 16,5% era sottopeso, il 27,8% soffriva di stunting e 13,9% di wasting.³⁰

Nonostante la letteratura suggerisca che il rischio nutrizionale aumenti con l'aumentare del numero di allergie, l'APLV sembra essere singolarmente la più impattante.^{30,32} Da alcuni studi è emerso che l'esclusione del latte vaccino dalla propria dieta può comportare valori di peso, altezza e BMI inferiori rispetto a quanto accade per l'esclusione di altri alimenti quali il grano.³⁰ C'è da dire che l'APLV influenza su più fronti l'apporto di nutrienti, essendo il latte un alimento potenzialmente presente in più pasti della giornata, o comunque un ingrediente tra i più diffusi in molti tipi di alimenti industriali nonché preparazioni casalinghe: ne deriva che una dieta che esclude il latte vaccino venga facilmente ridotta in termini di varietà e, potenzialmente, di quantità. Chiaramente, il passaggio a una dieta non adeguata alle esigenze del paziente è più frequente se i soggetti allergici escludono il latte vaccino in modo autonomo e senza supervisione dietistica, il che, infatti, sembra essere correlato con un decremento degli introiti soprattutto di calcio, vitamina D e zinco.^{1,32,33,34} Con la dieta di esclusione anche l'apporto di proteine può essere compromesso, e in questo senso c'è da porre particolare attenzione ai bambini in allattamento che, in assenza di latte materno, necessitano di una formula alternativa a quelle a base di proteine del latte vaccino: nei casi estremi in cui le proteine del latte sono state escluse autonomamente è stato possibile osservare quadri di malnutrizione acuta.³² Se nei pazienti adulti la crescita non è più una preoccupazione, la salute delle ossa a causa del ridotto introito di calcio lo può essere. È stato visto che i soggetti che escludono il latte a causa di una allergia che persiste fino all'età adulta possono incorrere in osteopenia e osteoporosi, soprattutto se il latte veniva escluso già dall'età pediatrica.^{1,32}

È interessante vedere come l'impatto nutrizionale non sia l'unico da considerare quando si parla di allergie alimentari. Soffrire di allergia è associato a stati di stress e ansia, e secondo un sondaggio canadese, proprio per l'ubiquità di un prodotto come il latte vaccino, l'APLV è correlata con il maggior carico emotivo, sociale, economico e di tempo, anche a causa della necessità di escludere tutte le fonti di latte qualora questa fosse la strada terapeutica scelta.⁷ Non è da dimenticare, inoltre, che la maggior parte delle persone che soffrono di APLV non riescono a tollerare nemmeno il latte di altri

mammiferi a causa dell'elevata somiglianza tra i vari profili proteici, nello specifico delle caseine. I più simili al latte vaccino sono il latte di capra e di pecora, mentre risultano meno problematici quelli di asina, cavalla e cammella. Nel caso della dieta di esclusione, quindi, anche questi alimenti dovranno essere eliminati per essere certi di non incorrere in reazioni avverse.^{26,50}

Risulta quindi chiara l'importanza di un supporto dietistico nel momento in cui si riceve una diagnosi di allergia, così da garantire al paziente la copertura di tutti i fabbisogni in termini di micro e macronutrienti attraverso l'introduzione di alimenti che possano efficacemente integrare la dieta di esclusione.

1.5.2 Immunoterapia orale

Per ovviare alle problematiche della dieta di esclusione, si stanno delineando nuovi approcci che possano costituire una terapia attiva, ossia che possano eliminare, o quantomeno limitare, il meccanismo che provoca l'insorgenza della reazione avversa. In questo senso, una delle terapie più promettenti sembra essere l'immunoterapia orale (OIT),^{29,35,36} il cui principale obiettivo è quello di indurre desensibilizzazione o, idealmente, tolleranza (sustained unresponsiveness) attraverso una progressiva e costante somministrazione di allergene, cosicché il paziente possa quantomeno evitare sintomi correlati con l'assunzione accidentale. L'idea si basa sul meccanismo immunologico che segue l'ingestione di un antigene da parte del soggetto allergico: come descritto nei paragrafi iniziali, la produzione di sIgE è accompagnata da una precedente produzione di IgG specifiche, riconosciute come potenzialmente protettive per la loro capacità di limitare, quando in grandi quantità, la formazione di complessi IgE. Sembra quindi che, con un costante consumo dello stesso allergene, vi possa essere un aumento nella produzione di sIgG tale per cui si instaura una condizione di tolleranza dove i livelli di sIgE si vanno via via riducendo, così come le probabilità di reazioni avverse.¹⁵

È di primaria importanza avere chiara la differenza che intercorre tra i termini "desensibilizzazione" e "tolleranza". Con desensibilizzazione (desensitisation) si intende uno stato del paziente tale per cui non vi è reazione avversa all'alimento durante un periodo in cui c'è una costante esposizione ad esso. In questa condizione il soggetto rimane allergico, in quanto non vi è una modificazione del meccanismo immunologico sottostante, ma solamente una minore attivazione dei basofili per la minore formazione

di complessi IgE a causa delle sIgG aumentate.³⁶ Questo è il motivo per cui, nel caso in cui ci fosse l'ingestione dell'alimento dopo un periodo di eliminazione, potrebbe insorgere una reazione avversa. La continuità dell'OIT è quindi fondamentale per mantenere i vantaggi della desensibilizzazione, che, dal canto suo, può proteggere il soggetto dalle conseguenze dell'ingestione accidentale. Di contro, se un soggetto ha raggiunto la tolleranza per un determinato allergene significa che l'assunzione non provoca reazioni avverse nemmeno se questo è stato eliminato dalla dieta per un periodo di tempo.³⁶ In questo caso il meccanismo riguarda la riprogrammazione delle cellule T regolatorie, e tipicamente persiste per un periodo che può durare mesi o anni dopo l'interruzione della terapia.³⁷

Come accennato, il razionale dell'OIT si basa su una costante e crescente somministrazione controllata di allergene. L'assunzione di proteina dello specifico alimento comincia in ambiente controllato nell'ordine dei milligrammi, e viene aumentata gradualmente ogni 30 minuti. Questo è il cosiddetto escalation day, che mira a identificare la dose che il paziente assumerà quotidianamente a domicilio durante la build-up phase, un periodo di settimane o mesi in cui la dose aumenterà ogni 15 giorni. A questa, poi, seguirà la fase di mantenimento, che può essere di qualche mese fino ad un anno, e alla fine della quale si potrà svolgere un test di scatenamento in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) per verificare l'eventuale desensibilizzazione. Se invece l'obiettivo è valutare lo sviluppo di tolleranza, sarà necessario interrompere l'assunzione giornaliera per 4-12 settimane prima di poter svolgere il test di scatenamento.^{29,36} Chiaramente la progressione viene adattata al paziente specifico, quindi l'OIT viene considerata una terapia individualizzata. Questo però va in contrasto con una parte della letteratura che sottolinea la necessità di una maggiore standardizzazione a causa sia di un potenziale rischio di reazione sistemica durante la terapia,³⁷ sia per il fatto che questa tecnica introduce nuovi concetti quali quello di "dose scatenante" e di "effetto matrice" (i.e. la capacità dell'allergene di interagire con altre proteine, grassi o carboidrati e modificare così le proprie capacità allergeniche), che portano a grandi differenze tra studi che valutano l'OIT per lo stesso cibo.³⁵ In realtà la completa standardizzazione di questa tecnica risulta immensamente problematica a causa di molte sue caratteristiche: la minima dose scatenante viene identificata attraverso lo svolgimento di un test di provocazione orale, e può essere molto diversa per soggetti diversi; è indispensabile considerare le

caratteristiche specifiche del paziente come lo possono essere i disturbi gastrointestinali, l'esercizio fisico o l'assunzione di farmaci; la divisione dei pazienti secondo il grado di rischio allergico prevede che si raggiungano dosi di mantenimento molto diverse anche per gli stessi cibi; la durata della fase di mantenimento può variare anche sensibilmente in base alla compliance del paziente e della famiglia, alle reazioni immunologiche individuali, al tipo di cibo, al grado di allergia.

L'efficacia dell'immunoterapia orale nell'indurre desensibilizzazione sembra condivisa da un buon numero di studi in letteratura, che affermano come questo sia successo nel 33-90% dei soggetti sottoposti a OIT per latte, arachidi e uova.^{35,37,38} Contrariamente, rimane ancora dubbia la capacità della terapia di indurre tolleranza, non soltanto a causa della letteratura contrastante, ma anche dei pochi studi che considerano la tolleranza come un possibile outcome o che valutano l'assenza di risposta avversa dipendente dalla risoluzione spontanea dell'allergia.³⁷ Ad ogni modo, una metanalisi ha considerato 7 trial controllati e randomizzati e 1 trial clinico controllato non randomizzato, e non ha potuto che suggerire, senza confermare definitivamente, i benefici dell'OIT in senso assoluto.³⁸ Anzi, facendo riferimento specificamente all'APLV, sembra chiaro che nella maggior parte dei casi i soggetti non riescano a raggiungere la tolleranza.⁷ Nonostante questo, come discusso sopra, anche la sola desensibilizzazione rimane uno strumento preziosissimo per evitare le conseguenze delle ingestioni accidentali.

Il raggiungimento della desensibilizzazione o della tolleranza, tuttavia, non è l'unico criterio con cui si può valutare l'efficacia dell'OIT. Come già detto, per mantenere i vantaggi della terapia sul lungo termine, è necessario proseguire con l'assunzione giornaliera della dose di mantenimento. Nonostante l'importanza di questo aspetto, i dati ad oggi presenti in letteratura relativi alla percentuale di soggetti complianti alla terapia sul lungo termine sono estremamente limitati. In un lavoro dedicato ai pazienti pediatrici, Nagendran et al. sottolineano la carenza di studi che descrivano l'aderenza all'OIT dopo il primo anno di terapia a fronte di una durata ottimale di 3-5 anni, e riportano come l'avversione al gusto del cibo che il soggetto deve ingerire quotidianamente costituisca una delle più comuni cause di abbandono della terapia: secondo la loro esperienza, infatti, molto spesso viene richiesto dai pazienti di ridurre al minimo la dose di mantenimento e la frequenza della sua assunzione per riuscire a portare avanti il protocollo con più facilità.⁴⁵ Mulé et al. hanno invece indagato l'assunzione di latte vaccino in soggetti

pediatrici e adulti che avessero raggiunto la dose di mantenimento di 200 ml in media da 2.5 anni. Su un totale di 36 pazienti, il 50% aderiva al protocollo OIT, mentre il 17% non vi aderiva completamente (assumeva latte o latticini solo 1-2 volte a settimana) e il 25% aveva completamente smesso di assumere latte e derivati. Inoltre, un terzo dei pazienti aveva sofferto di reazioni avverse, con un rischio maggiore in riferimento ai soggetti che non aderivano al protocollo. Viene comunque riconosciuta la necessità di intraprendere studi su più larga scala per ottenere risultati definitivi.⁴⁶ Dati più promettenti provengono dal lavoro di Mota et al., che riportano un'aderenza al protocollo OIT (assunzione giornaliera di 200 ml di latte) da parte di 39 pazienti su 42, cioè il 93%. D'altra parte, viene anche sottolineato che il 14% dei pazienti ha temporaneamente sospeso il protocollo durante lo studio. Dei 3 pazienti che hanno definitivamente interrotto l'assunzione di latte, 2 hanno sofferto di reazioni avverse con dosi progressivamente minori di allergene. C'è da dire che reazioni avverse sono state osservate anche in pazienti aderenti, nonostante nella maggior parte dei casi queste siano avvenute in presenza di fattori di rischio quali attività fisica e infezioni.⁴⁷ In letteratura sono presenti altri studi concernenti le arachidi, ma il campione ridotto o il follow-up a termine eccessivamente breve rendono i risultati poco significativi.^{48,49}

Un punto spesso ripreso in letteratura quando si parla dell'immunoterapia orale riguarda uno dei motivi principali per cui questa pratica rimane ad oggi sperimentale, e cioè i rischi che insorgano effetti avversi. Questi eventi sembrano essere dovuti all'aumento delle sIgE correlato con una produzione di sIgG inferiore a quella attesa.¹⁵ Per la maggior parte, comunque, è vero che le reazioni riguardano il cavo orale, la pelle e il tratto gastrointestinale, sono moderate e si auto limitano o possono facilmente essere gestite con l'uso di antistaminici; in ogni caso è importante sottolineare che, pur non essendo altrettanto comuni, le reazioni di tipo respiratorio e cardiovascolare sono una possibilità.^{37,39,41} Inoltre, le reazioni gravi comportano un tasso di abbandono della terapia che va dal 10 al 20%.⁴¹ Tra i sintomi gastrointestinali, oltre a nausea, vomito e diarrea, è stato osservato un maggiore rischio di insorgenza di esofagite eosinofila (EoE) come effetto collaterale a lungo termine della terapia.³⁶ Questa, comunque, sembra poter essere trattata attraverso la riduzione, o quantomeno la modifica, delle dosi di allergene somministrato durante il trattamento.⁴⁰ Più frequentemente le reazioni avverse si presentano nel momento in cui vi è un aumento dei dosaggi, quindi in prevalenza durante

l'escalation day:^{37,39} ne deriva che un ridimensionamento della dose target di mantenimento possa ridurre la probabilità di questi eventi;⁷ è però possibile che questi insorgano anche con dosaggi precedentemente tollerati, soprattutto se il soggetto presenta stato febbrile, mestruazioni, asma poco controllato oppure assume la dose di allergene in prossimità dell'attività fisica o a stomaco vuoto. Ma se in alcuni casi il fattore scatenante può essere facilmente evitato, in altri non è stato possibile identificare fattori di rischio evidenti.

