6° Corso "*Novità in Allergologia e Immunologia Pediatrica*"

L'allergologia del III millennio

cosa può cambiar

Giovanni CAVAGNI

Centro Europeo di Ricerca delle Malattie Allergiche – DRP Parma

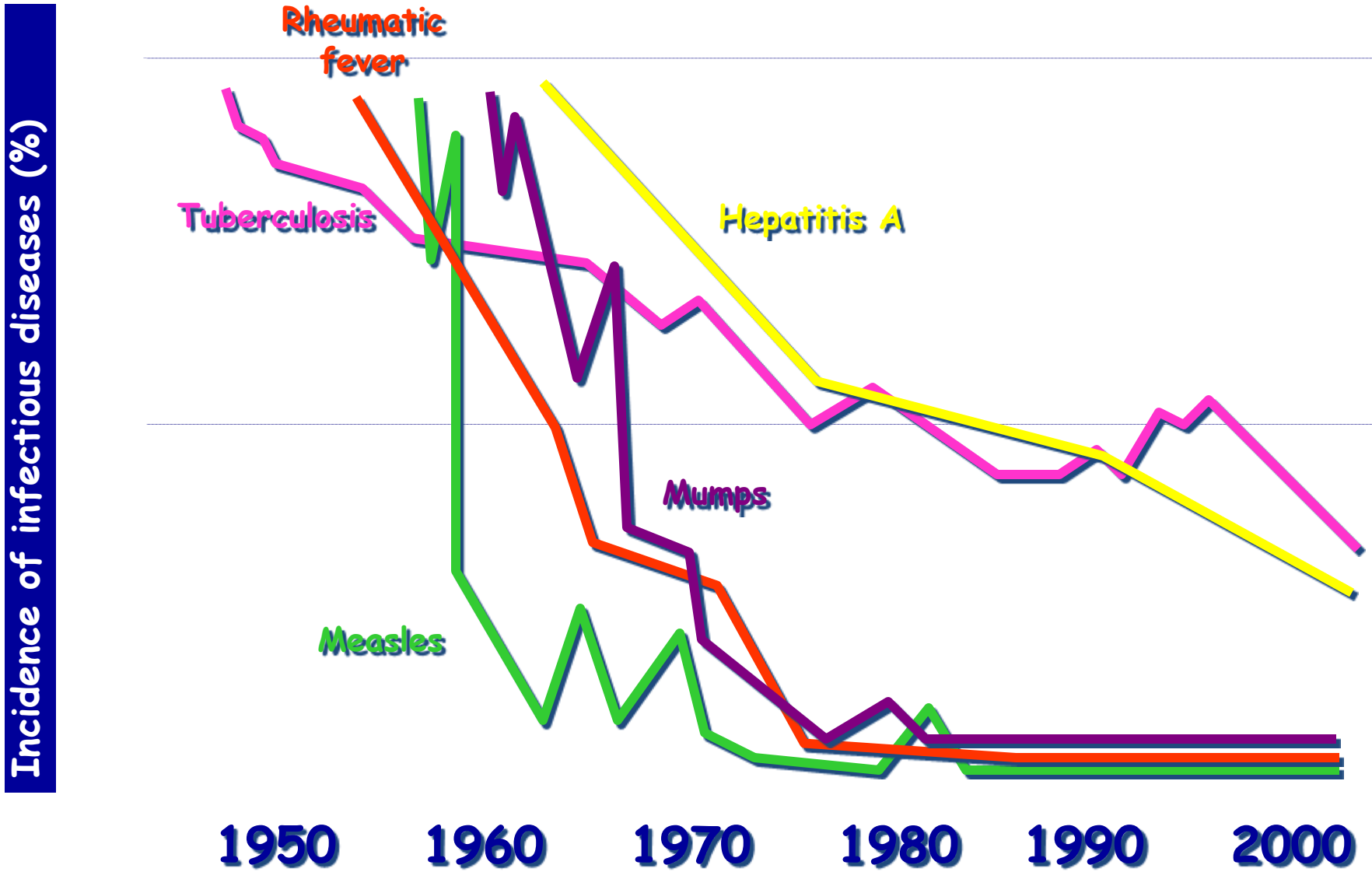
giovanni.cavagni@gmail.com

www.giovannicavagni.it



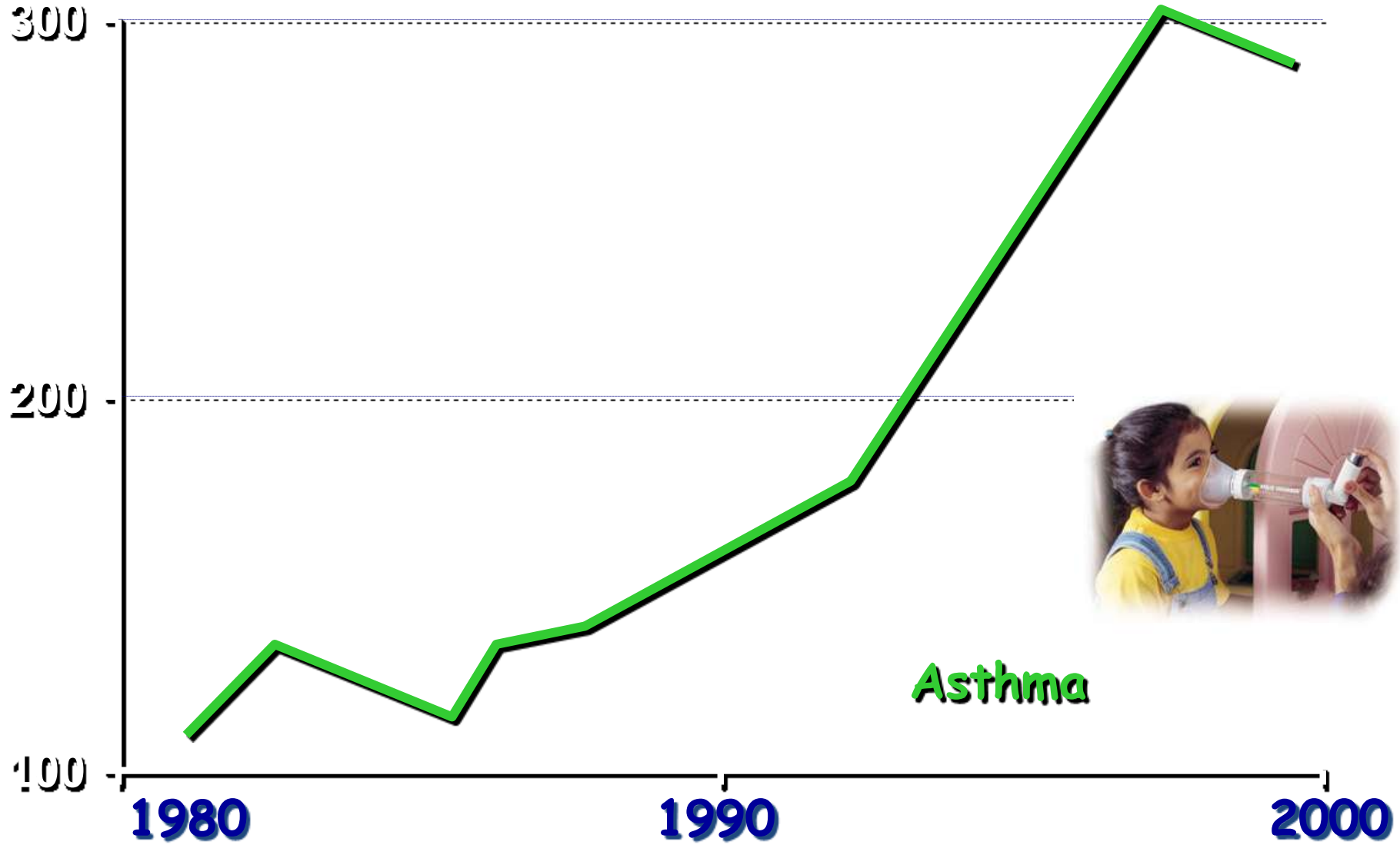
Benevento 18 maggio 2012

Incidence of various infectious diseases from 1950 to 2000 (Bach JF, 2002)