Di conseguenza, visto quanto l'OIT sia promettente, alcuni studi hanno proposto delle tecniche per cercare di ovviare ai pericoli che possono presentarsi. Una di queste è la somministrazione di omalizumab, un anticorpo monoclonale ricombinante specifico per le IgE che si lega al loro recettore Fc, eliminando la possibilità che vi sia il legame delle IgE con i mastociti e i basofili, e di conseguenza la loro attivazione.^{29,36,37,41,42} Oltre a ridurre il rischio di reazione durante il trattamento, sembra che la somministrazione del farmaco prima dell'OIT possa permettere una più precoce desensibilizzazione in soggetti allergici alle arachidi, alle uova e al latte.^{29,42} Infatti, alcuni studi sembrano suggerire come, nell'APLV per esempio, l'omalizumab consenta un più veloce escalation day, un più breve periodo di mantenimento, una più alta dose di mantenimento, una riduzione nel numero e nella gravità degli eventi avversi, e una minore attivazione di mastociti e basofili, modificazione potenzialmente legata a tolleranza.²⁹ Un altro metodo per ridurre le reazioni avverse durante l'OIT, utilizzato anche nel Centro Allergie Alimentari di Padova, è quello di somministrare l'allergene cotto piuttosto che nativo (crudo), e questo è il caso soprattutto dell'uovo e del latte. La letteratura, infatti, stabilisce che il 70-80% dei pazienti allergici all'uovo o al latte possono consumare prodotti contenenti questi stessi alimenti in forma cotta: la spiegazione è data sia dall'effetto denaturante del calore, che ad alte temperature distrugge alcuni epitopi proteici, sia dalla comparsa della reazione di Maillard, che attraverso la glicazione delle proteine riduce la loro capacità di legare le sIgE nel sangue. Da ciò si può dedurre che, per entrambi i cibi, includere allergeni in forma cotta nel percorso di immunoterapia orale riduce il numero di reazioni avverse, e addirittura alcuni studi suggeriscono che questo protocollo possa aumentare il numero di soggetti che raggiunge la desensibilizzazione per l'allergene nativo rispetto alla semplice dieta di esclusione, ma sono necessari ulteriori studi per confermare questa ipotesi.^{7,41,43} Un promettente candidato a una più sicura OIT per APLV, invece, sembra essere l'uso di

proteine del latte parzialmente idrolizzate, che vengono tollerate dal 75% dei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino. Presumibilmente, infatti, essendo le proteine parzialmente idrolizzate meno allergeniche delle proteine intere, ma contenendo comunque parte degli antigeni originali, sono in grado di indurre quantomeno desensibilizzazione o, come osservato da Inuo et al., aumentare la soglia di tolleranza. Si riporta inoltre che questo fenomeno non si verifica con l'utilizzo delle proteine estensivamente idrolizzate.⁷

Per dovere di completezza, si riporta che altri tipi di immunoterapia oltre a quella orale vengono studiate parimenti all'OIT e differiscono da essa sulla base della via di somministrazione dell'allergene. L'immunoterapia sublinguale (SLIT) prevede che venga posizionato un estratto liquido dell'allergene sotto la lingua del paziente, che esso venga tenuto in loco per 2 minuti e conseguentemente sputato o deglutito.^{29,36,41} Nonostante il dosaggio qui utilizzato sia inferiore a quanto accade con l'OIT, il vantaggio sembra essere costituito dall'esposizione all'allergene intero attraverso la mucosa orale prima che questo venga ingerito e quindi sottoposto alla digestione gastrica. Infatti, secondo la letteratura, nella maggior parte dei casi la SLIT promuove la desensibilizzazione dopo 1 anno, anche se i dati fanno riferimento quasi esclusivamente all'allergia alle arachidi:⁴¹ per quanto riguarda l'APLV, invece, sono stati messi a confronto i risultati ottenuti con OIT e SLIT, e sembra che l'OIT sia più efficace nel desensibilizzare i soggetti, nonostante una quota di effetti avversi maggiore: alcuni autori propongono quindi un possibile pre trattamento con SLIT per poi procedere con l'OIT.⁷ Una ulteriore alternativa a OIT e SLIT potrebbe essere l'immunoterapia epicutanea (EPIT), che prevede l'esposizione cutanea a una quantità di allergene dell'ordine dei microgrammi attraverso l'uso di un cerotto chiamato Viaskin. Grazie alla permeabilità dello strato corneo, l'allergene potrà essere presentato alle cellule immunitarie senza che vi sia un assorbimento sistemico vista la mancata vascolarizzazione dello strato superiore della pelle. Anche in questo caso però, la maggior parte dei dati riguarda l'allergia alle arachidi, mentre sono scarsi i risultati relativi ad altre allergie alimentari. I dati sembrano comunque essere promettenti, in quanto si dimostra una buona desensibilizzazione con effetti collaterali limitati a rare e lievi eruzioni cutanee.^{7,36}

1.5.3 OIT per il latte vaccino nell'Azienda Ospedaliera di Padova

Essendo l'immunoterapia orale una procedura non standardizzata, alcuni dei suoi passaggi, in contesti diversi, risultano differenti. Di seguito viene riportato il protocollo dell'immunoterapia orale per l'allergia alle proteine del latte vaccino seguito al Centro Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

L'OIT comincia con un test di provocazione orale (TPO al tempo 0) in ambiente controllato per definire la dose minima di alimento tollerata dal paziente, che costituirà la base di partenza per la seguente fase del protocollo. Oltre a seguire la dieta di esclusione per l'intera durata del trattamento, per potersi sottoporre a questa prima fase del protocollo il soggetto dovrà presentarsi a digiuno da almeno 12 ore e aver sospeso la terapia antistaminica. Il TPO prevede la somministrazione di dosi crescenti di prodotti contenenti latte vaccino a intervalli di 15-20 minuti: si comincia dal prodotto con il grado di cottura maggiore, si arriva alla quantità che ne costituisce una porzione, si passa poi ad una piccola dose di prodotto con un grado di cottura inferiore, se ne aumentano progressivamente le dosi e così via. Gli alimenti che vengono utilizzati durante l'intero processo di immunoterapia sono industriali, privi di contaminazioni, e standardizzati per il contenuto proteico e il grado di cottura. La scelta di iniziare dai cosiddetti baked products dipende dalla presenza della reazione di Maillard, che attraverso la glicazione delle proteine riduce la capacità delle beta-lattoglobuline di legare le sIgE. Il TPO risulta positivo alla comparsa di almeno 1 o più sintomi maggiori (3 o più pomfi; 1 o più sedi di angioedema; broncospasmo; dispnea; stridore; disfonia; afonia; severi e persistenti sintomi addominali per 30 min o più; ipotensione secondo standard per età) oppure 2 o più sintomi minori (rush eczematoso pruriginoso; 1-2 pomfi; 1 o più starnuti, congestione o rinorrea; congiuntivite; 1 o più tra nausea, vomito o diarrea per più di 20 min; cambio di comportamento e.g. irritabilità, sonnolenza, apatia, ansietà, agitazione). Se il test risultasse negativo, ossia se il paziente dovesse tollerare tutti i suoi passaggi compresi i 10g di proteine somministrate con il latte vaccino intero pastorizzato delattosato, non sarà possibile portare avanti l'OIT.

Il protocollo prosegue con una fase di induzione, che consiste nell'assunzione giornaliera di una dose di alimento che corrisponde ad 1/3, in quota proteica, dell'ultima dose tollerata al TPO. La durata di questo passaggio è di almeno un mese, e ha l'obiettivo di instaurare tolleranza. Il paziente (o il caregiver) viene istruito sulle modalità di

assunzione, che dovrà avvenire ad almeno 2 ore di distanza dai pasti principali e dall'attività fisica, e in condizioni di benessere, cioè in assenza di febbre e/o alterazioni gastrointestinali. Un buon grado di sicurezza viene garantito attraverso la consegna del protocollo di emergenza per la gestione di eventuali reazioni, del contatto telefonico di reperibilità medica h24, e grazie alla prescrizione dell'adrenalina autoiniezzabile.

L'induzione procede poi con l'up-dosing, che comincia unicamente in assenza di sintomi. Ogni 2-3 mesi, a digiuno da almeno 3 ore e in buono stato di salute, il paziente dovrà recarsi al Centro Allergie Alimentari per una visita durante la quale, in seguito allo svolgimento dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, cominceranno le somministrazioni di alimento ad intervalli di circa 15 minuti su un periodo di 3 ore. Come per il TPO al tempo 0, gli alimenti saranno proposti progressivamente in dosi maggiori e, raggiunta la porzione di alimento o la quantità proteica, a grado di cottura inferiore: gli step possibili comprendono il biscotto, il pane al latte, la pizza, il budino. Tra tutte le fasi, l'up-dosing è quella che presenta la durata più fortemente variabile, poiché dipendente dalla dose iniziale identificata al TPO, dalla condizione del paziente e dall'eventuale comparsa di sintomi che possono ritardare i passaggi ai cibi successivi. Concluso il periodo di 3 ore, in seguito ad una osservazione di almeno 2 ore, solo se il paziente non presenterà sintomi si potrà procedere con l'assunzione giornaliera della nuova dose fino alla visita successiva; contrariamente, si continuerà la terapia con la dose precedente.

L'up-dosing si conclude nel momento in cui il paziente raggiunge la somministrazione di budino a cottura prolungata preparato con almeno 80ml di latte vaccino intero pastorizzato. Da questo momento inizia la fase di mantenimento, definito idealmente con un periodo di almeno 3-6 mesi in cui il soggetto assumerà quotidianamente la massima dose senza comparsa di sintomi. Qualora questa condizione dovesse verificarsi, al termine del periodo stabilito sarà svolto il TPO finale per verificare l'acquisizione della tolleranza. Le condizioni del paziente dovranno essere le medesime del TPO al tempo 0, ma in questo caso l'alimento somministrato in dosi crescenti ad intervalli di 15-20 minuti sarà latte vaccino intero pastorizzato delattosato (prodotto naïve, eventualmente addizionato in zucchero). Il test risulta negativo nel momento in cui il soggetto ingerisce una quantità di alimento corrispondente a 10g di proteine o più. Conseguentemente, egli sarà considerato a dieta libera poiché in grado di ingerire 300ml di latte vaccino senza comparsa di sintomi.

L'intera terapia prevede la collaborazione tra più figure sanitarie: il medico allergologo, che determina le buone condizioni del soggetto, le dosi e gli intervalli di somministrazione, la loro eventuale sospensione per la comparsa di sintomi e il loro trattamento; la dietista, che è incaricata della somministrazione della dose di alimento concordata e della verifica della stessa; gli infermieri, che intervengono nel caso in cui vi siano reazioni avverse.

2. LO STUDIO

2.1 Introduzione

Le allergie alimentari, con la loro varietà di sintomi e presentazione clinica, possono costituire un pericolo potenzialmente fatale. Esse, infatti, rappresentano la prima causa di anafilassi in adulti e bambini al di fuori dell'ambiente ospedaliero. Nello specifico, l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è tra le più comuni allergie alimentari, e addirittura la più frequente in età infantile:^{13,26,51} in questa fascia di età il latte vaccino è uno degli allergeni che maggiormente aumentano il rischio sia di insorgenza di anafilassi, con le uova,⁵⁴ che di morte per anafilassi, con le arachidi e i crostacei.⁵² Inoltre, se da una parte è vero che la prevalenza delle morti per anafilassi rimane intorno all'1%, dall'altra i casi di insorgenza non fatale sembrano in forte aumento, soprattutto nelle ultime 2 decenni.^{51,52,53}

Ad oggi, la terapia ritenuta più sicura, nonché quella maggiormente implementata alla diagnosi di allergia alimentare, è la dieta di esclusione. Come visto nei capitoli precedenti, però, soprattutto quando si parla di soggetti con APLV non seguiti da specialisti della nutrizione, questo approccio può provocare carenze alimentari che a lungo andare sfociano in una riduzione nella crescita, la quale, a sua volta, può instaurare addirittura uno stato di malnutrizione nei pazienti pediatrici, e di osteopenia o osteoporosi nei pazienti adulti.^{31,32,51} Ulteriore punto a sfavore della dieta di esclusione, e forse ancor più importante, è che questa non protegge dai rischi di reazione avversa in caso di assunzione accidentale dell'allergene: è stato visto che con l'aumentare dell'età vi è un progressivo incremento del rischio a causa di un sempre minore controllo sulla dieta da parte dei genitori.⁵⁴

Negli ultimi anni, i protocolli sperimentali di immunoterapia hanno avuto l'obiettivo di ovviare alle potenziali criticità della dieta di esclusione. Tra queste, la tecnica più promettente è l'immunoterapia orale (OIT), con la quale si vuole instaurare nel paziente uno stato di desensibilizzazione, cioè la capacità di ingerire una determinata quantità di allergene senza che questa provochi reazioni avverse. L'OIT è stata trovata efficace nell'indurre desensibilizzazione sia in pazienti con allergia non grave,^{35,37} che in soggetti ad alto rischio.⁵⁴ Nel caso specifico dell'APLV, quindi, il soggetto potrà beneficiare dell'ingestione di una quantità quotidiana di latte vaccino e dei suoi derivati

che, oltre a non costituire un pericolo in termini di reazione avversa, contribuirà alla copertura dei fabbisogni calorico-proteici giornalieri.

2.2 Obiettivi

Nella UOSD Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova, Centro di Specializzazione Regionale per lo Studio e la Cura delle Allergie e delle Intolleranze Alimentari, si svolge immunoterapia orale per alimenti specifici come parte del percorso di trattamento del paziente con allergie alimentari. Tra questi, ovviamente, vengono trattati anche pazienti con APLV, per i quali il protocollo prevede in primo luogo la somministrazione di prodotti da forno contenenti latte, per poi proseguire con prodotti progressivamente meno cotti, e infine potenzialmente raggiungere la desensibilizzazione al latte vaccino fresco, che dovrà poi essere necessariamente assunto ogni giorno per mantenere lo stato acquisito. L'iter di cura ha una durata variabile legata al quadro clinico del singolo paziente, e può andare dai 12 mesi ai 5-6 anni.

È stato visto, però, che alcuni dei pazienti che con successo hanno concluso questo percorso, una volta raggiunta la desensibilizzazione e considerati quindi a dieta libera, smettevano di consumare latte vaccino e derivati. Come detto nel capitolo precedente, affinché si possano mantenere i vantaggi dell'OIT, è necessario portare avanti un consumo giornaliero di latte. Partendo dal presupposto che l'OIT vuole superare i limiti imposti dalla dieta di esclusione, portare a termine questo trattamento per poi perderne gli effettivi vantaggi potrebbe minarne la superiorità terapeutica dal punto di vista della qualità di vita del paziente, il quale rimarrebbe legato all'eliminazione dell'alimento dalla dieta. Considerando anche la scarsità di dati a riguardo nella letteratura attualmente disponibile, l'obiettivo di questa tesi è quello di stimare la percentuale di soggetti che continuano a consumare latte vaccino e derivati dopo aver raggiunto la desensibilizzazione, valutando le motivazioni che portano invece la restante percentuale ad eliminarlo dalla dieta nonostante i potenziali pericoli implicati da questa scelta. Contemporaneamente, si vuole indagare l'eventuale presenza di reazioni avverse nei soggetti che hanno consumato latte di altri mammiferi o loro derivati tenendo in considerazione la somiglianza del loro profilo proteico con quello del latte vaccino.

Eliminare il latte vaccino e i suoi derivati fa sì che il soggetto debba modificare radicalmente le proprie abitudini alimentari. Pertanto, obiettivo secondario dello studio

sarà quello di valutare l'aderenza al modello mediterraneo dopo il completamento dell'immunoterapia orale attraverso l'uso dei test KIDMED e PREDIMED. L'idea è quella di determinare se la reintroduzione del latte permetta ai pazienti di avere una buona aderenza, e se questa sia in qualche modo influenzata dalla frequenza di consumo di latte vaccino e derivati. Inoltre, è interessante valutare se, dopo mesi o anni passati in dieta di esclusione, la consapevolezza alimentare necessaria in quel periodo si traduca in una maggiore aderenza.

2.3 Metodi

2.3.1 Popolazione

I partecipanti, selezionati tra gli afferenti alla UOSD Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova, sono tutti i soggetti con diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino che abbiano completato il percorso di immunoterapia orale.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi di APLV;
- Completamento di immunoterapia orale per il latte vaccino e conseguente dieta libera per il latte e i suoi derivati;
- Assenza di altre patologie che possano comportare modifiche dietetiche;
- Disponibilità alla compilazione di un questionario;
- Possesso di un indirizzo email e delle capacità utili alla compilazione di un questionario informatico.

Criteri di esclusione:

- Assenza di dieta libera per il latte vaccino e i suoi derivati;
- Compilazione incompleta del questionario.

L'età e il sesso dei pazienti non sono stati considerati come criteri di inclusione o esclusione.

Il numero iniziale di pazienti considerati per lo studio era di 68. 5 pazienti sono stati esclusi poiché non ancora in dieta libera per il latte vaccino. In totale hanno partecipato 63 pazienti, di cui 27 adulti (sono stati considerati adulti i pazienti che avessero compiuto il diciottesimo anno di età al momento dell'indagine) e 36 pediatrici. I pazienti adulti avevano un'età compresa tra i 18 e i 36 anni (età media 22,7 anni), 24 erano di sesso maschile e 3 di sesso femminile. Tra i pazienti pediatrici, 20 soggetti sono

di sesso maschile e 16 di sesso femminile, mentre l'età è compresa tra i 3 e i 17 anni (età media 11,4 anni). Complessivamente hanno partecipato allo studio 44 maschi e 19 femmine, con una età media di 16 anni.

2.3.2 Strumenti

Per lo svolgimento dello studio e per la raccolta e l'elaborazione dei dati, sono stati utilizzati i seguenti strumenti:

- Questionario cartaceo
- Questionario informatizzato (Google Moduli)
- PREDIMED test
- KIDMED test
- Office Excel
- Software statistico R 4.0.2

2.3.2.1 Questionario cartaceo e informatizzato

La raccolta dati si è basata sulla somministrazione di un questionario (allegato 1) ai pazienti o ai caregiver dei pazienti afferenti alla UOSD Allergie Alimentari che soddisfacessero i requisiti dello studio. Il questionario è stato suddiviso in 4 parti.

La prima parte richiedeva innanzitutto di indicare il sesso e la data di nascita; in questa prima sezione veniva successivamente chiesto di confermare di avere una dieta libera per latte vaccino e derivati, di indicare da quanto tempo, e se fosse mai stata effettuata una consulenza dietistica prima della compilazione del questionario.

La seconda parte chiedeva di riportare a quali altri alimenti il soggetto fosse allergico attraverso la compilazione di una tabella che comprendeva: cereali e derivati, crostacei, uova, pesce, arachidi, soia, latte, frutta a guscio, sedano, sesamo, senape, anidride solforosa e solfiti, lupini, molluschi, frutta fresca (LTP), verdura fresca (LTP), legumi, kiwi. Era possibile inserire una allergia non presente nella lista attraverso la voce "altro".

La terza parte era costituita dai test KIDMED per i pazienti pediatrici e PREDIMED per i pazienti adulti. Il soggetto o il caregiver avrebbero compilato solamente uno dei due test in base all'età anagrafica del partecipante.

Nella quarta e ultima parte del questionario veniva chiesto di rispondere ad una serie di domande che facevano riferimento al consumo di latte vaccino e dei suoi derivati. Le domande si differenziavano in base al tipo di prodotto e alla frequenza di consumo: latte, yogurt, formaggi freschi, formaggi a media stagionatura, grana o parmigiano, gelati contenenti latte, pane o biscotti contenenti latte; per ognuno di questi alimenti si chiedeva se il consumo fosse nullo, saltuario, oppure se avvenisse 1 volta alla settimana, 2-3 volte alla settimana, o tutti i giorni. Nel caso in cui il paziente non consumasse uno o più di questi cibi, si chiedeva di riportarne il motivo. Infine, l'ultima domanda di questa porzione del questionario chiedeva al paziente o al caregiver di riferire se avesse mai consumato prodotti a base di latte di capra, e se questi avessero provocato l'insorgenza di sintomi.

2.3.2.2 PREDIMED test

Il PREDIMED test (allegato 2) venne utilizzato per la prima volta nel contesto del cosiddetto PREDIMED Study, un lavoro del 2008 che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di un intervento mirato ad aumentare l'aderenza al modello mediterraneo.⁵⁵ La realizzazione di questo strumento si basa sul questionario composto da 9 item delineato quattro anni prima da Martínez-González et al., che a loro volta avevano voluto snellire un modulo a 136 item precedentemente validato per le valutazioni dietetiche qualitative, così da rendere l'indagine molto più facile e veloce.⁵⁶

Il PREDIMED test contiene 14 domande a cui si chiede semplicemente di rispondere con un sì o un no. Per ogni risposta positiva si ottiene un punto, e il risultato finale classifica l'aderenza al modello mediterraneo in tre categorie: bassa (punteggio ≤ 5), media (punteggio da 6 a 9) o alta (punteggio ≥ 10). Nello specifico, il questionario indaga il consumo giornaliero di olio, verdura, frutta, carne rossa, burro, margarina o panna, dolci e bevande zuccherate, e il consumo settimanale di vino, legumi, pesce e crostacei, dolci confezionati, frutta a guscio, di carne bianca rispetto alla carne rossa o trasformata, di soffritto come base delle preparazioni.

2.3.2.3 KIDMED test

Il KIDMED test (allegato 3) è un questionario sviluppato da Serra-Majem et al. nel 2004. Gli autori prendono spunto da indici precedentemente usati per la popolazione adulta

(Mediterranean Adequacy Test) e anziana con l'obiettivo di indagare le abitudini alimentari dei bambini spagnoli mettendole a confronto con i principi del modello mediterraneo.⁵⁷ Da quel momento, la maggior parte degli studi che si concentrano sull'aderenza al modello mediterraneo in bambini e adolescenti usa questo questionario.⁴ Il test si compone di 16 domande a cui si dovrà rispondere sì o no. Per ogni risposta positiva, 12 degli item totali attribuiscono un punto, mentre 4 item ne sottraggono uno in quanto hanno in oggetto abitudini che secondo gli autori minano l'aderenza al modello mediterraneo. Si potrà ottenere quindi un punteggio massimo di 12. Il KIDMED definisce tre classi di aderenza: alta (punteggio >8), media (punteggio tra 4 e 7) e bassa (punteggio <4)⁵⁷.

Nel test si indagano i consumi giornalieri di frutta, verdura, pesce, pasta o riso, olio di oliva, yogurt o formaggio, dolci e caramelle; i consumi settimanali di fast food, legumi, pesce e frutta a guscio; le caratteristiche della colazione: se questa viene saltata, se sono presenti cereali o pane, latticini, prodotti da forno commerciali.

2.3.3 Procedimento

2.3.3.1 Somministrazione del questionario

Inizialmente, il questionario per la raccolta dei dati era stato ideato su base cartacea, con l'intenzione di somministrarlo al paziente o al caregiver che si fosse presentato presso la UOSD Allergie Alimentari per una qualsiasi ragione. Coloro ai quali non fosse stato possibile consegnare il questionario di persona sarebbero stati contattati tramite telefono. La somministrazione di persona non ha presentato particolari problematiche, poiché il paziente o il caregiver rispondeva alle domande in modo autonomo e il personale della UOSD, che ha gentilmente partecipato a questa fase dello studio per cercare di ridurre i tempi, si limitava a raccogliere il documento. Lo stesso non si può dire della somministrazione telefonica, che avrebbe richiesto tempi eccessivi considerando che sarebbe avvenuta in orario di lavoro. Inoltre, il contributo di più persone diverse si è rivelato fallimentare in quanto alcuni dati sono risultati mancanti, forse anche a causa dei tempi stretti imposti dalle altre attività lavorative.

Questi motivi, aggiunti alle restrizioni imposte dalla pandemia, che spesso ha limitato la frequenza del Centro Allergie Alimentari in favore di visite telematiche, hanno portato al disegno di un questionario attraverso Google Moduli. Il questionario

informatizzato conteneva le stesse domande del documento cartaceo, disposte nello stesso ordine, in modo da creare la minor discrepanza possibile nella compilazione. Il modulo è stato inviato ai pazienti o ai caregiver via email, così che potesse essere completato nel momento più confacente alle loro necessità. In questo modo sono state ottenute 47 delle 63 partecipazioni allo studio.

2.3.3.2 Raccolta dati

Il periodo dedicato alla raccolta dei questionari compilati ha avuto una durata di circa 8 mesi, ossia da aprile a novembre del 2021.

2.3.3.3 Elaborazione statistica

Per l'elaborazione statistica dei dati è stato utilizzato il software statistico R 4.0.2.

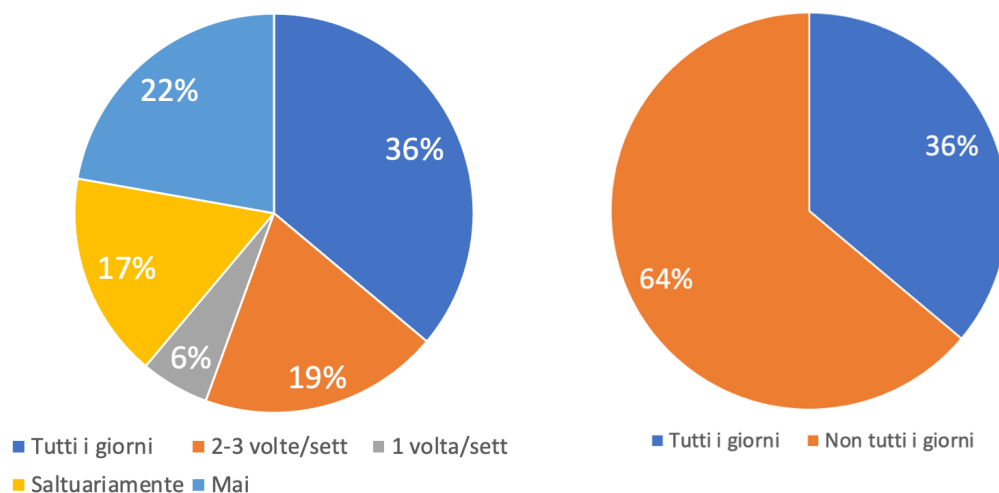
Per stabilire l'eventuale dipendenza tra variabili è stato utilizzato il test del chi-quadrato di indipendenza; per valutare l'omogeneità dei vari campioni messi a confronto sono stati usati il Wilcoxon rank-sum test e il Fisher's exact test.

2.4 Risultati

2.4.1 Consumo giornaliero di almeno un bicchiere di latte vaccino

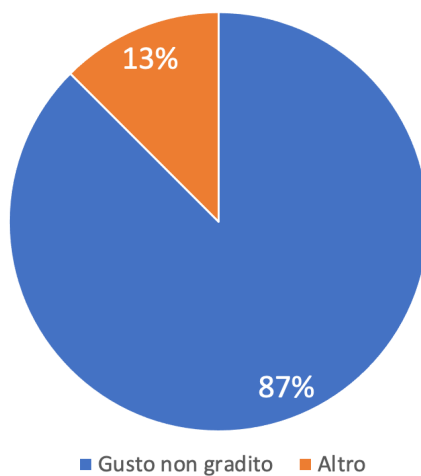
Poiché l'obiettivo primario di questa tesi è quello di stimare il consumo effettivo di latte vaccino dopo la conclusione dell'OIT, in primo luogo verranno presentati i dati relativi all'assunzione di almeno un bicchiere di latte al giorno, dose prevista dal protocollo dell'immunoterapia svolto nella UOSD dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Dalla figura 2.4.1.1 si può vedere che solamente il 36,1% dei pazienti pediatrici che hanno preso parte allo studio assume questa quantità di prodotto ogni giorno (13 su 36); il 19,4% lo assume 2 o 3 volte a settimana (7 su 36), il 5,6% 1 volta a settimana (2 su 36), il 16,7% saltuariamente (6 su 36), mentre il 22,2% non lo consuma mai (8 su 36).

Fig. 2.4.1.1 Consumo di un bicchiere di latte vaccino nei soggetti pediatrici



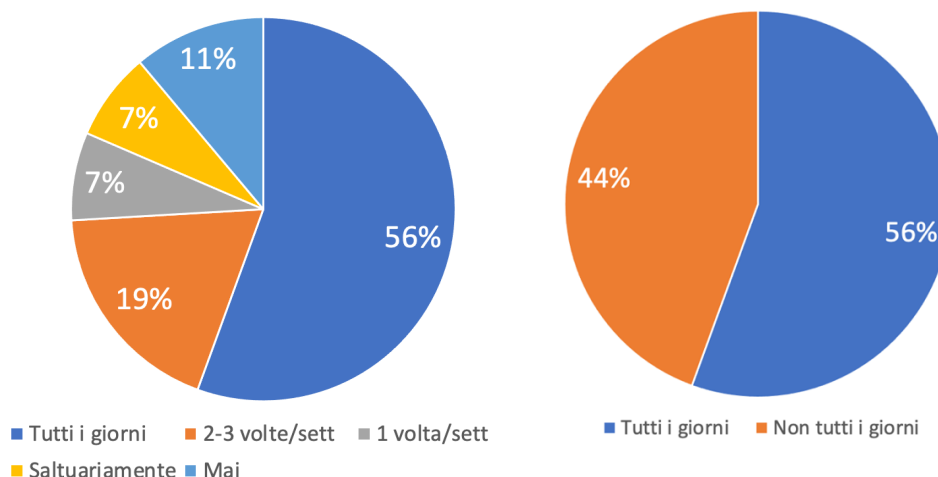
Nell'87,5% dei casi (7 pazienti su 8), questi ultimi pazienti rivelano di escludere completamente il latte a causa del gusto non gradito (Figura 2.4.1.2).