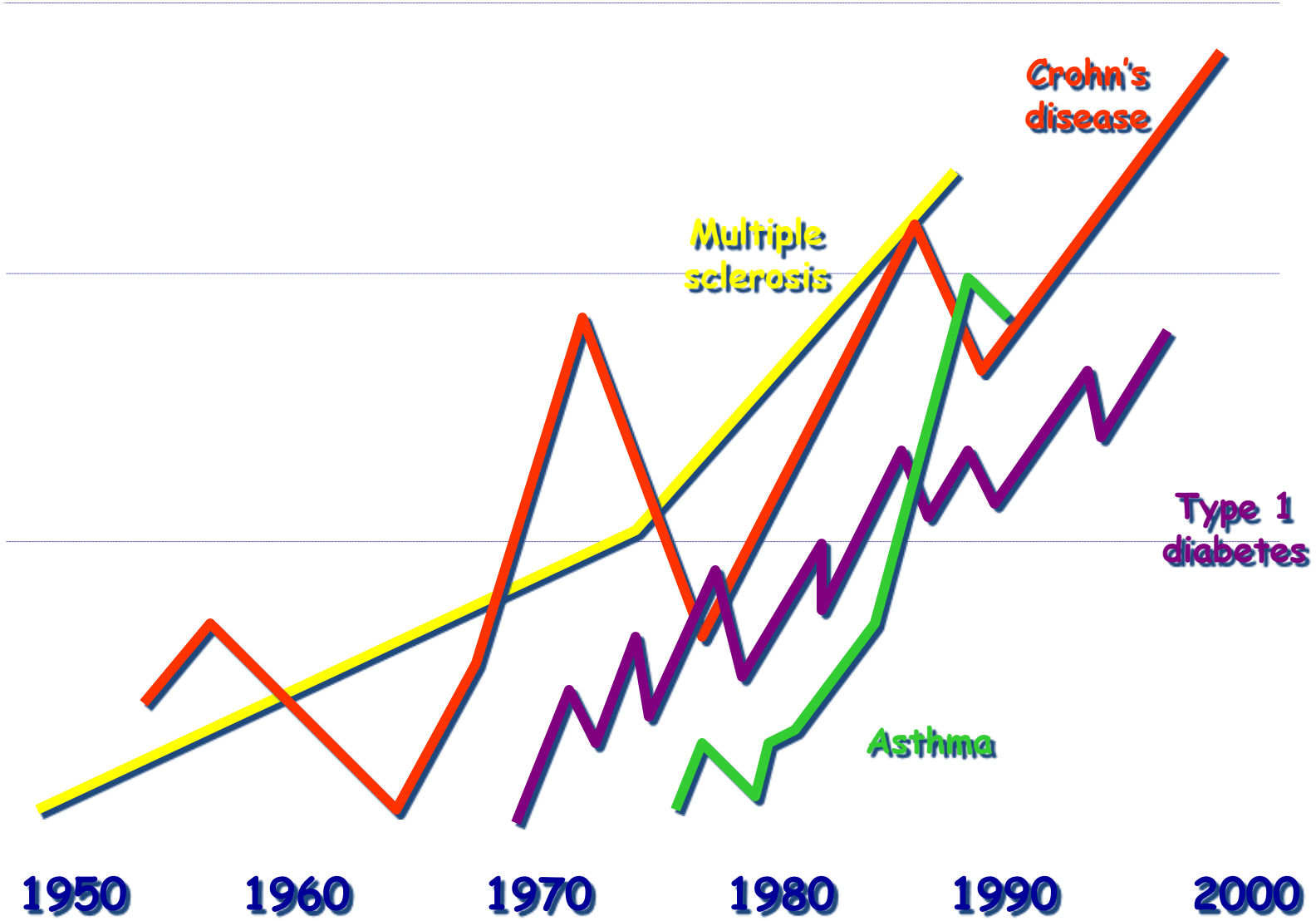


Incidence of asthma from 1980 to 2000

(Bach JF, 2002)



Incidence of various Immune Diseases from 1950 to 2000 (Bach JF, NEJM 2002)