Fig. 2.4.1.2 Cause dell'esclusione del bicchiere di latte vaccino nei pazienti pediatrici



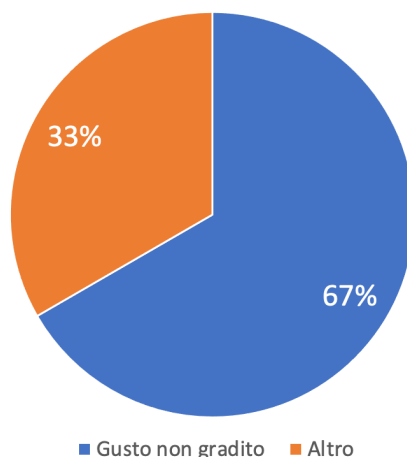
La figura 2.4.1.3 riassume invece i dati relativi ai pazienti adulti: il 55,6% consuma un bicchiere di latte tutti i giorni (15 su 27), il 18,5% lo consuma 2 o 3 volte alla settimana (5 su 27), il 7,4% una volta a settimana (2 su 27), il 7,4% saltuariamente (2 su 27) e l'11,1% non lo consuma mai (3 su 27).

Fig. 2.4.1.3 Consumo di un bicchiere di latte vaccino nei soggetti adulti



Di questi ultimi, il 66,7% (2 soggetti su 3) ha completamente escluso il bicchiere di latte a causa del gusto non gradito (Figura 2.4.1.4).

Fig. 2.4.1.4 Cause dell'esclusione del bicchiere di latte vaccino nei pazienti adulti



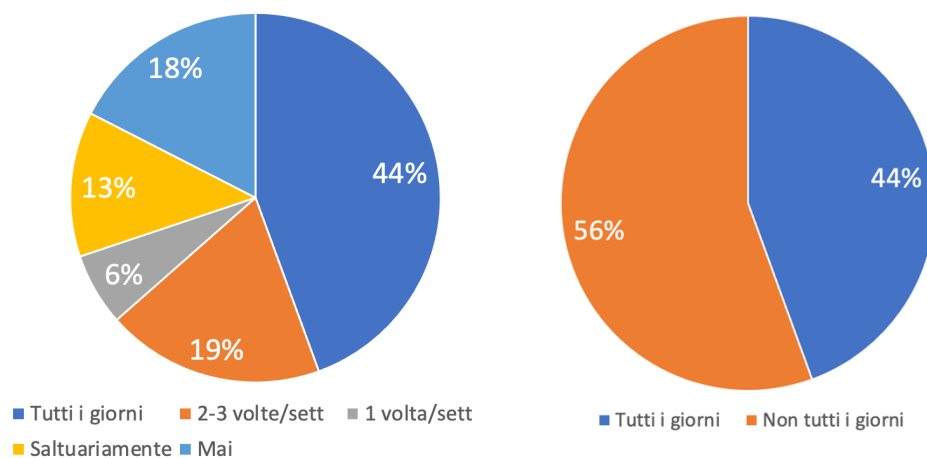
Mettendo a confronto le due sottopopolazioni, i grafici sopra riportati fanno notare un più frequente consumo giornaliero di latte da parte dei soggetti adulti. Nonostante questo dato non possa essere confermato con certezza, anche lo studio delle eventuali differenze tra pazienti adulti e pediatrici riportato in tabella 2.4.1.1 mostra una tendenza in questo senso (p-value = 0.12).

Tabella 2.4.1.1 Consumo giornaliero di latte vaccino nei pazienti adulti rispetto ai pazienti pediatrici

Caratteristica	N	Totale, N = 63	Adulti, N = 27	Pediatrici, N = 36	p- value
Consumi latte vaccino almeno 1 bicchiere	63				0.12
No		35 (56%)	12 (44%)	23 (64%)	
Sì		28 (44%)	15 (56%)	13 (36%)	

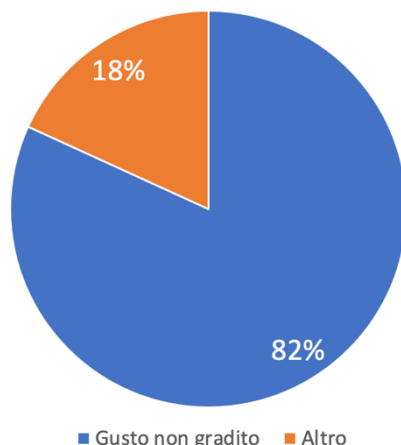
Se invece si considerano le percentuali dell'intera popolazione, i dati sono i seguenti (Figura 2.4.1.5): solo il 44,4% dei pazienti consuma almeno un bicchiere di latte vaccino ogni giorno (28 su 63), il 19% lo consuma 2 o 3 volte a settimana (12 su 63), il 6,3% 1 volta a settimana (4 su 63), il 12,7% saltuariamente (8 su 63) e il 17,5% non lo consuma mai (11 su 63).

Fig. 2.4.1.5 Consumo di un bicchiere di latte vaccino nell'intera popolazione



L'81,8% dei soggetti che non consumano mai un bicchiere di latte vaccino (9 su 11) imputa il problema al gusto non gradito (Figura 2.4.1.6).

Fig. 2.4.1.6 Cause dell'esclusione del bicchiere di latte vaccino nell'intera popolazione



Allo scopo di evidenziare potenziali differenze nel consumo di latte vaccino in base alle caratteristiche dei pazienti che hanno preso parte allo studio, sono stati analizzati tutti i dati raccolti attraverso i questionari. Di qui in avanti, la popolazione sarà considerata nella sua interezza, e non vi sarà più la suddivisione tra pazienti adulti e pediatrici.

In primo luogo si riportano nella tabella 2.4.1.2 le variabili relative ai dati anagrafici e ai dati generali: non risultano dati significativi, nonostante si possa ritenere evidente la tendenza ad un più probabile consumo giornaliero di latte in soggetti di età maggiore ($p\text{-value} = 0.12$), a sostegno dei dati assoluti secondo cui una percentuale maggiore di soggetti adulti segue le istruzioni del protocollo OIT rispetto ai pediatrici.

Tabella 2.4.1.2 Dati anagrafici e generali dei soggetti che consumano giornalmente latte vaccino rispetto ai soggetti che non lo consumano giornalmente. Per le variabili continue: mediana (1 quartile, 3 quartile).

Caratteristiche	Consumo quotidiano di almeno un bicchiere di latte vaccino			p-value
	No N = 35 (56%)	Sì N = 28 (44%)	Totale N= 63	
Tipo paziente				0.20
Adulto	12 (34%)	15 (54%)	27 (43%)	
Pediatrico	23 (66%)	13 (46%)	36 (57%)	
Età alla compilazione	14 (11, 18)	18 (12, 22)	17 (11, 20)	0.12
Sesso				0.28
F	13 (37%)	6 (21%)	19 (30%)	
M	22 (63%)	22 (79%)	44 (70%)	
Hai mai eseguito una consulenza dietistica?				0.20
NO	18 (51%)	9 (32%)	27 (43%)	
SI	17 (49%)	19 (68%)	36 (57%)	
Mesi dieta liberalizzata	42 (24, 60)	42 (14, 60)	42(21,60)	0.72

In secondo luogo, è stata valutata la presenza di eventuali ulteriori allergie (Tabella 2.4.1.3). In questo caso è risultato significativo il dato relativo all'allergia al pesce: è più probabile che vi sia un consumo di latte giornaliero in soggetti con questa caratteristica. È curiosa, inoltre, nonostante non vi sia significatività, la tendenza contraria in riferimento all'allergia ai molluschi: la totalità di questi soggetti non consuma latte vaccino tutti i giorni.

Tabella 2.4.1.3 Presenza di allergie ad altri alimenti nei soggetti che consumano giornalmente latte vaccino rispetto ai soggetti che non lo consumano giornalmente

Caratteristiche	Consumo quotidiano di almeno un bicchiere di latte vaccino			p-value
	No N = 35 (56%)	Sì N = 28 (44%)	Totale N= 63	
Allergia ai cereali e derivati				
NO	35 (100%)	28 (100%)	63 (100%)	
Allergia ai crostacei				0.28
NO	29 (83%)	26 (93%)	55 (87%)	
SI	6 (17%)	2 (7%)	8 (13%)	
Allergia alle uova				0.66
NO	26 (74%)	23 (82%)	49 (78%)	
SI	9 (26%)	5 (18%)	14 (22%)	
Allergia al pesce				0.05
NO	32 (91%)	20 (71%)	52 (83%)	
SI	3 (8.6%)	8 (29%)	11 (18%)	

Allergia alle arachidi				0.55
NO	24 (69%)	22 (79%)	46 (73%)	
SI	11 (31%)	6 (21%)	17 (27%)	
Allergia alla soia				0.44
NO	35 (100%)	27 (96%)	62 (98%)	
SI	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (2%)	
Allergia alla frutta a guscio				0.76
NO	15 (43%)	14 (50%)	29 (46%)	
SI	20 (57%)	14 (50%)	34 (54%)	
Allergia al sedano				0.44
NO	35 (100%)	27 (96%)	62 (98%)	
SI	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (2%)	
Allergia alla senape				>0.99
NO	34 (97%)	27 (96%)	61 (97%)	
SI	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3%)	
Allergia al sesamo				0.49
NO	31 (89%)	23 (82%)	54 (86%)	
SI	4 (11%)	5 (18%)	9 (14%)	
Allergia all'anidride solforosa e solfiti				
NO	35 (100%)	28 (100%)	63 (100%)	
Allergia ai lupini				>0.99
NO	34 (97%)	27 (96%)	61 (97%)	
SI	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3%)	
Allergia ai molluschi				0.12
NO	31 (89%)	28 (100%)	59 (94%)	
SI	4 (11%)	0 (0%)	4 (6%)	
Allergia alla frutta fresca LTP				>0.99
NO	33 (94%)	27 (96%)	60 (95%)	
SI	2 (5.7%)	1 (3.6%)	3 (5%)	
Allergia alla verdura fresca LTP				
NO	35 (100%)	28 (100%)	63 (100%)	
Allergia ai legumi				0.44
NO	35 (100%)	27 (96%)	62 (98%)	
SI	0 (0%)	1 (3.6%)	1 (2%)	
Allergia ai kiwi				0.70
NO	24 (69%)	17 (61%)	41 (65%)	
SI	11 (31%)	11 (39%)	22 (35%)	
Allergia ad altro specificare				0.12
NO	33 (94%)	22 (79%)	55 (87%)	
SI	2 (5.7%)	6 (21%)	8 (13%)	

In seguito, l'attenzione è stata rivolta al consumo dei derivati del latte vaccino. Dalla tabella 2.4.1.4 si possono notare due dati significativi: chi rispetta il consumo di latte giornaliero più spesso utilizza formaggi freschi pressoché regolarmente, e lo stesso concetto vale anche per coloro che consumano grana o parmigiano almeno 1 volta a settimana.

Tabella 2.4.1.4 Assunzione dei derivati del latte nei soggetti che consumano giornalmente latte vaccino rispetto ai soggetti che non lo consumano giornalmente

Caratteristiche	Consumo quotidiano di almeno un bicchiere di latte vaccino			p-value
	No N = 35 (56%)	Sì N = 28 (44%)	Totale N= 63	
Consumi yogurt da latte vaccino				0.71
Mai/saltuariamente	20 (57%)	18 (64%)	38 (60%)	
1 volta a settimana/2-3 volte a settimana	12 (34%)	9 (32%)	21 (33%)	
Tutti i giorni	3 (8.6%)	1 (3.6%)	4 (6%)	
Consumi formaggi freschi es mozzarella crescenza stracchino ricotta				0.04
Mai/saltuariamente	15 (43%)	6 (21%)	21 (33%)	
1 volta a settimana/2-3 volte a settimana	18 (51%)	22 (79%)	40 (63.5%)	
Tutti i giorni	2 (5.7%)	0 (0%)	2 (3%)	
Consumi formaggi a media stagionatura				0.32
Mai/saltuariamente	23 (66%)	14 (50%)	37 (58.7%)	
1 volta a settimana/2-3 volte a settimana	12 (34%)	14 (50%)	26 (41%)	
Consumi grana o parmigiano				0.03
Mai/saltuariamente	15 (43%)	4 (14%)	19 (30%)	
1 volta a settimana/2-3 volte a settimana	12 (34%)	11 (39%)	23 (36.5%)	
Tutti i giorni	8 (23%)	13 (46%)	21 (33%)	
Consumi gelati contenenti latte				0.46
Mai/saltuariamente	17 (49%)	10 (36%)	27 (43%)	
1 volta a settimana/2-3 volte a settimana	16 (46%)	14 (50%)	30 (48%)	
Tutti i giorni	2 (5.7%)	4 (14%)	6 (9%)	
Consumi pane o biscotti contenenti latte				0.55
Mai/saltuariamente	5 (14%)	7 (25%)	12 (19%)	
1 volta a settimana/2-3 volte a settimana	15 (43%)	10 (36%)	25 (40%)	
Tutti i giorni	15 (43%)	11 (39%)	26 (41%)	

Le tabelle 2.4.1.5 e 2.4.1.6 mettono a confronto il gruppo dei soggetti che consumano latte vaccino tutti i giorni e quello dei soggetti che non lo consumano tutti i giorni rispettivamente in base all'assaggio di prodotti a base di latte di capra o pecora e in base alla conseguente insorgenza di reazioni avverse. Le tabelle sono state riportate separatamente in quanto la prima fa riferimento all'intera popolazione che ha preso parte allo studio, mentre la seconda solamente ai soggetti che hanno assunto o assumono latte di capra o pecora. Se nel caso delle reazioni avverse al latte di capra o pecora non vi sono differenze significative, sembra invece che più spesso bevano giornalmente latte vaccino i soggetti che hanno almeno assaggiato questi prodotti.

Tabella 2.4.1.5 Assunzione di prodotti a base di latte di capra o pecora in soggetti che consumano giornalmente latte vaccino rispetto ai soggetti che non lo consumano giornalmente

Caratteristica	Consumo quotidiano di almeno un bicchiere di latte vaccino			p-value
	No N = 35 (56%)	Sì N = 28 (44%)	Totale N= 63	
Hai mai assunto prodotti a base di latte di capra o pecora?				0.05
NO	21 (60%)	9 (32%)	30 (48%)	
SI	14 (40%)	19 (68%)	33 (52%)	

Tabella 2.4.1.6 Reazione allergica da assunzione di prodotti a base di latte di capra o pecora in soggetti che consumano giornalmente latte vaccino rispetto ai soggetti che non lo consumano giornalmente

Caratteristica	Consumo quotidiano di almeno un bicchiere di latte vaccino			p-value
	No N = 14 (42%)	Sì N = 19 (58%)	Totale N= 33	
Hai mai avuto reazione al latte di capra o pecora?				0.68
SI	2 (14%)	4 (21%)	6 (18%)	
No	12 (86%)	15 (79%)	27 (82%)	

L'ultimo parametro considerato è l'aderenza alla dieta mediterranea (tabella 2.4.1.7). Lo studio dei dati, però, non trova differenze significative in riferimento ai tre possibili score.

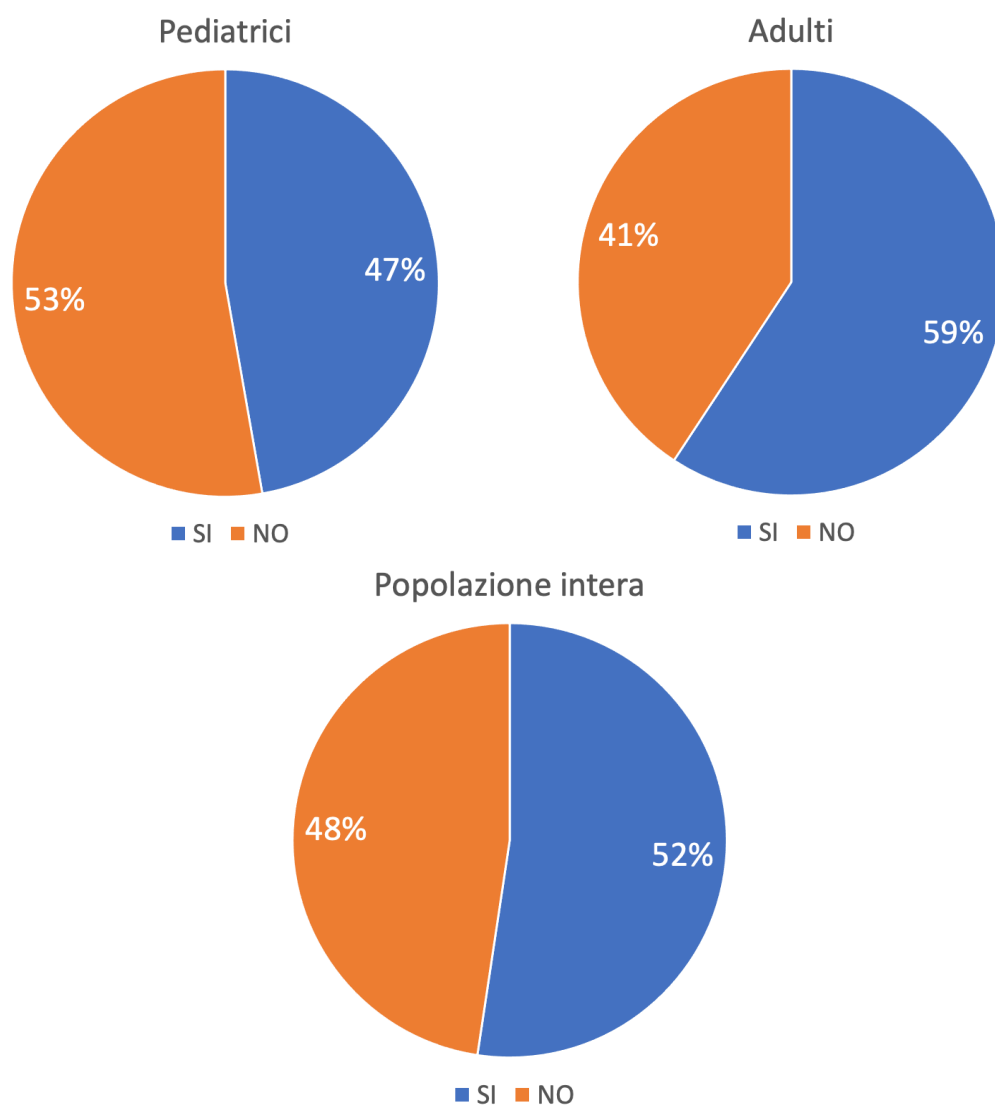
Tabella 2.4.1.7 Aderenza alla dieta mediterranea in soggetti che consumano giornalmente latte vaccino rispetto ai soggetti che non lo consumano giornalmente

Caratteristica	Consumo quotidiano di almeno un bicchiere di latte vaccino			p-value
	No N = 35 (56%)	Sì N = 28 (44%)	Overall N= 63	
Aderenza al modello mediterraneo				0.71
Alta	5 (14%)	3 (11%)	8 (13%)	
Media	21(60%)	21 (75%)	42 (67%)	
Bassa	9 (26%)	4 (14%)	13 (21%)	

2.4.2 Consumo di prodotti a base di latte di capra o pecora

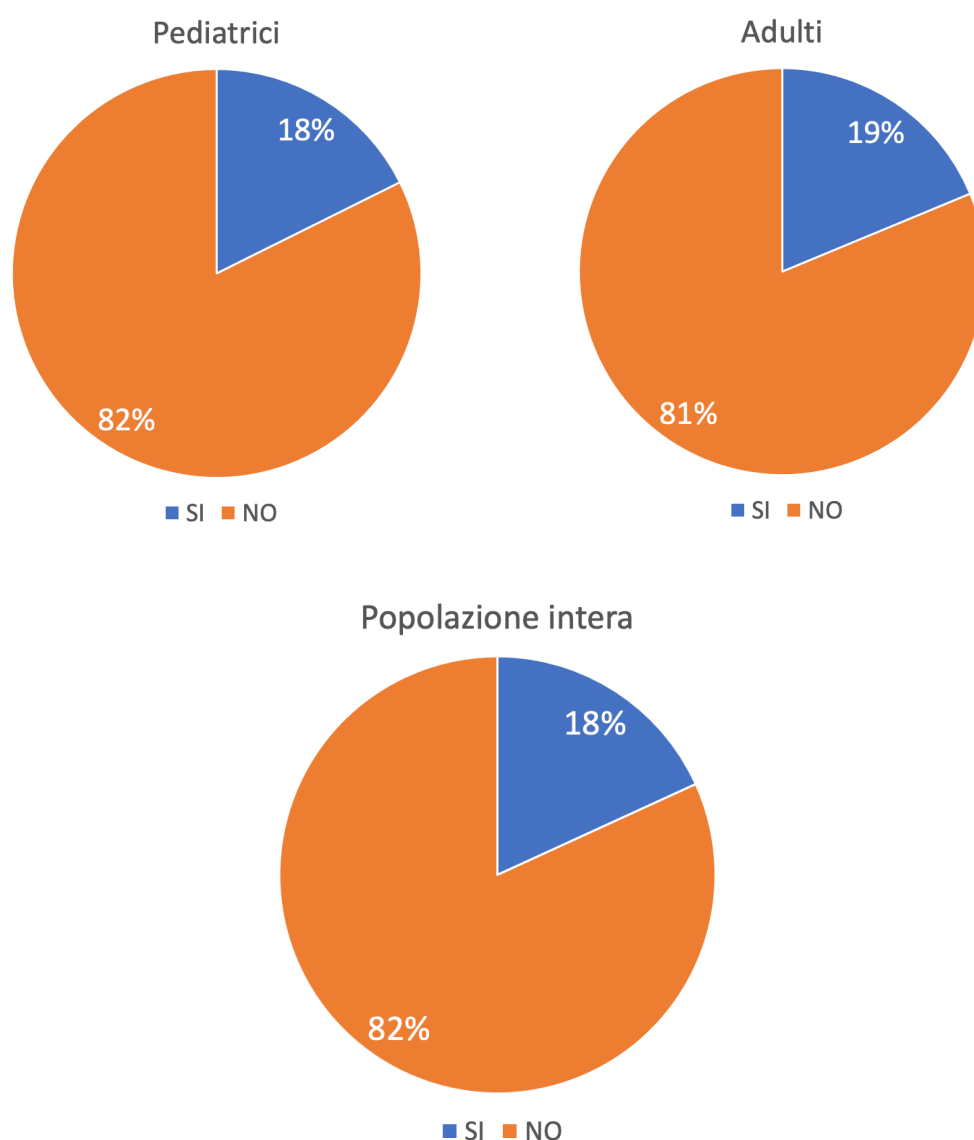
Si riportano ora i dati riferiti al consumo di latte di capra o di pecora. Come già fatto per il consumo di latte vaccino, verranno presentati prima i risultati riguardanti i pazienti pediatrici, poi quelli relativi agli adulti e infine verrà presa in considerazione l'intera popolazione. Il latte di capra o di pecora è stato consumato almeno una volta dal 47,2% dei soggetti pediatrici (17 su 36) e dal 59,3% dei soggetti adulti (16 su 27); rispetto alla totalità dei pazienti, si parla del 52%, cioè 33 soggetti su 63 (Figura 2.4.2.1).

Fig. 2.4.2.1 Pazienti che hanno consumato almeno una volta prodotti a base di latte di capra o pecora



Ciò che più preme considerare riguardo il consumo di latte di capra o pecora è però la presenza di eventuali reazioni avverse a causa della parziale dissomiglianza tra i profili proteici di questi tipi di latte e quello del latte vaccino. Come mostra la figura 2.4.8, infatti, le percentuali non sono trascurabili: i soggetti pediatrici hanno avuto reazioni avverse nel 17,6% dei casi (3 su 17), mentre i soggetti adulti nel 18,8% dei casi (3 su 16), portando le percentuali totali a quota 18,2% (6 su 33).

Fig. 2.4.2.2 Pazienti che hanno sofferto reazioni avverse in seguito all'assunzione di latte di capra o pecora



Per cercare di intuire il meccanismo responsabile della reazione avversa al latte di capra o di pecora, è stata valutata la differenza nel consumo giornaliero di latte vaccino nei

soggetti che l'hanno subito rispetto a chi non ne ha avuto esperienza (Tabella 2.4.2.1), ma i valori non sono significativi.

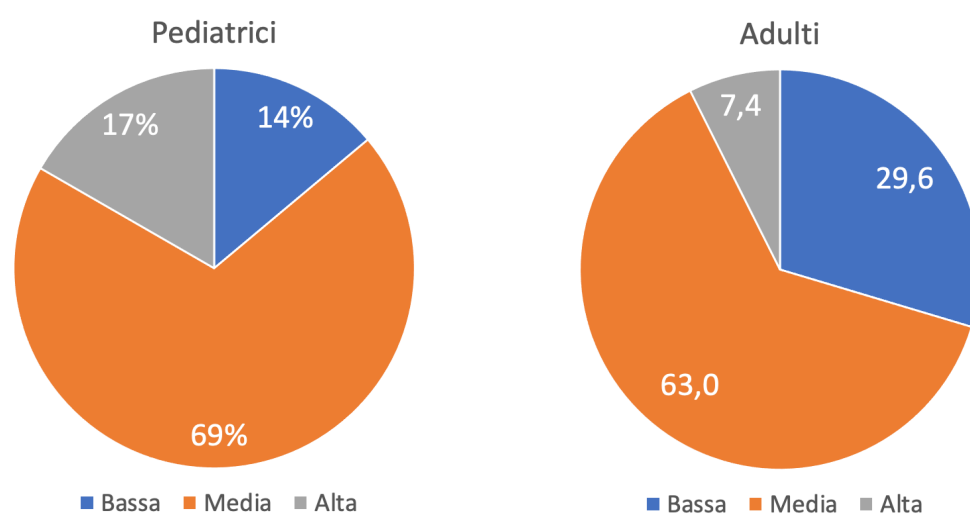
Tabella. 2.4.2.1 Consumo giornaliero di latte in soggetti con reazione avversa al latte di capra o pecora rispetto ai soggetti senza reazione avversa

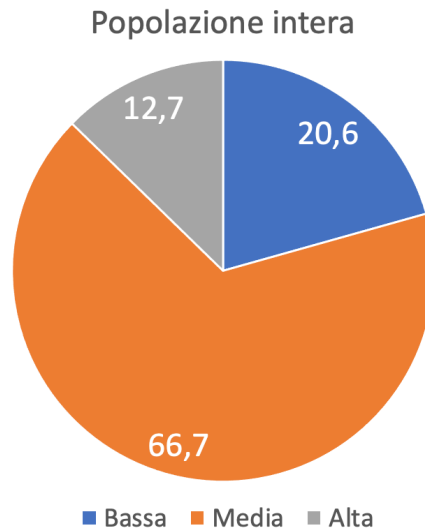
Caratteristica	Reazione avversa al consumo di prodotti a base di latte di capra o pecora			p-value
	No N = 27 (82%)	Sì N = 6 (18%)	Totale N= 33	
Consumo giornaliero di almeno un bicchiere di latte				>0.99
SI	15 (56%)	4 (67%)	19 (58%)	
NO	12 (44%)	2 (33%)	14 (42%)	

2.4.3 Aderenza al modello mediterraneo

L'analisi dei dati assoluti che riguardano l'aderenza al modello mediterraneo viene suddivisa in base all'età dei pazienti (Figura 2.4.2.1). I soggetti pediatrici risultano avere un'aderenza bassa nel 13,9% dei casi (5 su 36), media nel 69,4% dei casi (25 su 36) e alta nel 16,7% dei casi (6 su 36); contrariamente, i pazienti adulti presentano un'aderenza bassa nel 29,6% dei casi (8 su 27), media nel 63% dei casi (17 su 27) e alta nel 7,4% dei casi, (2 su 27). Considerando la popolazione nella sua interezza, quindi, i dati risultano in un'aderenza bassa nel 20,6% (13 soggetti su 63), media nel 66,7% (42 su 63) e alta nel 12,7% (8 su 63).

Fig. 2.4.3.1 Aderenza al modello mediterraneo





Anche in questo caso, i dati relativi alle altre caratteristiche dei pazienti sono stati confrontati nei tre gruppi delineati dagli score dei test Kidmed e Predimed.

La tabella 2.4.3.1 sintetizza le differenze che riguardano i dati anagrafici e le informazioni generali dei pazienti pediatrici. I dati sono interessanti poiché nonostante non vi siano correlazioni significative, sembrano esserci due tendenze importanti: la prima suggerisce che l'aderenza al modello mediterraneo si riduca all'aumentare dell'età; la seconda, ancor più indicativa, sembra suggerire che all'aumentare dei mesi trascorsi in dieta libera per il latte vaccino diminuisca l'aderenza.

Tabella 2.4.3.1 Dati anagrafici e generali dei pazienti pediatrici nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Kidmed test. Per le variabili continue: mediana (1 quartile, 3 quartile); media (deviazione standard)

Caratteristica	N	Totale, N = 36	Bassa, N = 5	Media, N = 25	Alta, N = 6	p-value
Età alla compilazione	36	11.0 (9, 14)	16.0 (12, 17)	11.0 (9, 13)	9.5 (8, 11.8)	0.12
Sesso	36					0.2
F		16 (44%)	1 (20%)	14 (56%)	1 (17%)	
M		20 (56%)	4 (80%)	11 (44%)	5 (83%)	
Consulenza dietistica	36					0.2
NO		15 (42%)	1 (20%)	13 (52%)	1 (17%)	
SI		21 (58%)	4 (80%)	12 (48%)	5 (83%)	
Mesi dieta liberalizzata	36	33 (16, 48)	60 (48, 72)	24 (12, 48)	36 (32, 45)	0.069
		36 (26)	60 (27)	30 (21)	44 (34)	

Gli stessi parametri sono stati valutati anche per i soggetti adulti (Tabella 2.4.3.2): come è possibile constatare, in questo caso per nessuna delle caratteristiche considerate si evidenziano differenze significative.