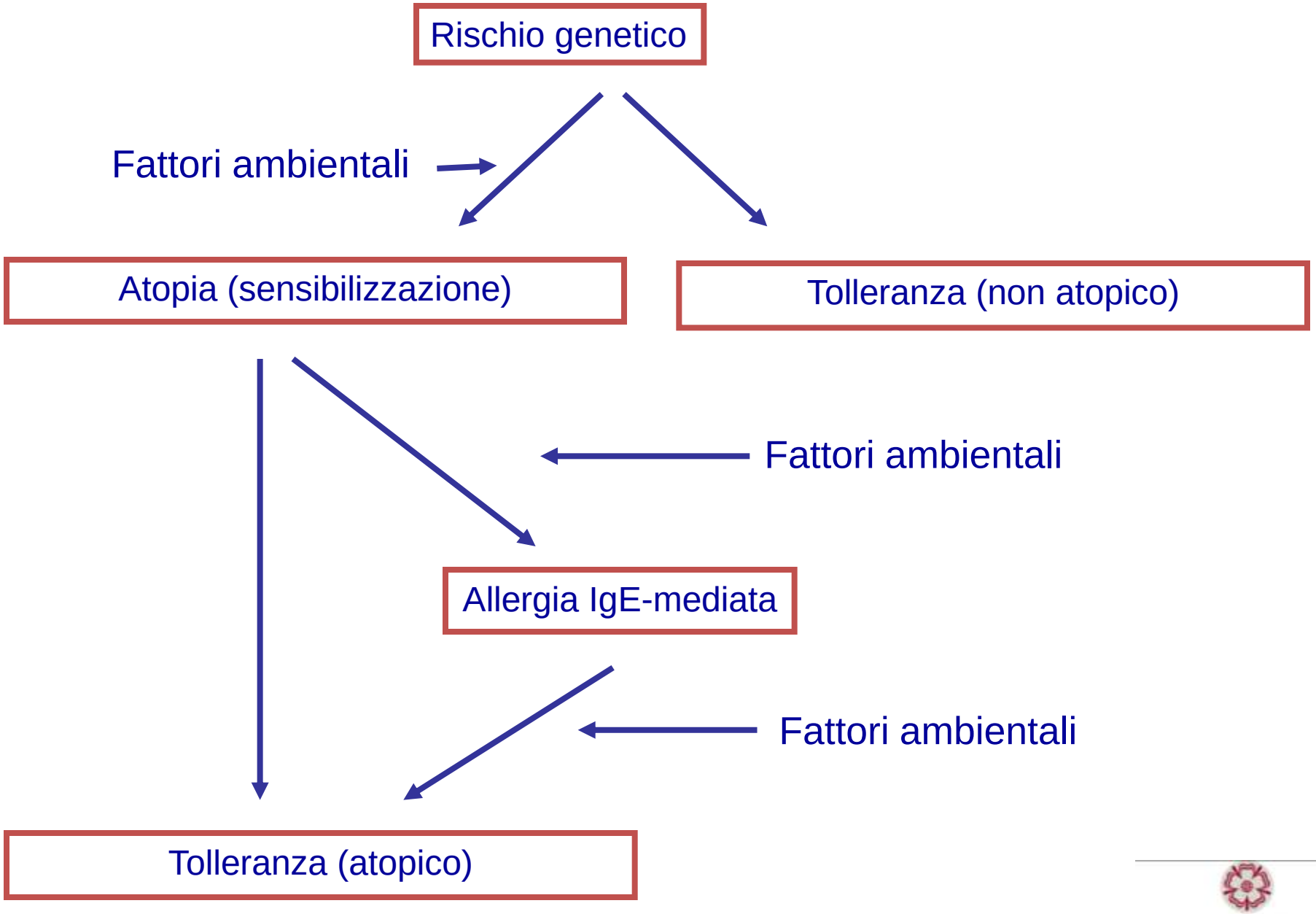


L'allergologia del III millennio
le aspettative mancate

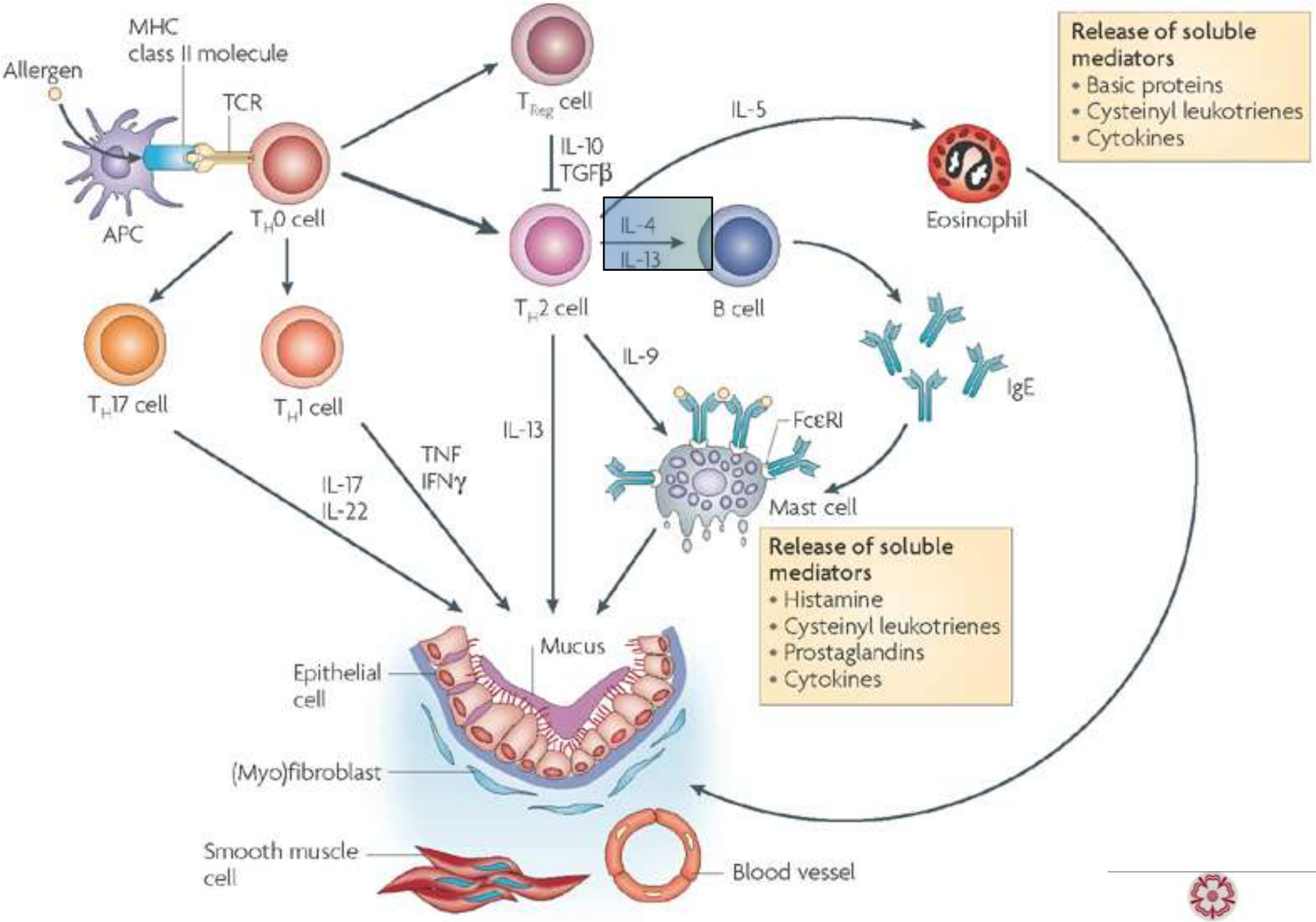
Nelle ultime decadi l'incidenza delle patologie allergiche come

- asma
- dermatite atopica
- allergia alimentare

è aumentata drammaticamente.

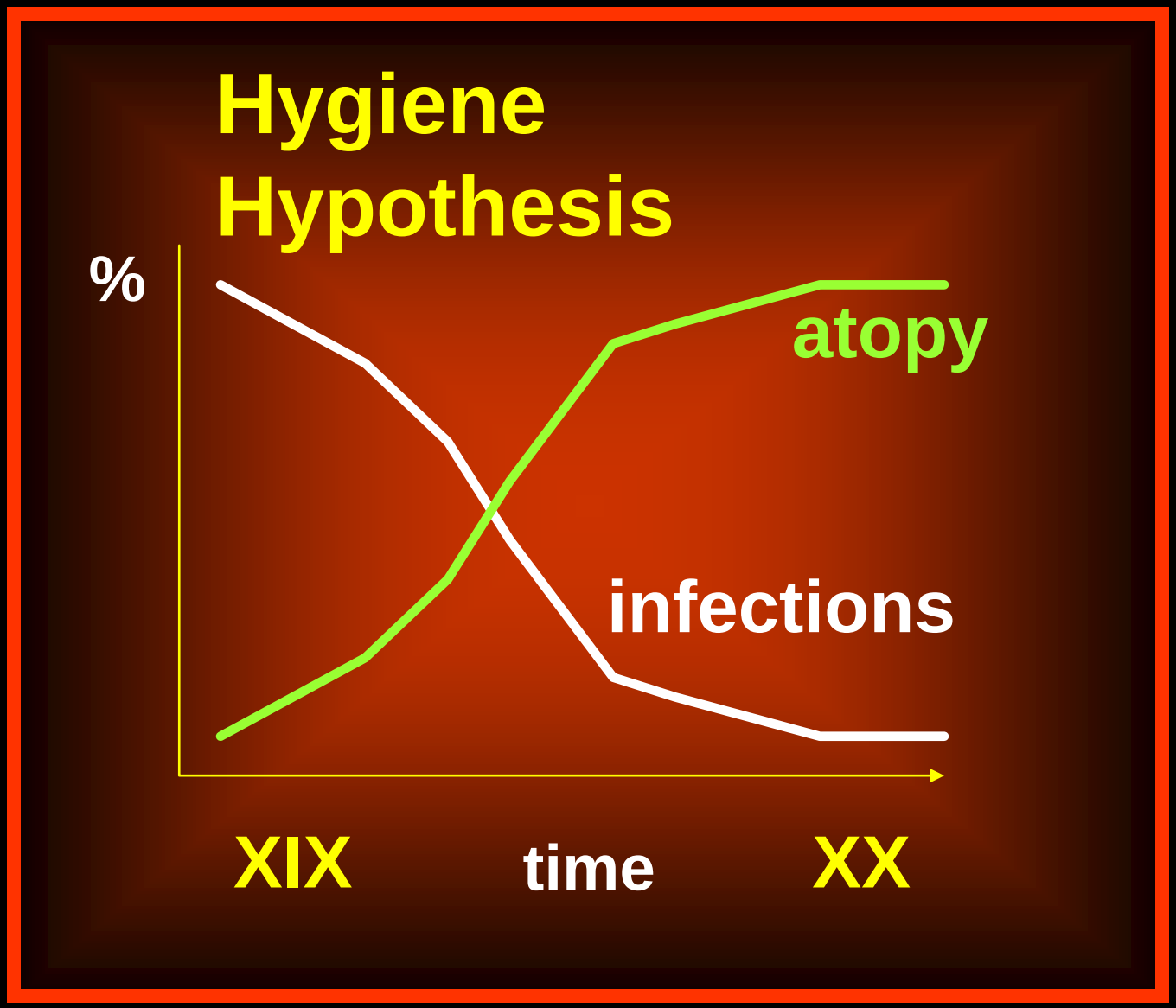


POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo



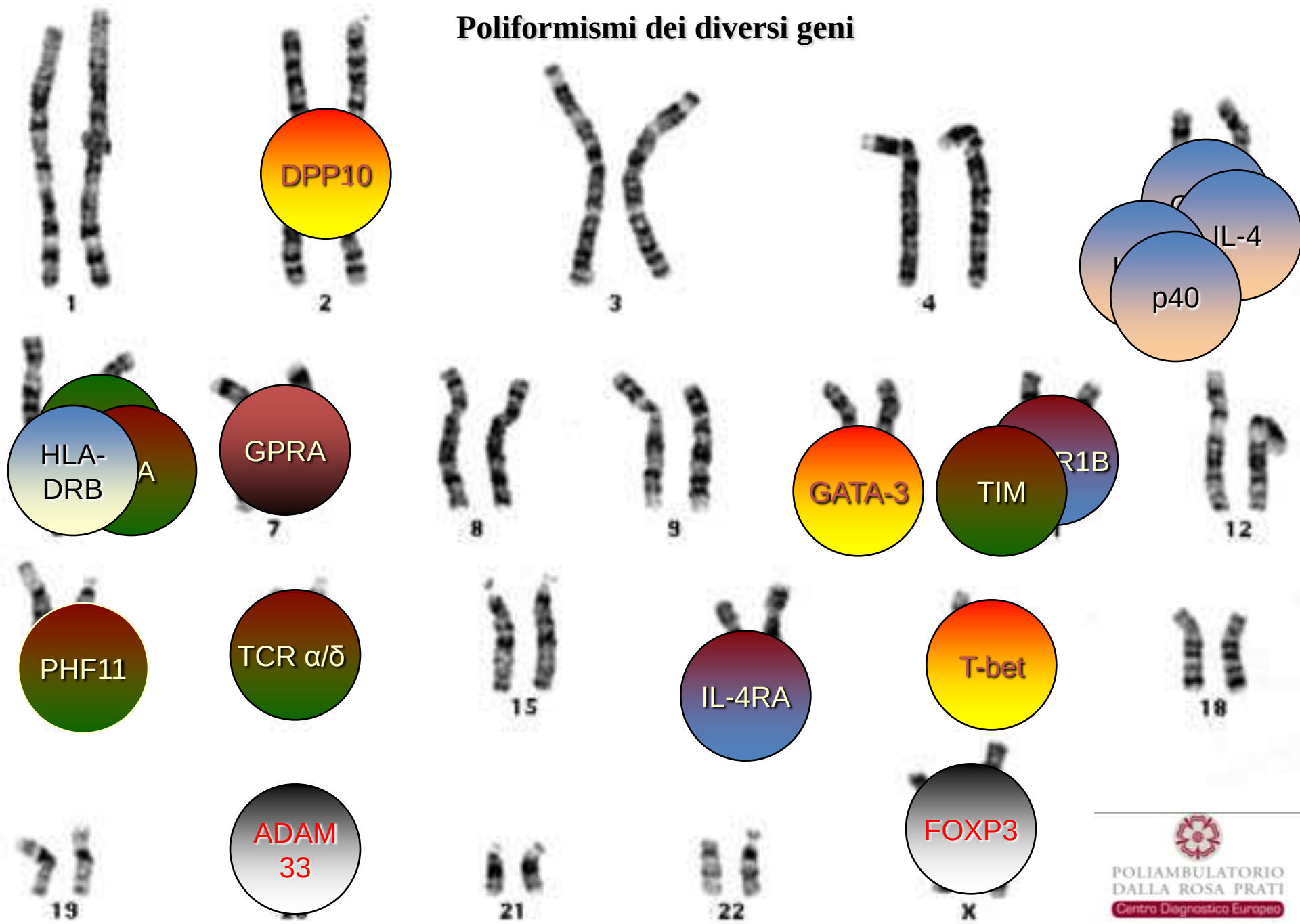
POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