Tabella 2.4.3.2 Dati anagrafici e generali dei pazienti adulti nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Predimed test. Per le variabili continue: mediana (1 quartile, 3 quartile); media (deviazione standard)

Caratteristica	N	Totale, N = 27	Bassa, N = 8	Media, N = 17	Alta, N = 2	p-value
Età alla compilazione	27	21.0 (19, 25) 22.7 (4.9)	21.5 (19.8, 25) 22.5 (4.0)	21.0 (19, 25) 22.6 (5.5)	24.5 (22.8, 26.2) 24.5 (4.9)	0.6
Sesso	27					>0.9
F		3 (11%)	1 (12%)	2 (12%)	0 (0%)	
M		24 (89%)	7 (88%)	15 (88%)	2 (100%)	
Consulenza dietistica	27					>0.9
NO		12 (44%)	4 (50%)	7 (41%)	1 (50%)	
SI		15 (56%)	4 (50%)	10 (59%)	1 (50%)	
Mesi dieta liberalizzata	27	48 (31, 78) 54 (33)	84 (42, 102) 73 (43)	48 (36, 67) 47 (25)	33 (28, 38) 33 (13)	0.2

In seguito, anche in questo caso è stata considerata l'eventuale presenza di altre allergie alimentari. Le tabelle 2.4.2.3 e la tabella 2.4.2.4 mostrano rispettivamente che non sono state trovate differenze significative secondo questo parametro nei pazienti delle tre categorie né nel caso dei soggetti pediatrici né in quello degli adulti.

Tabella 2.4.3.3 Allergie alimentari dei pazienti pediatrici nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Kidmed test

Caratteristica	N	Totale, N = 36	Bassa, N = 5	Media, N = 25	Alta, N = 6	p-value
Allergia cereali	36					
NO		36 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	6 (100%)	
Allergia crostacei	36					>0.9
NO		29 (81%)	4 (80%)	20 (80%)	5 (83%)	
SI		7 (19%)	1 (20%)	5 (20%)	1 (17%)	
Allergia uova	36					0.13
NO		26 (72%)	2 (40%)	20 (80%)	4 (67%)	
SI		10 (28%)	3 (60%)	5 (20%)	2 (33%)	

Caratteristica	N	Totale, N = 36	Bassa, N = 5	Media, N = 25	Alta, N = 6	p-value
Allergia pesce	36					0.8
NO		30 (83%)	5 (100%)	20 (80%)	5 (83%)	
SI		6 (17%)	0 (0%)	5 (20%)	1 (17%)	
Allergia arachidi	36					0.6
NO		25 (69%)	4 (80%)	16 (64%)	5 (83%)	
SI		11 (31%)	1 (20%)	9 (36%)	1 (17%)	
Allergia soia	36					
NO		36 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	6 (100%)	
Allergia frutta guscio	36					0.6
NO		13 (36%)	2 (40%)	10 (40%)	1 (17%)	
SI		23 (64%)	3 (60%)	15 (60%)	5 (83%)	
Allergia sedano	36					>0.9
NO		35 (97%)	5 (100%)	24 (96%)	6 (100%)	
SI		1 (2.8%)	0 (0%)	1 (4.0%)	0 (0%)	
Allergia senape	36					>0.9
NO		35 (97%)	5 (100%)	24 (96%)	6 (100%)	
SI		1 (2.8%)	0 (0%)	1 (4.0%)	0 (0%)	
Allergia sesamo	36					0.8
NO		31 (86%)	4 (80%)	22 (88%)	5 (83%)	
SI		5 (14%)	1 (20%)	3 (12%)	1 (17%)	
Allergia SO2	36					
NO		36 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	6 (100%)	
Allergia lupini	36					>0.9
NO		34 (94%)	5 (100%)	23 (92%)	6 (100%)	
SI		2 (5.6%)	0 (0%)	2 (8.0%)	0 (0%)	
Allergia molluschi	36					0.6
NO		32 (89%)	4 (80%)	22 (88%)	6 (100%)	
SI		4 (11%)	1 (20%)	3 (12%)	0 (0%)	
Allergia frutta fresca	36					>0.9
NO		33 (92%)	5 (100%)	22 (88%)	6 (100%)	
SI		3 (8.3%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)	

Caratteristica	N	Totale, N = 36	Bassa, N = 5	Media, N = 25	Alta, N = 6	p-value
Allergia verdura fresca	36					
NO		36 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	6 (100%)	
Allergia legumi	36					
NO		36 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	6 (100%)	
Allergia kiwi	36					0.5
NO		21 (58%)	3 (60%)	13 (52%)	5 (83%)	
SI		15 (42%)	2 (40%)	12 (48%)	1 (17%)	
Allergia altro	36					>0.9
NO		33 (92%)	5 (100%)	22 (88%)	6 (100%)	
SI		3 (8.3%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)	

Tabella 2.4.3.4 Allergie alimentari dei pazienti adulti nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Predimed test

Caratteristica	N	Totale, N = 36	Bassa, N = 5	Media, N = 25	Alta, N = 6	p-value
Allergia cereali	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia crostacei	27					>0.9
NO		26 (96%)	8 (100%)	16 (94%)	2 (100%)	
SI		1 (3.7%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)	
Allergia uova	27					0.3
NO		23 (85%)	7 (88%)	15 (88%)	1 (50%)	
SI		4 (15%)	1 (12%)	2 (12%)	1 (50%)	
Allergia pesce	27					0.4
NO		22 (81%)	5 (62%)	15 (88%)	2 (100%)	
SI		5 (19%)	3 (38%)	2 (12%)	0 (0%)	
Allergia arachidi	27					>0.9
NO		21 (78%)	6 (75%)	13 (76%)	2 (100%)	
SI		6 (22%)	2 (25%)	4 (24%)	0 (0%)	
Allergia soia	27					>0.9
NO		26 (96%)	8 (100%)	16 (94%)	2 (100%)	
SI		1 (3.7%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)	

Caratteristica	N	Totale, N = 36	Bassa, N = 5	Media, N = 25	Alta, N = 6	p-value
Allergia latte	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia frutta guscio	27					0.8
NO		16 (59%)	4 (50%)	11 (65%)	1 (50%)	
SI		11 (41%)	4 (50%)	6 (35%)	1 (50%)	
Allergia sedano	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia senape	27					>0.9
NO		26 (96%)	8 (100%)	16 (94%)	2 (100%)	
SI		1 (3.7%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)	
Allergia sesamo	27					0.7
NO		23 (85%)	6 (75%)	15 (88%)	2 (100%)	
SI		4 (15%)	2 (25%)	2 (12%)	0 (0%)	
Allergia SO2	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia lupini	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia molluschi	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia frutta fresca	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia verdura fresca	27					
NO		27 (100%)	8 (100%)	17 (100%)	2 (100%)	
Allergia legumi	27					0.4
NO		26 (96%)	7 (88%)	17 (100%)	2 (100%)	
SI		1 (3.7%)	1 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	
Allergia kiwi	27					0.5
NO		20 (74%)	7 (88%)	11 (65%)	2 (100%)	
SI		7 (26%)	1 (12%)	6 (35%)	0 (0%)	
Allergia altro	27					>0.9
NO		22 (81%)	6 (75%)	14 (82%)	2 (100%)	
SI		5 (19%)	2 (25%)	3 (18%)	0 (0%)	

L'assenza di p-value con valore di interesse è vera anche per il consumo dei derivati del latte vaccino, come mostrato nelle tabelle 2.4.3.5 e 2.4.3.6, se non per il valore che riguarda il consumo di pane e biscotti contenenti latte nei soggetti adulti.

Tabella 2.4.3.5 Consumo dei derivati del latte vaccino dei pazienti pediatrici nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Kidmed test

Caratteristica	Totale, N = 36	Bassa, N = 5	Media, N = 25	Alta, N = 6	p-value
Consumi yogurt da latte vaccino					>0.9
Mai/Saltuariamente	22 (61%)	3 (60%)	15 (60%)	4 (67%)	
1/2-3 volte a settimana	13 (36%)	2 (40%)	9 (36%)	2 (33%)	
Tutti i giorni	1 (2.8%)	0 (0%)	1 (4.0%)	0 (0%)	
Consumi formaggi freschi					0.6
Mai/Saltuariamente	13 (36%)	3 (60%)	9 (36%)	1 (17%)	
1/2-3 volte a settimana	22 (61%)	2 (40%)	15 (60%)	5 (83%)	
Tutti i giorni	1 (2.8%)	0 (0%)	1 (4.0%)	0 (0%)	
Consumi formaggi a media stagionatura					0.2
Mai/Saltuariamente	23 (64%)	3 (60%)	18 (72%)	2 (33%)	
1/2-3 volte a settimana	13 (36%)	2 (40%)	7 (28%)	4 (67%)	
Tutti i giorni	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Consumi grana o parmigiano					0.5
Mai/Saltuariamente	11 (31%)	1 (20%)	9 (36%)	1 (17%)	
1/2-3 volte a settimana	13 (36%)	3 (60%)	9 (36%)	1 (17%)	
Tutti i giorni	12 (33%)	1 (20%)	7 (28%)	4 (67%)	
Consumi gelati contenenti latte					>0.9
Mai/Saltuariamente	14 (39%)	2 (40%)	9 (36%)	3 (50%)	
1/2-3 volte a settimana	17 (47%)	3 (60%)	12 (48%)	2 (33%)	
Tutti i giorni	5 (14%)	0 (0%)	4 (16%)	1 (17%)	
Consumi pane o biscotti contenenti latte					0.3
Mai/Saltuariamente	7 (19%)	0 (0%)	5 (20%)	2 (33%)	
1/2-3 volte a settimana	13 (36%)	3 (60%)	7 (28%)	3 (50%)	
Tutti i giorni	16 (44%)	2 (40%)	13 (52%)	1 (17%)	

Tabella 2.4.3.6 Consumo dei derivati del latte vaccino dei pazienti adulti nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Predimed test

Caratteristica	Totale, N = 27	Bassa, N = 8	Media, N = 17	Alta, N = 2	p-value
Consumi yogurt da latte vaccino					0.4
Mai/Saltuariamente	16 (59%)	4 (50%)	11 (65%)	1 (50%)	
1/2-3 volte a settimana	8 (30%)	3 (38%)	5 (29%)	0 (0%)	
Tutti i giorni	3 (11%)	1 (12%)	1 (5.9%)	1 (50%)	
Consumi formaggi freschi					>0.9
Mai/Saltuariamente	8 (30%)	2 (25%)	5 (29%)	1 (50%)	
1/2-3 volte a settimana	18 (67%)	6 (75%)	11 (65%)	1 (50%)	
Tutti i giorni	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)	
Consumi formaggi a media stagionatura					0.8
Mai/Saltuariamente	14 (52%)	5 (62%)	8 (47%)	1 (50%)	
1/2-3 volte a settimana	13 (48%)	3 (38%)	9 (53%)	1 (50%)	
Tutti i giorni	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Consumi grana o parmigiano					0.5
Mai/Saltuariamente	8 (30%)	2 (25%)	5 (29%)	1 (50%)	
1/2-3 volte a settimana	10 (37%)	2 (25%)	8 (47%)	0 (0%)	
Tutti i giorni	9 (33%)	4 (50%)	4 (24%)	1 (50%)	
Consumi gelati contenenti latte					0.5
Mai/Saltuariamente	13 (48%)	3 (38%)	8 (47%)	2 (100%)	
1/2-3 volte a settimana	13 (48%)	5 (62%)	8 (47%)	0 (0%)	
Tutti i giorni	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0 (0%)	
Consumi pane o biscotti contenenti latte					0.09
Mai/Saltuariamente	5 (19%)	0 (0%)	5 (29%)	0 (0%)	
1/2-3 volte a settimana	12 (44%)	6 (75%)	6 (35%)	0 (0%)	
Tutti i giorni	10 (37%)	2 (25%)	6 (35%)	2 (100%)	

D'altro canto, si può notare un dato significativo quando viene considerato il latte di altri mammiferi. Infatti, i soggetti pediatrici che hanno assunto almeno una volta prodotti a base di latte di capra o pecora tendono ad avere uno score più alto (Tabella 2.4.3.7), anche

se la stessa cosa non è vera per i soggetti adulti, per i quali la differenza non è significativa (Tabella 2.4.3.8).

Tabella 2.4.3.7 Consumo di latte di capra o pecora ed eventuali reazioni dei soggetti pediatrici nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Kidmed test

Caratteristica	Totale	Bassa	Media	Alta	p-value
Hai mai consumato prodotti di latte di capra o pecora					0.010
NO	19 (53%)	4 (80%)	15 (60%)	0 (0%)	
SI	17 (47%)	1 (20%)	10 (40%)	6 (100%)	
Hai avuto sintomi dopo l'assunzione					>0.9
NO	14 (82%)	1 (100%)	8 (80%)	5 (83%)	
SI	3 (18%)	0 (0%)	2 (20%)	1 (17%)	

Tabella 2.4.3.8 Consumo di latte di capra o pecora ed eventuali reazioni dei soggetti adulti nelle categorie di aderenza al modello mediterraneo secondo Predimed test

Caratteristica	Totale	Bassa	Media	Alta	p-value
Hai mai consumato prodotti di latte di capra o pecora					0.7
NO	11 (41%)	3 (38%)	8 (47%)	0 (0%)	
SI	16 (59%)	5 (62%)	9 (53%)	2 (100%)	
Hai avuto sintomi dopo l'assunzione					>0.9
NO	13 (81%)	4 (80%)	7 (78%)	2 (100%)	
SI	3 (19%)	1 (20%)	2 (22%)	0 (0%)	

Da ultimo, la tabella 2.4.3.9 considera la differenza in termini di consumo di latte giornaliero nei gruppi definiti in base all'aderenza al modello mediterraneo. In questo caso la popolazione è stata considerata nella sua interezza, in quanto la scarsa numerosità non rende possibile una analisi statistica precisa delle singole sottopopolazioni.

Tabella 2.4.3.9 Consumo giornaliero di almeno un bicchiere di latte vaccino nei gruppi definiti in base all'aderenza al modello mediterraneo

Caratteristica	Totale	Bassa	Media	Alta	p-value
Consumi almeno un bicchiere di latte vaccino al giorno					0.44
Sì	28 (44%)	4 (31%)	21 (50%)	3 (37%)	
No	35 (56%)	9 (69%)	21 (50%)	5 (63%)	

2.5 Criticità

È necessario aprire la discussione dei risultati dello studio sottolineando alcune criticità che possono aver interferito con lo sviluppo dell'indagine e con i risultati stessi, prima tra tutte la dimensione ridotta della popolazione presa in esame. Essa, infatti, ha fatto sì che i dati spesso non acquisissero una significatività che si sarebbe potuta osservare nel caso in cui il numero dei partecipanti fosse stato maggiore. L'idea è quella di suggerire una indagine futura su una popolazione più ampia, incoraggiata dalle tendenze visibili in questa tesi.