David Strachan BMJ, 1989;299:1259-60



POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

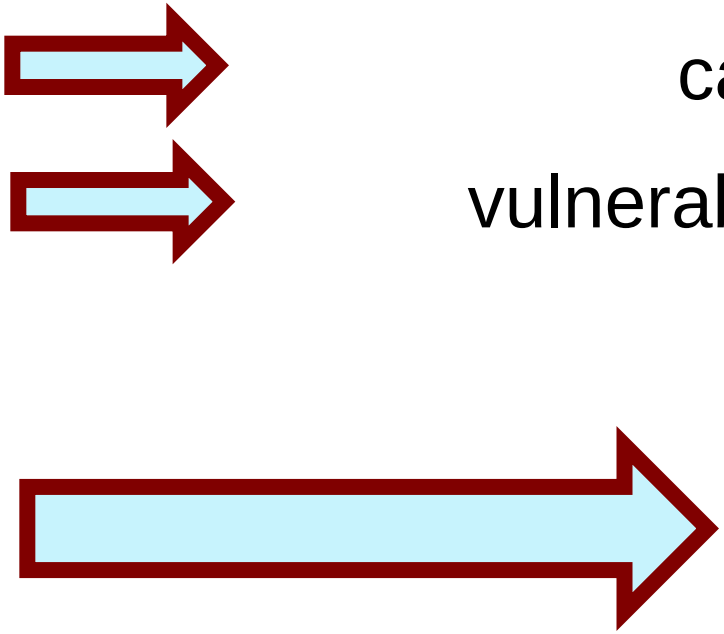
Poliformismi dei diversi geni



POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Grammatikos AP. The genetic and environmental basis of atopic diseases. Ann Med. 2008;40:482-95

Lo sviluppo immunologico è sotto la regolazione epigenetica



cambiamenti adattivi

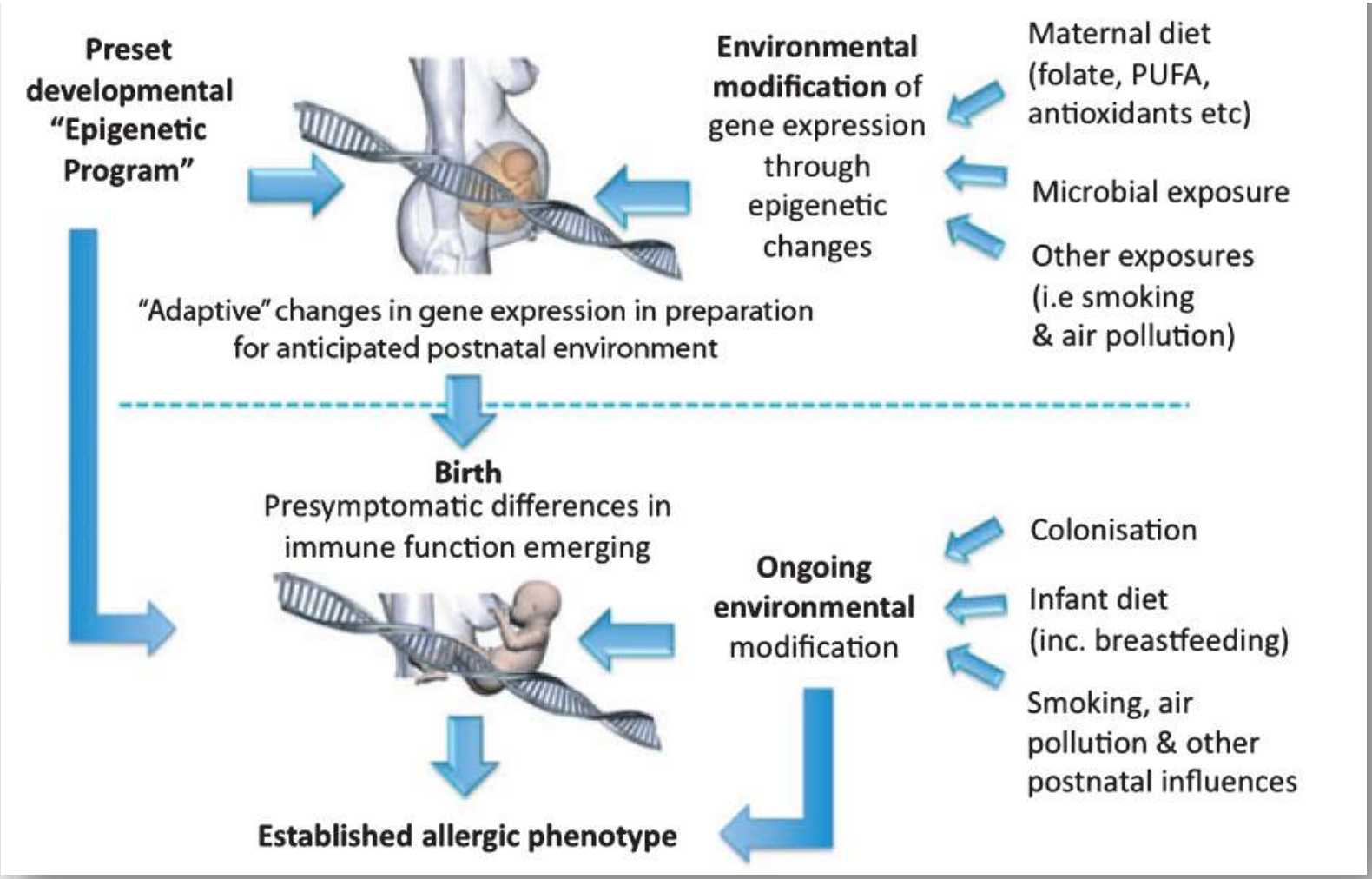
vulnerabilità da eventi ambientali

TH1
TH2
Treg
TH17

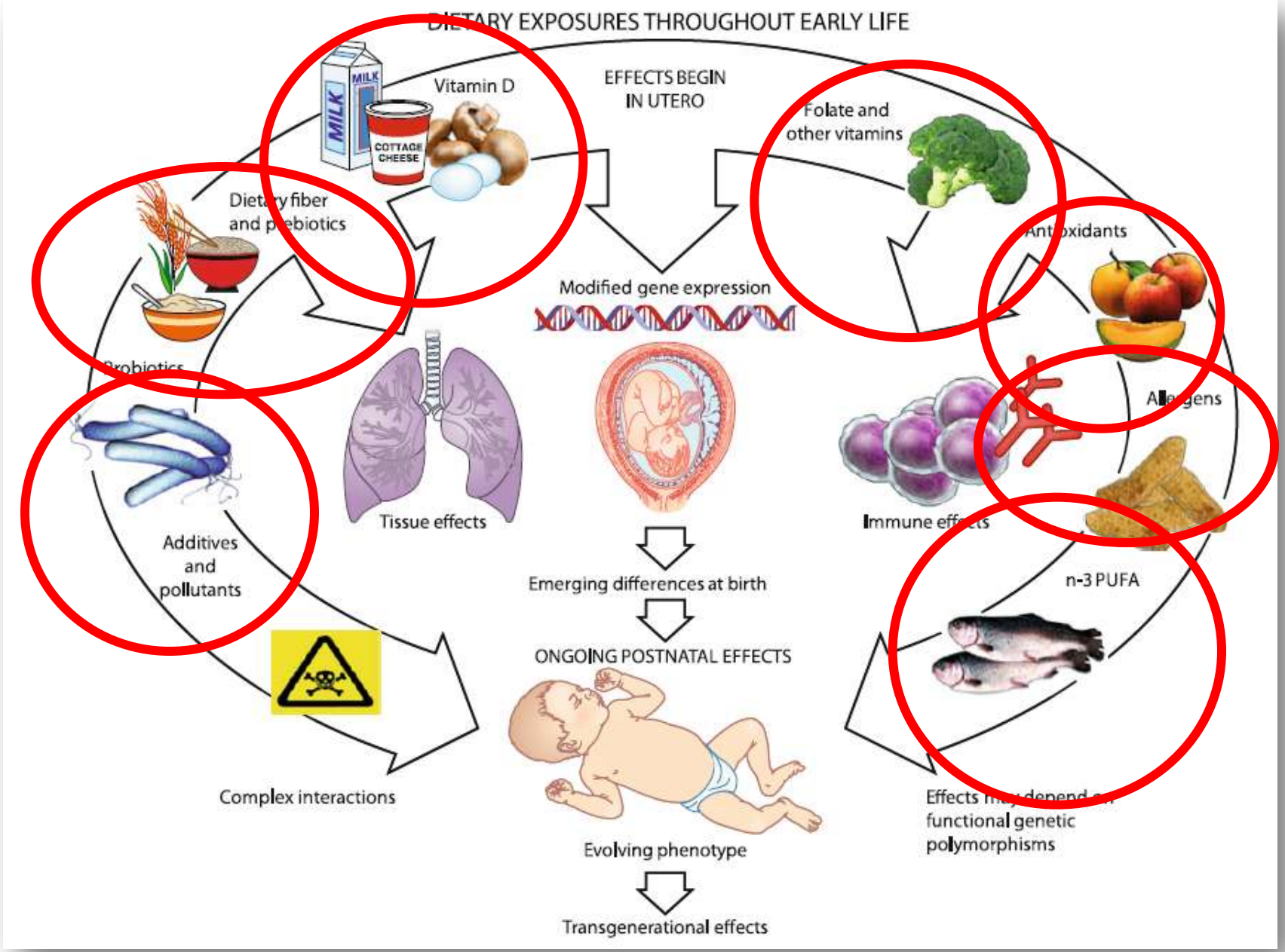
Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. Allergy 2010; 65: 7–15

Janson PC. At the crossroads of T helper lineage commitment - epigenetics points the way. Biochim Biophys Acta 2009;1790:906–909.

Modulazione dell'espressione genica da ambiente pre- e post- natale



Martino DJ, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. Allergy 2010; 65: 7–15



West CE, D'Vaz N, Prescott SL. Dietary Immunomodulatory Factors in the Development of Immune Tolerance. Curr Allergy Asthma Rep. 2011 May 3



POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Vitamin D hypotheses

The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases

A. A. Benson[1*], J. A. Toh[2*], N. Vernon[3] & S. P. Jariwala[4]

[1]Albert Einstein College of Medicine, Bronx; [2]Department of Medicine, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx; [3]Department of Pediatrics, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx; [4]Division of Allergy/Immunology, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

Abstract

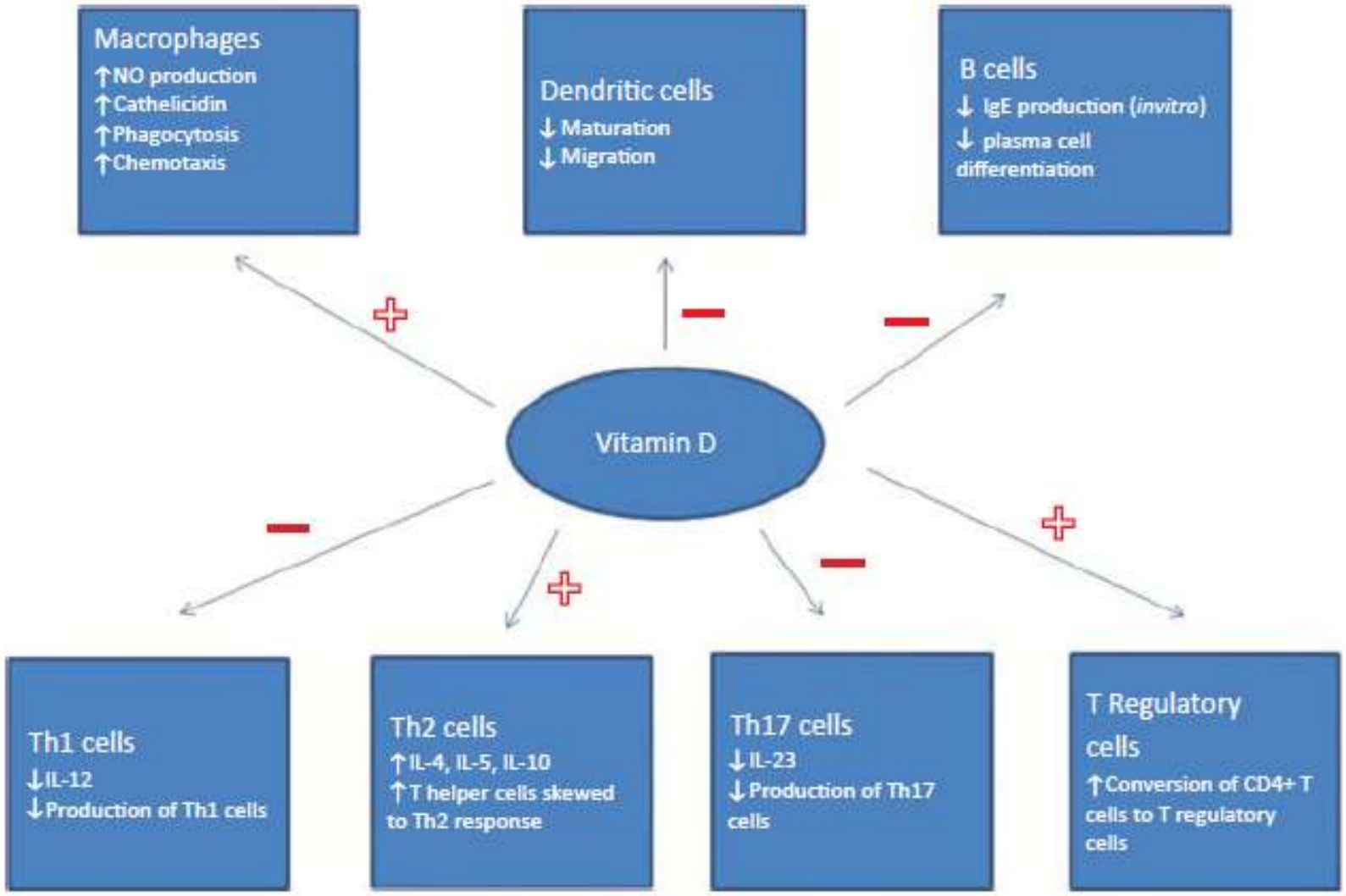
Vitamin D plays key roles in innate and adaptive immunity through the stimulation of Toll-like receptors, increasing pro-inflammatory cytokine production, and possibly enhancing T helper type 2 responses. These mechanisms may explain the growing body of evidence connecting vitamin D to allergic diseases, including asthma, food allergies, and allergic rhinitis. The data relating vitamin D to allergic skin diseases are equivocal with studies linking both high and low vitamin D levels to an increased risk of developing atopic dermatitis. In this paper, we describe the role of vitamin D in the immunopathogenesis of atopic dermatitis and other allergic skin diseases.

Allergy 67 (2012) 296–301

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

The role of vitamin D in the immunopathogenesis

Benson et al.



Allergy 67 (2012) 296–301

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Table 2. Summary of clinical studies on the role of vitamin D in allergic disease

Author	Year		Outcome
Adults			
Black [59]	2005	▲	Serum 25D levels correlate with pulmonary function.
Pinto [57]	2008	▲	Serum 25D levels are lower in patients with chronic rhinosinusitis.
Wjst [64]	2009	◆	The incidence of allergic rhinitis correlates with increased vitamin D supplementation.
Hypponen [63]	2009	■	High or low 25D levels are associated with elevated serum IgE.
Searing [62]	2010	▲	Vitamin D enhances the immunosuppressive function of dexamethasone ex vivo.
Devereux [58]	2010	■	25D serum levels do not differ between asthmatics and controls.
Li [56]	2010	▲	Low serum 25D correlates with decreased FEV1, but not with IgE-levels.
Pregnancy			
Devereux [68]	2007	▲	Maternal vitamin D intake during pregnancy decreases risk of wheeze symptoms in early childhood.
Camargo [66]	2007	▲	High maternal vitamin D intake during pregnancy decreases risk of recurrent wheeze in early childhood.
Gale [74]	2008	◆	Very high maternal serum 25D increases risk of eczema on examination at 9 months and asthma at the age of 9 years.
Erkkola [69]	2009	▲	High maternal vitamin D intake is negatively associated with the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood.
Nwaru [70]	2010	▲	Increased vitamin D intake during pregnancy is negatively associated with the risk of food allergies at the age of 5.
Camargo [67]	2010	▲	High 25D serum levels are inversely associated with risk of childhood wheezing, but not with incident asthma.
Nurmatov [71]	2011	▲	Elevated vitamin D intake during pregnancy is protective for the development of childhood wheezing (meta-analysis).
Children			
Brehm [80]	2009	▲	Low serum concentrations of 25D in children in Costa-Rica are associated with asthma.
Hughes [81]	2010	◆	Oral supplementation with cod liver oil increases risk for asthma, hayfever. UV exposure in childhood leads to allergic sensitization.
Peroni [76]	2010	▲	25D serum levels were significantly higher in patients with mild atopic eczema compared to severe disease.
Vasallo [78, 79]	2010	▲	Seasonal fluctuations in UVB irradiation and perhaps vitamin D are involved in the pathogenesis of food allergy in children.
Mullins [77]	2011	▲	Reduced UV exposure/vitamin D status might be responsible for higher rates of food allergy of children born in autumn/winter.
Sharief [75]	2011	▲	Low 25D serum levels are associated with higher incidence of IgE sensitizations.
Children vitamin D supplementation			
Hypponen [83]	2004	◆	Vitamin D supplementation in infancy increases the risk for atopic eczema and allergic rhinitis at age 31.
Kull [85]	2006	◆	Vitamin D intake in a water-soluble form increases the risk of allergic disease (vitamin D in oil has no effect).
Sidbury [88]	2008	▲	Vitamin D supplementation reduces symptoms in winter-related atopic eczema.
Bäck [82]	2009	◆	Atopic manifestations are more prevalent in children with higher intake of vitamin D.
Urashima [87]	2010	▲	Vitamin D supplementation in children in winter reduces the rate of influenza infection and frequency of asthma attacks.
Majak [86]	2011	▲	Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection.