In secondo luogo si rivolge l'attenzione sulla somministrazione del questionario, svolta in parte di persona e in parte online. È possibile che la compresenza di queste due modalità abbia alterato l'uniformità dei dati raccolti: si consideri che una compilazione svolta alla fine di una visita ospedaliera può da una parte risentire della fretta del soggetto, e dall'altra beneficiare della possibilità di chiedere chiarimenti a chi di dovere in caso di dubbio, entrambi aspetti completamente assenti nel caso della compilazione online.

Da ultimo, si sottolinea la necessità dell'utilizzo dei test Kidmed e Predimed per l'analisi dell'aderenza al modello mediterraneo, ma anche come detti questionari non siano particolarmente adatti a questo studio in quanto non contengono riferimenti sufficienti al consumo di latte e derivati. Invero, il Kidmed test contiene le domande "Consumi latticini per colazione?" e "Consumi yogurt o formaggio (40g) quotidianamente", da cui non si evincono in modo accurato le frequenze, le porzioni o, in generale, le abitudini del soggetto; addirittura il Predimed test considera i latticini in una sola domanda, "Consumi meno di una porzione di burro, margarina o panna al giorno?", la quale sicuramente non è in grado di analizzare il consumo degli alimenti di interesse per questa indagine.

2.6 Discussione

2.6.1 Consumo giornaliero di almeno un bicchiere di latte vaccino

Nonostante le criticità che riguardano la popolazione, dallo studio si possono ricavare alcuni dati interessanti. In primo luogo, si riporta come risultato fondato il sospetto secondo cui un numero importante di soggetti non consumi la dose terapeutica di latte vaccino dopo la conclusione dell'immunoterapia orale. Risulta, infatti, che solamente il 44% dei partecipanti segue le indicazioni del protocollo. Inoltre, dai dati assoluti è visibile una

sostanziale differenza tra le due sottopopolazioni, suggerita anche dall'analisi statistica successiva: si riporta un p-value di 0.12 sia quando vengono messi a confronto pazienti adulti e pediatrici, che quando si considera l'età come variabile continua. È ragionevole pensare che i pazienti adulti comprendano più a fondo le ragioni che impongono il consumo costante di latte rispetto ai pazienti pediatrici. Da questo punto di vista, una consulenza dietistica indirizzata specificamente a bambini e ragazzi allergici potrebbe risultare efficace nell'aumentare l'aderenza. Un altro elemento interessante intuibile dai dati assoluti sembra rafforzare questa ipotesi, e cioè che i soggetti che consumano giornalmente latte vaccino abbiano più spesso fatto esperienza di un consulto dietistico, come a suggerire l'importanza dell'educazione alimentare anche nell'ambito dell'OIT. D'altro canto, non sembrano esserci differenze significative nel consumo del bicchiere di latte quotidiano in base al numero di mesi passati in dieta libera, nonostante questo fosse tra i parametri maggiormente sospettati all'inizio dello studio.

Le ragioni che portano a non rispettare il protocollo OIT non sembrano essere oggetto di discussione: nell'intera popolazione, il principale colpevole è il gusto non gradito. È possibile che questo sia uno dei motivi per cui i bambini più spesso faticano consumare il latte rispetto agli adulti. In quest'ottica, sarebbe interessante indagare se i risvolti psicologici legati alle allergie alimentari possano mettere in pericolo la buona riuscita dell'immunoterapia sul lungo termine attraverso il rifiuto inconscio dell'allergene in tutte le sue forme. Se si osservano i dati, infatti, risulta che chi non segue il protocollo consuma più raramente anche i derivati del latte. Nuovamente viene smentita un'ipotesi formulata prima dell'inizio dell'indagine, secondo cui potesse esistere una sorta di compensazione attraverso il maggiore consumo di latticini da parte dei pazienti che meno costantemente bevono latte vaccino. I dati raccolti, come detto, tendono invece a dimostrare il contrario: addirittura, nel caso dei formaggi freschi e del formaggio grana il p-value raggiunge il valore di significatività.

Si riporta infine il dato riguardante le differenze tra i soggetti che consumano latte vaccino giornalmente oppure no in termini di aderenza al modello mediterraneo: è interessante vedere come non vi siano differenze significative.

2.6.2 Consumo di prodotti a base di latte di capra o pecora

Lo studio dei dati relativi all'insorgenza di reazioni avverse a causa del latte di altri mammiferi mostra in realtà dati poco conclusivi, in quanto, ovviamente, andando a considerare solo i soggetti in cui si è effettivamente verificata una reazione avversa, la numerosità cala ulteriormente.

Il 47% dei soggetti pediatrici ha assunto un prodotto a base di latte di capra o pecora almeno una volta, mentre, com'era prevedibile, nei soggetti adulti la percentuale è maggiore, e raggiunge il 59%. È curioso notare, inoltre, una maggiore probabilità di consumo di questi prodotti da parte dei soggetti aderenti al protocollo OIT, forse per un maggiore senso di sicurezza dato dal proseguimento della terapia.

Ancor più interessanti sono però i numeri relativi alle reazioni avverse, poiché risulta che il 17,6% dei soggetti pediatrici e il 18,8% dei soggetti adulti ne abbiano sofferto. Inoltre, mettendo in relazione l'insorgenza di reazione avversa con il consumo di latte vaccino, non vi sono differenze significative tra chi lo consuma giornalmente e chi no. Se la popolazione fosse sufficientemente numerosa, in base a questo risultato si potrebbe dire che la differenza nel profilo proteico tra i tipi di latte faccia sì che l'immunoterapia orale per il latte vaccino non sia idonea a garantire una dieta libera anche per altri tipi di latte. È comunque necessario approfondire maggiormente questo aspetto.

2.6.3 Aderenza al modello mediterraneo

La maggior parte dei partecipanti allo studio ha una aderenza media (66,7%), ma sono più numerosi i soggetti con una aderenza bassa rispetto a quelli con aderenza alta (20,6% VS 12,7%). Secondo i dati, quindi, possiamo escludere che la precedente dieta di esclusione abbia influenzato positivamente le abitudini alimentari dei partecipanti, anzi è possibile che la libertà concessa dal completamento dell'immunoterapia orale porti i pazienti a non voler sottostare alle regole di un modello che, contrariamente alla dieta di esclusione, è solo preventivo.

Come accennato, nella sottopopolazione pediatrica sono state individuate due tendenze: la prima suggerisce una diminuzione dell'aderenza con l'aumentare dell'età: questo dato potrebbe spingere a pensare che l'aderenza sia più alta fintantoché i genitori o i caregiver esercitano un maggiore controllo sulle scelte alimentari del bambino, controllo che viene progressivamente meno con la crescita. Se poi si traduce la minore

aderenza in un aumento del consumo di cibi industrializzati, che possono facilmente contenere latte, ecco che si riconosce una potenziale causa dell'incremento del numero di reazioni per ingestione accidentale nella fascia pediatrica con l'aumentare dell'età, considerando anche l'ingente percentuale di soggetti pediatrici scarsamente protetti dalla bassa aderenza al protocollo OIT; la seconda tendenza mostra una diminuzione dell'aderenza con l'aumento dei mesi passati in dieta libera, come a suggerire che con il passare del tempo i soggetti, nonché i genitori o caregiver, prestino meno attenzione all'alimentazione in generale, forse per una maggiore sicurezza data dalla percepita risoluzione dell'allergia.

Rispetto al consumo di latticini, la relazione con l'aderenza al modello mediterraneo non ha trovato riscontri significativi se non per l'aver provato prodotti a base di latte di capra o pecora nei soggetti pediatrici (p-value 0.01). Sembra che i soggetti che hanno provato almeno una volta questi prodotti abbiano un'aderenza più alta, il che può far pensare che la varietà della dieta sia correlata ad un più alto score.

L'ultima analisi, riportata in conclusione alla discussione poiché riguarda l'intera popolazione e non le due sottopopolazioni separatamente, valuta il consumo giornaliero di latte vaccino nei gruppi di aderenza al modello mediterraneo. Secondo i dati riportati, non ci sono differenze significative.

CONCLUSIONI

L'immunoterapia orale risulta essere un percorso terapeutico promettente per la gestione di alcune allergie alimentari, tra cui quella alle proteine del latte vaccino. Il protocollo prevede, dopo il suo completamento, che il paziente consumi almeno un bicchiere di latte vaccino al giorno per mantenere lo stato di desensibilizzazione acquisita grazie alla terapia.

Lo studio svolto nella UOSD Allergie Alimentari dell'Azienda Ospedaliera di Padova rivela che gran parte dei soggetti che vi hanno preso parte non rispetta il protocollo terapeutico, compromettendo i vantaggi che l'OIT ha nei confronti della dieta di esclusione. Questo dato sottolinea l'importanza dell'introduzione di ripetute visite di controllo anche dopo la conclusione dell'immunoterapia orale per verificare che il soggetto continui a garantire per sé stesso un basso rischio di reazione da ingestione accidentale. Allo stesso tempo, poiché sia nei soggetti adulti che nei pediatrici il gusto non gradito è il motivo che più spesso porta a non consumare regolarmente il latte vaccino e i suoi derivati, potrebbe essere utile migliorare i metodi di modifica del gusto sia durante la terapia che dopo la sua conclusione.

Come già sottolineato, una delle criticità più evidenti di questo studio è rappresentata dal numero ristretto di partecipanti, che non ha permesso il raggiungimento di valori di significatività nonostante alcune tendenze indicative. La speranza è quindi quella di ispirare indagini future che comprendano una popolazione abbastanza ampia da poter determinare, per esempio, se l'età e la presenza di una consulenza dietistica possano influenzare l'aderenza all'OIT sul lungo termine come suggerito nelle pagine precedenti. Ma non solo questo: considerare una popolazione più numerosa può essere utile ad individuare più precisamente le quantità e le frequenze di assunzione sufficienti al mantenimento della desensibilizzazione, così da evitare ai pazienti, soprattutto a coloro che non gradiscono il gusto del latte, di assumerne più del necessario. A questo stesso fine, si potrà cercare di rilevare la percentuale di soggetti che hanno raggiunto una effettiva tolleranza tra coloro che hanno concluso il protocollo OIT.

Lo studio rivela anche che una percentuale non trascurabile di partecipanti ha avuto una reazione allergica dopo l'ingestione di prodotti a base di latte di capra o pecora. Questo indica chiaramente che l'immunoterapia orale per le proteine del latte vaccino non è sufficiente a garantire una dieta libera anche per altri tipi di latte, ma non è possibile

affermare che sia completamente inefficace. Anche su questo argomento, quindi, ulteriori approfondimenti possono essere fatti per chiarire quanti dei soggetti con APLV siano allergici anche alle proteine del latte di altri mammiferi, e quanti, dopo il completamento dell'OIT, non subiscano reazione avversa da ingestione di latte di capra o pecora.

Per quanto riguarda invece l'aderenza al modello mediterraneo, come visto, non sono emersi dati significativi in relazione al consumo di latte vaccino. È evidente però che i partecipanti allo studio solo in piccola parte hanno raggiunto uno score alto nei test di riferimento. In questo senso, quindi, è utile riservare una maggiore attenzione dal punto di vista dietistico ai pazienti con allergia, anche nel caso in cui questa fosse pregressa. È possibile sopperire a tale mancanza, per esempio, predisponendo una consulenza dietistica all'inizio e alla fine del protocollo di OIT, cosicché il paziente possa essere seguito sia durante il periodo in cui è necessaria la dieta di esclusione che dopo, quando l'alimentazione può essere riorganizzata comprendendo l'allergene.

ALLEGATI

Allegato 1

Data compilazione _____ Paziente _____

Sesso: Maschio Femmina Data di nascita _____ (età _____)

Ha mai svolto una consulenza dietistica prima della compilazione del questionario?

Sì No

Ha una dieta libera per latte e derivati? Sì No Se sì, da quanto tempo? _____

Allergie alimentari

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Cereali e derivati | <input type="checkbox"/> Sedano | <input type="checkbox"/> Verdura fresca (LTP) |
| <input type="checkbox"/> Crostacei | <input type="checkbox"/> Senape | <input type="checkbox"/> Legumi |
| <input type="checkbox"/> Uova | <input type="checkbox"/> Sesamo | <input type="checkbox"/> Kiwi |
| <input type="checkbox"/> Pesce | <input type="checkbox"/> Anidride solforosa/solfiti | <input type="checkbox"/> Altro: _____ |
| <input type="checkbox"/> Arachidi | <input type="checkbox"/> Lupini | |
| <input type="checkbox"/> Soia | <input type="checkbox"/> Molluschi | |
| <input type="checkbox"/> Latte | <input type="checkbox"/> Frutta fresca (LTP) | |
| <input type="checkbox"/> Frutta a guscio | | |

KIDMED – Pazienti pediatrici	SÌ	NO
Prendi un frutto o un succo di frutta ogni giorno		
Consumi un secondo frutto ogni giorno		
Consumi verdura cotta o fresca ogni giorno		
Consumi verdura cotta o fresca più di una volta al giorno		
Consumi pesce regolarmente (2-3 volte a settimana)		
Frequenti fast food più di 1 volta a settimana		
Consumi legumi più di 1 volta a settimana		
Consumi pasta o riso ogni giorno (o più di 5 volte a settimana)		
Consumi cereali o pane a colazione		
Consumi frutta secca a guscio regolarmente (2-3 volte a settimana)		
Usi olio di oliva		
Salti la colazione		
Consumi latticini per colazione		
Consumi prodotti da forno commerciali a colazione		
Consumi yogurt o formaggio (40g) quotidianamente		
Consumi dolci e caramelle diverse volte al giorno		

PREDIMED – Pazienti adulti	SÌ	NO
Usi olio di oliva come principale grasso in cucina		
Consumi 4 o più cucchiaini di olio di oliva in una giornata (includere anche l'olio usato per friggere, condire insalate, nei sughi fatti in casa...)		
Consumi 2 o più porzioni di verdura (1 o più se si tratta di verdura cruda, es. insalata) al giorno (1 porzione corrisponde a 200g di verdura, considerare i contorni come mezza porzione)		
Consumi 3 o più porzioni di frutta al giorno (comprese spremute ed estratti)		
Consumi meno di 1 porzione di carne rossa hamburger o prodotti derivati (prosciutto, salsiccia...) al giorno? (1 porzione corrisponde a 100-150g)		
Consumi meno di 1 porzione di burro, margarina o panna al giorno (1 porzione corrisponde a 12g)		
Consumi meno di 1 porzione di dolci o bevande zuccherate al giorno		
Bevi più di 7 bicchieri di vino a settimana		
Consumi 3 o più porzioni di legumi alla settimana (1 porzione corrisponde a 150g)		
Consumi 3 o più porzioni di pesce o crostacei alla settimana (1 porzione corrisponde a 100-150g di pesce o a 4-5 pezzi o a 200g di crostacei)		
Consumi meno di 3 dolci confezionati o pasticcini (non fatti in casa) come torte, biscotti, crema pasticcera alla settimana		
Consumi 3 o più porzioni di frutta secca a guscio (comprese le arachidi) a settimana (1 porzione corrisponde a 30g)		
Consumi prevalentemente pollo, tacchino o coniglio al posto di vitello, maiale, hamburger o salsiccia		
Consumi 2 o più porzioni a settimana di verdure, pasta, riso o altri piatti di stagione cotti con soffritto (salsa fatta con pomodoro, cipolla, porro o aglio e cotta con olio di oliva)		

	SÌ	NO	Se no, per quale motivo?
Consumi latte vaccino (almeno 1 bicchiere)?			
Tutti i giorni			
2-3 volte a settimana			
1 volta a settimana			
Saltuariamente			
Consumi yogurt (da latte vaccino)?			
Tutti i giorni			
2-3 volte a settimana			
1 volta a settimana			
Saltuariamente			

Consumi formaggi freschi (mozzarella, crescenza, stracchino, ricotta...)?			
Tutti i giorni			
2-3 volte a settimana			
1 volta a settimana			
Saltuariamente			
Consumi formaggi a media stagionatura (fontina, asiago, caciotta...)?			
Tutti i giorni			
2-3 volte a settimana			
1 volta a settimana			
Saltuariamente			
Consumi grana o parmigiano?			
Tutti i giorni			
2-3 volte a settimana			
1 volta a settimana			
Saltuariamente			
Consumi gelati contenenti latte?			
Tutti i giorni			
2-3 volte a settimana			
1 volta a settimana			
Saltuariamente			
Consumi pane o biscotti contenenti latte?			
Tutti i giorni			
2-3 volte a settimana			
1 volta a settimana			
Saltuariamente			
Hai mai assunti prodotti a base di latte di capra o pecora?			
Hai avuto sintomi?			
Se sì, quali?			

Allegato 2

Questions	Criteria for 1 point
1. Do you use olive oil as main culinary fat?	Yes
2. How much olive oil do you consume in a given day (including oil used for frying, salads, out-of-house meals, etc.)?	≥4 tbsp
3. How many vegetable servings do you consume per day? [1 serving: 200 g (consider side dishes as half a serving)]	≥2 (≥1 portion raw or as a salad)
4. How many fruit units (including natural fruit juices) do you consume per day?	≥3
5. How many servings of red meat, hamburger or meat products (ham, sausage, etc.) do you consume per day?	<1
6. How many servings of butter, margarine, or cream do you consume per day? (1 serving: 12 g)	<1
7. How many sweetened and/or carbonated beverages do you drink per day?	< 1
8. How much wine do you drink per week?	≥7 glasses
9. How many servings of legumes do you consume per week? (1 serving: 150 g)	≥3
10. How many servings of fish or shellfish do you consume per week? (1 serving 100–150 g of fish or 4–5 units or 200 g of shellfish)	≥3
11. How many times per week do you consume commercial sweets or pastries (not homemade), such as cakes, cookies, biscuits or custard?	<3
12. How many servings of nuts (including peanuts) do you consume per week? (1 serving 30 g)	≥1
13. Do you preferentially consume chicken, turkey or rabbit meat instead of veal, pork, hamburger or sausage?	Yes
14. How many times per week do you consume vegetables, pasta, rice or other dishes seasoned with sofrito (sauce made with tomato and onion, leek or garlic and simmered with olive oil)?	≥2

Allegato 3

<i>KIDMED test</i>	<i>Scoring</i>
Takes a fruit or fruit juice every day	+1
Has a second fruit every day	+1
Has fresh or cooked vegetables regularly once a day	+1
Has fresh or cooked vegetables more than once a day	+1
Consumes fish regularly (at least 2–3/week)	+1
Goes >1/ week to a fast food restaurant (hamburger)	-1
Likes pulses and eats them >1/week	+1
Consumes pasta or rice almost every day (5 or more per week)	+1
Has cereals or grains (bread, etc) for breakfast	+1
Consumes nuts regularly (at least 2–3/week)	+1
Uses olive oil at home	+1
Skips breakfast	-1
Has a dairy product for breakfast (yoghurt, milk, etc)	+1
Has commercially baked goods or pastries for breakfast	-1
Takes two yoghurts and/or some cheese (40 g) daily	+1
Takes sweets and candy several times every day	-1
<i>KIDMED Index</i>	<i>Adherence to Med Diet</i>
Score ≤ 3 points	Poor
Score 4-7 points	Medium
Score ≥ 8 points	High
<small>*Adapted from: Serra-Majem, L.; Ribas, L.; García, A.; Pérez-Rodrigo, C.; Aranceta, J. Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 2003; 57, 35–9.</small>	

BIBLIOGRAFIA

1. Robbins, K.A., Wood, R.A. and Keet, C.A. (2014) 'Milk allergy is associated with decreased growth in U.S. children', *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134(6), pp. 1466-1468.
2. Sinai, T. et al. (2019) 'Reduced Final Height and Inadequate Nutritional Intake in Cow's Milk-Allergic Young Adults', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 7(2), pp. 509–515.
3. Christie, L. et al. (2002) 'Food Allergies in Children Affect Nutrient Intake and Growth', *Journal of the American Dietetic Association*, 102(11), pp. 1648–1651.
4. Idelson, P., Scalfi, L. and Valerio, G. (2017) 'Adherence to the Mediterranean Diet in children and adolescents: a systematic review', *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 27, pp. 283–299.
5. Cianferoni, A. and Muraro, A. (2012) 'Food-Induced Anaphylaxis', *Immunology and allergy clinics of North America*, 32(1), pp. 165–195.
6. Suárez-Fariñas, M. et al. (2019) 'Predicting development of sustained unresponsiveness to milk oral immunotherapy using epitope-specific antibody binding profiles', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(3), pp. 1038–1046.
7. Ogata, M., Kido, J. and Nakamura, K. (2021) 'Oral Immunotherapy for Children with Cow's Milk Allergy', *Pathogens*, 10(10), p. 1328.
8. Boyce, J.A. et al. (2010) 'Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States', *The Journal of allergy and clinical immunology*, 126(6 0), pp. S1-58.
9. Gargano, D. et al. (2021) 'Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns', *Nutrients*, 13(5), p. 1638.
10. Alessandri, C. et al. (2010) 'La diagnostica molecolare in allergologia', *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*, 5, pp. 11–20.
11. Sampson, H.A. (2003) '9. Food Allergy', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), pp. S540–S547.

12. Fiocchi, A. *et al.* (2010) 'Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(6), pp. 1119–1128.
13. Mousan, G. and Kamat, D. (2016) 'Cow's Milk Protein Allergy', *Clinical Pediatrics*, 55(11), pp. 1054–1063.
14. Delves, P.J. (2020) 'Panoramica sulle malattie allergiche e atopiche', *Manuali MSD Edizione Professionisti*. Available at: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/immunologia-malattie-allergiche/disturbi-allergici,-autoimmuni-ed-altre-ipersensibilit%C3%A0/panoramica-sulle-malattie-allergiche-e-atopiche> (Accessed: 14 March 2022).
15. Valenta, R. *et al.* (2015) 'Food Allergies: The Basics', *Gastroenterology*, 148(6), pp. 1120-1131.
16. Koplin, J.J. *et al.* (2013) 'The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(11), pp. 5364–5377.
17. Savage, J. *et al.* (2015) 'Food Allergy', *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 35(1), pp. 45–59.
18. Agostoni, C. *et al.* (2008) 'Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition', *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 46(1), pp. 99–110.
19. Sicherer, S. *et al.* (2018) 'Food allergy: review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141, pp. 41–58.
20. Perrier, C. *et al.* (2011) 'Gut permeability and food allergies', *Clinical & Experimental Allergy*, 41(1), pp. 20–28.
21. Hong, X., Tsai, H.-J. and Wang, X. (2009) 'Genetics of Food allergy', *Current opinion in pediatrics*, 21(6), pp. 770–776.
22. Martino, D. *et al.* (2014) 'Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4+ T cells from children with IgE-mediated food allergy', *Epigenetics*, 9(7), pp. 998–1006.
23. Giannetti, A. *et al.* (2021) 'Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies', *Nutrients*, 13(5), p. 1525.

24. Nwaru, B.I. *et al.* (2014) 'Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis', *Allergy*, 69(8), pp. 992–1007.
25. Savage, J., Sicherer, S. and Wood, R. (2016) 'The Natural History of Food Allergy', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(2), pp. 196–203.
26. Calvani, M. *et al.* (2015) 'Allergie e intolleranze alimentari.pdf'. FNOMCeO.
27. Poowuttikul, P. and Seth, D. (2019) 'Anaphylaxis in Children and Adolescents', *Pediatric Clinics of North America*, 66(5), pp. 995–1005.
28. Messina, M.R. (2021) 'Prick test: cos'è e a cosa serve', *Humanitas*, August. Available at: <https://www.humanitas.it/news/prick-test-cosa-e-a-cosa-serve/> (Accessed: 3 October 2022).
29. Yu, W., Freeland, D.M.H. and Nadeau, K.C. (2016) 'Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy', *Nature reviews. Immunology*, 16(12), pp. 751–765.
30. Giacco, R. *et al.* (2016) 'Position Statement su allergie, intolleranze alimentari e terapia nutrizionale dell'obesità e delle malattie metaboliche'.
31. Dupont, C. *et al.* (2018) 'Nutritional management of cow's milk allergy in children: an update', *Archives de Pédiatrie*, 25(3), pp. 236–243.
32. Skypala, I.J. and McKenzie, R. (2019) 'Nutritional Issues in Food Allergy', *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57(2), pp. 166–178.
33. Boaventura, R.M. *et al.* (2019) 'Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy', *Allergologia et Immunopathologia*, 47(6), pp. 544–550.
34. Nowak, S. *et al.* (2021) 'Vitamin D and iron status in children with food allergy', *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 127(1), pp. 57–63.
35. Mori, F. *et al.* (2019) 'Oral Immunotherapy (OIT): A Personalized Medicine', *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(10), pp. 684-701.
36. Barni, S. *et al.* (2020) 'Immunoglobulin E (IgE)-Mediated Food Allergy in Children: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management', *Medicina*, 56(3), pp- 111-117.
37. Tang, M.L.K. and Martino, D.J. (2013) 'Immunoterapia orale e induzione della tolleranza in età pediatrica', *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*, 4, pp. 28–38.

38. Nurmatov, U. *et al.* (2017) 'Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis', *Allergy*, 72(8), pp. 1133–1147.
39. Brożek, J.L. *et al.* (2012) 'Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis', *Clinical & Experimental Allergy*, 42(3), pp. 363–374.
40. Goldberg, M.R. *et al.* (2020) 'Risk Factors and Treatment Outcomes for Oral Immunotherapy–Induced Gastrointestinal Symptoms and Eosinophilic Responses (OITIGER)', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(1), pp. 125–131.
41. Scurlock, A.M. (2018) 'Oral and Sublingual Immunotherapy for Treatment of IgE-Mediated Food Allergy', *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 55(2), pp. 139–152.
42. Fiocchi, A., Vickery, B.P. and Wood, R.A. (2021) 'The use of biologics in food allergy', *Clinical & Experimental Allergy*, 51(8), pp. 1006–1018.
43. Esmaeilzadeh, H. *et al.* (2018) 'The effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial', *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(7), pp. 747–753.
44. De Silva, D. *et al.* (2014) 'Acute and long-term management of food allergy: systematic review', *Allergy*, 69(2), pp. 159–167.
45. Nagendran, S., Patel, N. and Turner, P.J. (2022) 'Oral immunotherapy for food allergy in children: is it worth it?', *Expert Review of Clinical Immunology*, 18(4), pp. 363–376.
46. Mulé, P. *et al.* (2022) 'Long-term adherence and risk of allergic reactions in children who attained milk oral immunotherapy maintenance', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(2, Supplement), p. 37.
47. Mota, I. *et al.* (2018) 'Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study', *Asia Pacific Allergy*, 8(3), pp. 28-39.
48. Nachshon, L. *et al.* (2018) 'Long-term outcome of peanut oral immunotherapy—Real-life experience', *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(5), pp. 519–526.
49. Zhu, R. *et al.* (2021) 'Impact of age on adherence and efficacy of peanut oral-immunotherapy using a standardized protocol', *Pediatric Allergy and Immunology*, 32(4), pp. 783–786.

50. Järvinen, K.M. and Chatchatee, P. (2009) 'Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 9(3), pp. 251–258.
51. Turner, P.J. *et al.* (2017) 'Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. in Practice*, 5(5), pp. 1169–1178.
52. Skypala, I.J. (2019) 'Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Cofactors', *Frontiers in Immunology*, 10, p. 673.
53. Parrish, C.P. and Kim, H. (2018) 'Food-Induced Anaphylaxis: an Update', *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(8), p. 41.
54. Longo, G. *et al.* (2008) 'Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(2), pp. 343–347.
55. Zazpe, I. *et al.* (2008) 'A Large Randomized Individual and Group Intervention Conducted by Registered Dietitians Increased Adherence to Mediterranean-Type Diets: The PREDIMED Study', *Journal of the American Dietetic Association*, 108(7), pp. 1134–1144.
56. Martínez-González, M.A. *et al.* (2004) 'Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet', *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(11), pp. 1550–1552.
57. Serra-Majem, L. *et al.* (2004) 'Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents', *Public Health Nutrition*, 7(7), pp. 931–935.

Ringraziamenti

Voglio ringraziare innanzitutto la Dott.sa Toniolo, preziosa relatrice che mi ha guidata non solo in questa ultima fase della mia esperienza accademica, ma durante tutti gli anni di questo percorso.

Ringrazio la mia famiglia, che mi ha sostenuta nella scelta di intraprendere questo cammino un po' fuori dal comune e mi ha incoraggiata nei momenti più difficili.

Ringrazio Beatrice, che mi ha sgridata quando stavo per arrendermi ancora prima di iniziare, e mi ha dato il coraggio di partire.

Ringrazio Chiara, Angela e Francesca, fedeli compagne di viaggio con cui ho condiviso studio, gioie, dolori e disperazione.

E ringrazio Milena, che era con me quando sono stata ammessa e che più di tutti mi ha supportata e sopportata. Che è sempre rimasta più vicina di quanto sembri.