(▲ protective role of vitamin D; ◆ deleterious role of vitamin D; ■ no role for vitamin D)

vitamin D hypothesis

dai numerosi studi esaminati, è difficile valutare complessivamente il ruolo che la vitamina D può giocare nello sviluppo delle malattie allergiche.

Al fine di delineare una ulteriore possibile correlazione fra vitamina D e malattie allergiche cutanee sono necessari studi prospettici.

Randomized controlled trials (RCT) sul trattamento con vitamina D nel contesto delle malattie allergiche saranno determinanti p stabilire un legame definitivo

Allergy 67 (2012) 296–301

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

vitamin D hypothesis

non è ancora chiaro l'efficacia come supplementazione per bocca o come esposizione al sole.

la supplementazione in gravidanza ha le maggiori segnalazioni a favore della vitamina D hypothesis.

J Allergy Clin Immunol 2008;121:1331-6.

L'allergologia del III millennio

cosa cambia

- nella gestione dell'allergia nel 1° anno di vita
- nella diagnostica allergologica
- nel monitoraggio del bambino con asma
- nell'immunoterapia specifica

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

an Ounce of Prevention

is

Worth a Pound of Cure

Dieta della donna in gravidanza

per la prevenzione dalla malattia atopica nel lattante ad oggi non ci sono evidenze sufficienti a favore della dieta di esclusione (incluso latte vaccino e uova) durante la gravidanza.

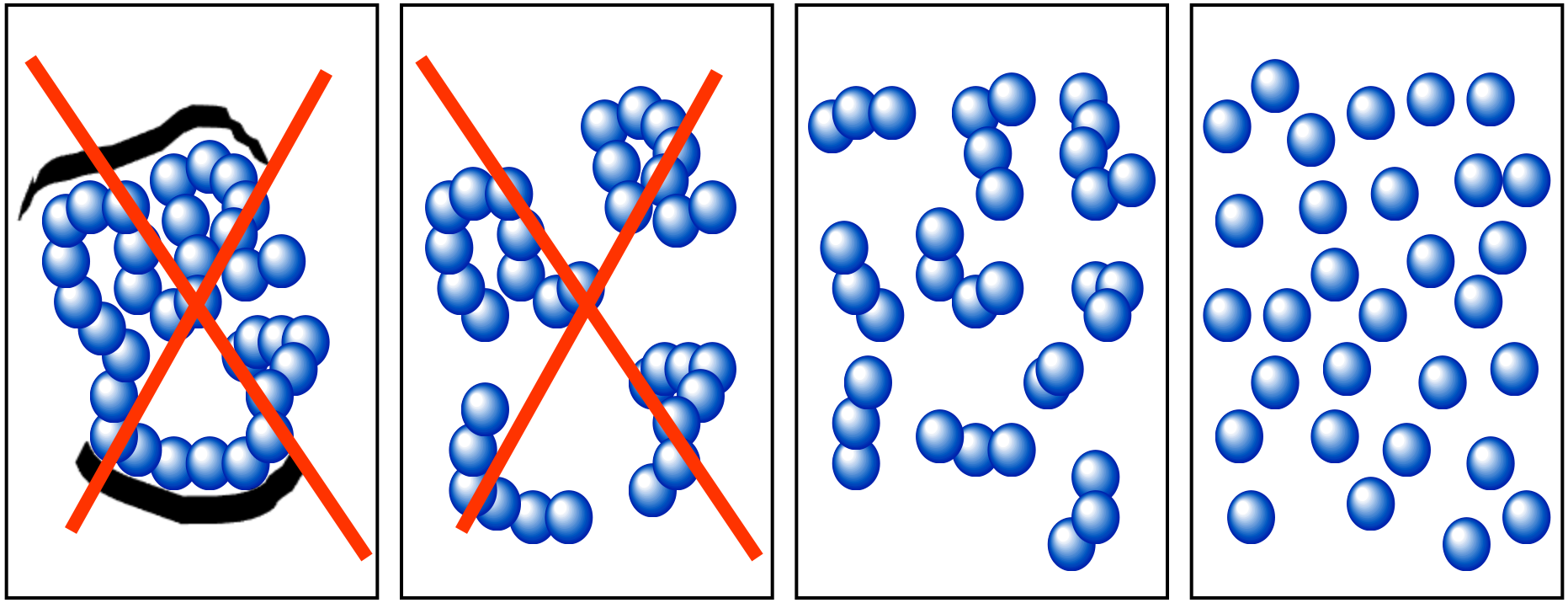
Kramer MS , Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance durin pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev.2006;(3):CD000133

Greer R. Pediatrics. 2008;121:183-191.

Allattamento Materno

Il latte materno rappresenta un alimento unico per le sue proprietà sul piano **nutrizionale**, **immunologico** e **metabolico**.

Hydrolysed formulae



Intact Protein pHF eHF Amino Acids

Allergenicity

...A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9:234-7

Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition

JPGN Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

JPGN 2011;52: 238–250

- Revisione sistematica di RCT (feb 2011)
- Solo studi ch… …nate con probiot… …unte
- Oss…
  - ✓
  - ✓ L…
  - ✓ M…
  - ✓ I risultati … **…rebbero influenzare la pratica clinica** fino alla pubblicazione di ulteriori studi ben condotti

"La Commissione non raccomanda l'uso routinario di formule addizionate con prebiotici o simbiotici."

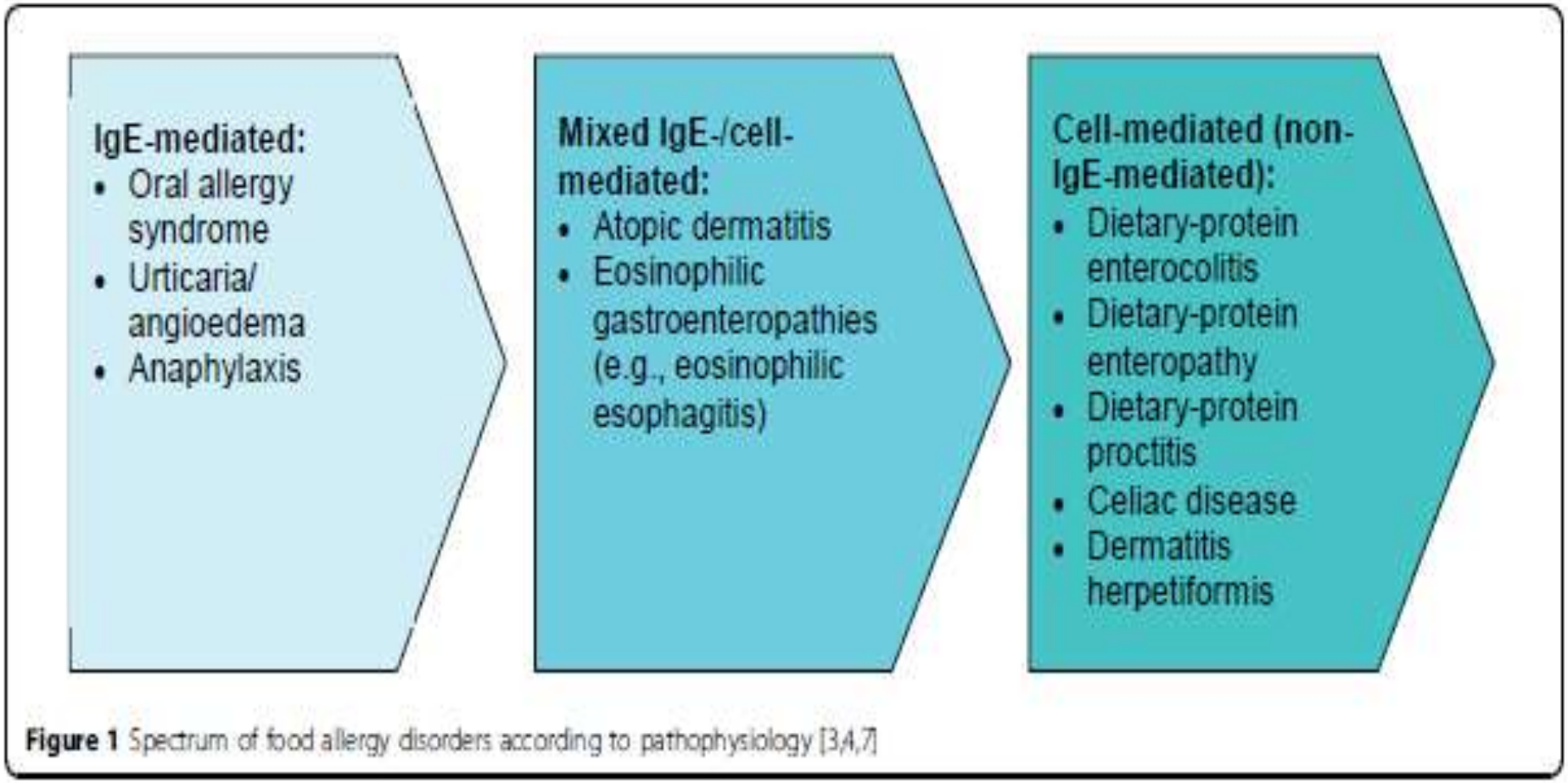


Figure 1 Spectrum of food allergy disorders according to pathophysiology [3,4,7]

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Food protein-induced enterocolitis syndrome**: an update on natural history and review of management.** Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Aug;107(2):95-101

FPIES is a non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity thought to be cell-mediated, although the exact pathophysiologic mechanism requires further study. In a recent birth cohort, the incidence of cow's milk FPIES was 0.34% in the first year of life compared with 0.5% for IgE-mediated cow's milk allergy. CONCLUSION:

Early recognition of FPIES and removal of the offending food are imperative to prevent misdiagnosis and mismanagement of symptoms that may mimic other causes. Close follow-up is required to determine when foods may be added back into the diet.

Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli MG, Miceli Sopo S. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;43(2):61-3

Food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a food-related non-IgE-mediated gastrointestinal hypersensitivity disorder. Atypical FPIES is characterized by the presence of specific IgE for the causative food. The guidelines suggested for diagnostic oral food challenge in pediatric patients affected by suspected FPIES are different from the ones for children with IgE-mediated food allergy. We describe two cases of atypical FPIES that turned into IgE-mediated gastrointestinal anaphylaxis. Our experience suggests to adapt OFC according to the outcome of specific IgE for the causative food When causative food-related IgE were positive, we suggest to follow the guidelines for IgE mediated food allergy.

Lo svezzamento nei soggetti così detti “a rischio atopico”

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Svezzamento

- Sino non molto tempo fa si suggeriva di evitare i "potenziali allergeni"sia nei bambini senza fattori di rischio sia in quelli con storia familiare di atopia:

prima dell'anno di età **no** latte vaccino



prima dei due anni **no** uovo



fino ai tre anni **no** ara n lin

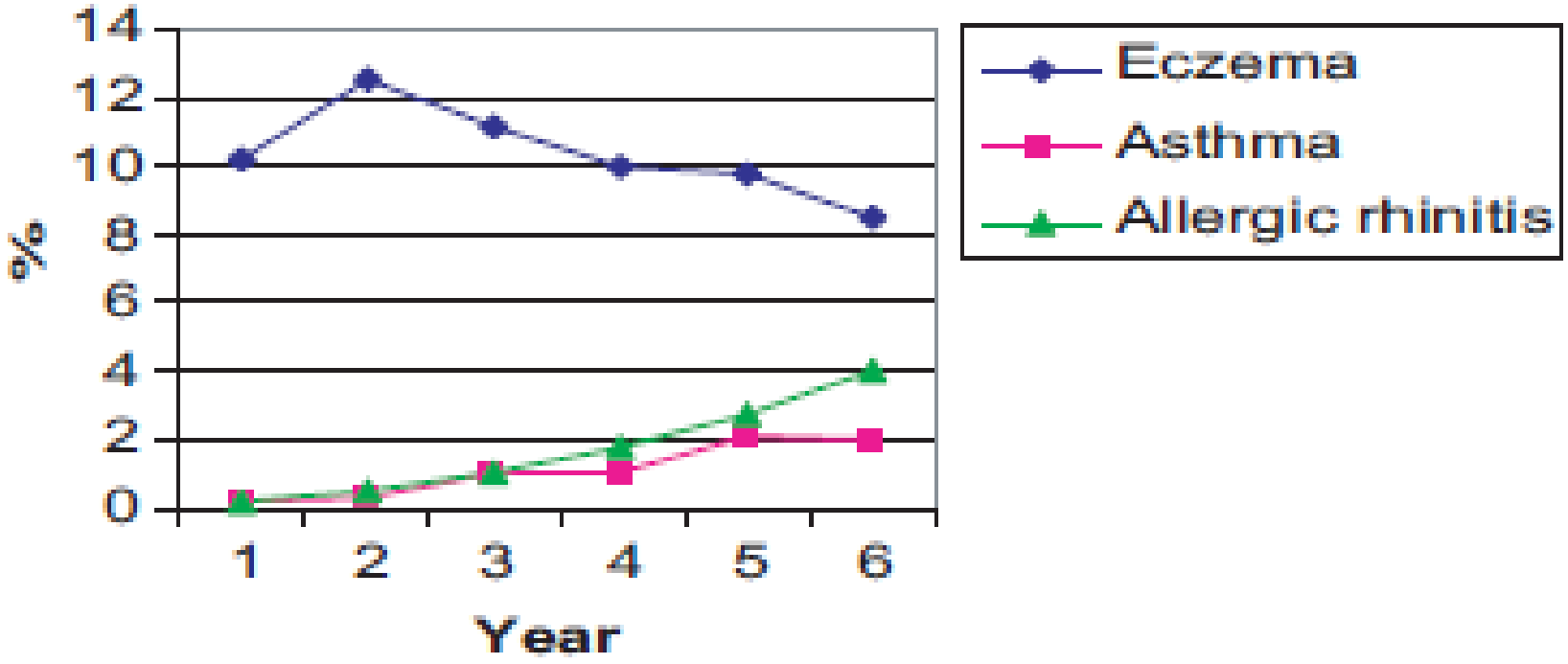






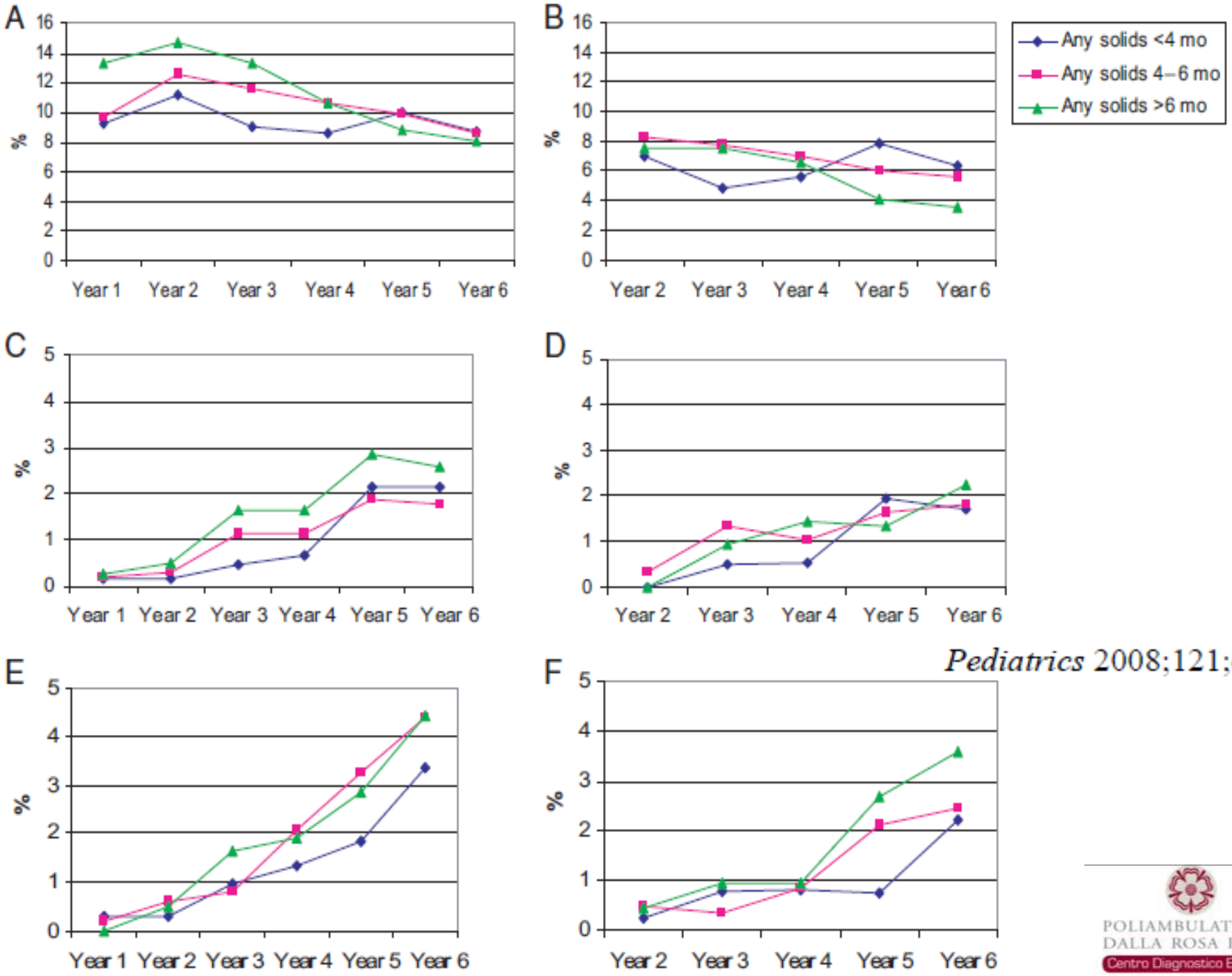


Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. Pediatrics 2003; 11: 1662-1671.



Pediatrics 2008;121;e44

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo



Pediatrics 2008;121;e44

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Timing dell'introduzione dei cibi solidi e sensibilizzazione allergica

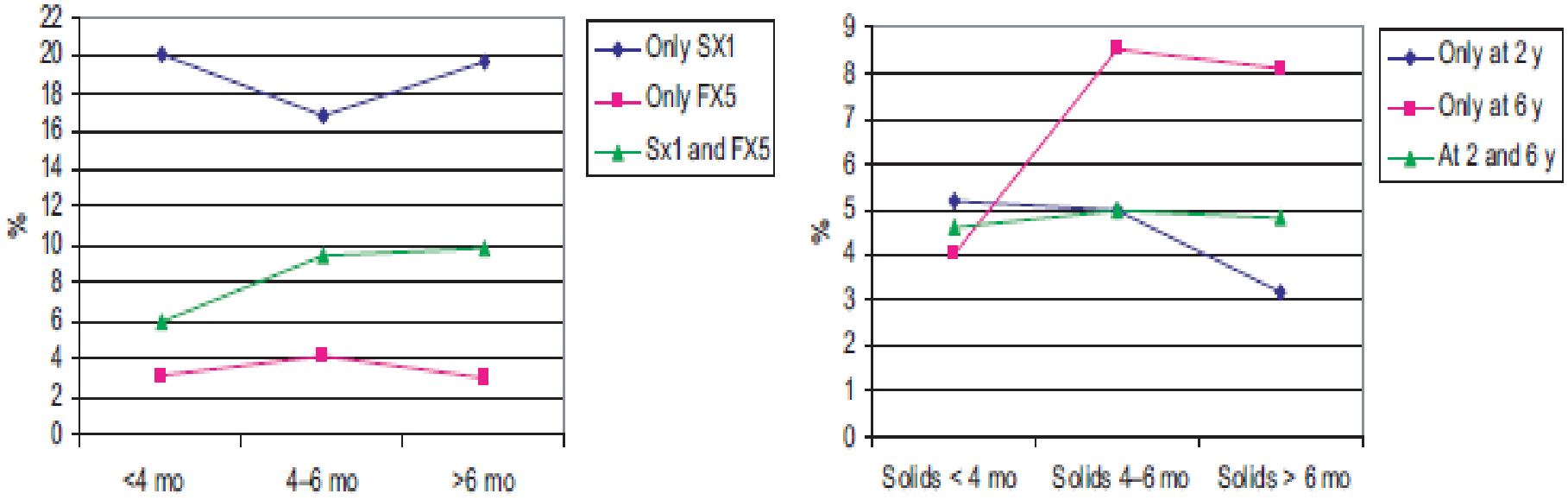


FIGURE 3

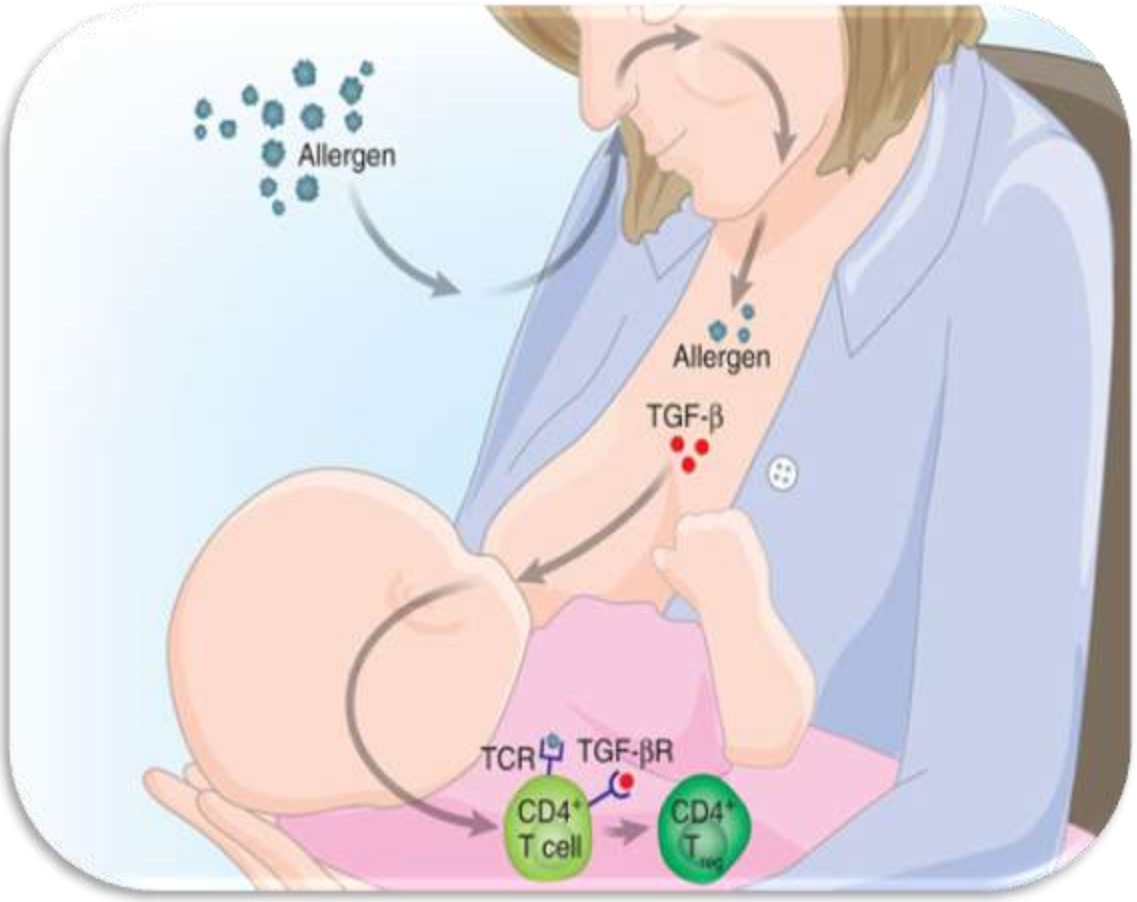
Timing of introduction of solids and allergic sensitization; On the left: type of sensitization at 6 years of age; On the right: time of sensitization against food allergens.

correlazione positiva tra introduzione tardiva di cibi solidi e sensibilizzazione alimentare;

l'introduzione ritardata di cibi solidi incrementa soprattutto la sensibilizzazione nei bambini che erano nuovamente sensibilizzati a 6 anni e non erano stati sensibilizzati a 2 anni di età e sensibilizzati ad allergeni alimentari e inalanti

Pediatrics 2008;121;e44

dall'allattamento al seno



Nel topo, gli allergeni inalati dalla madre sono presenti nel latte materno.

L'allergene ingerito dal topo è accompagnato dal TGF-β presente nel latte;
allergene e TGF-β, sono sufficienti ad indurre differenziazione T cellulare.

Il risultato è che, nei modelli animali, il topo durante l'allattamento, è provvisto di cellule regolatorie CD4+ con protezione specifica per l'allergene.

TCR: T cell receptor;
Treg: regulatory T cell;
TGF-βR: TGF-β receptor.

Verhasselt V. Neonatal Tolerance under Breastfeeding Influence: The presence of allergen and Trasforming Growth Factor-beta in breast milk protects the progeny from allergic asthma. The Journal of Pediatrics; Febbraio 2010, Vol 156, No2, Suppl.1

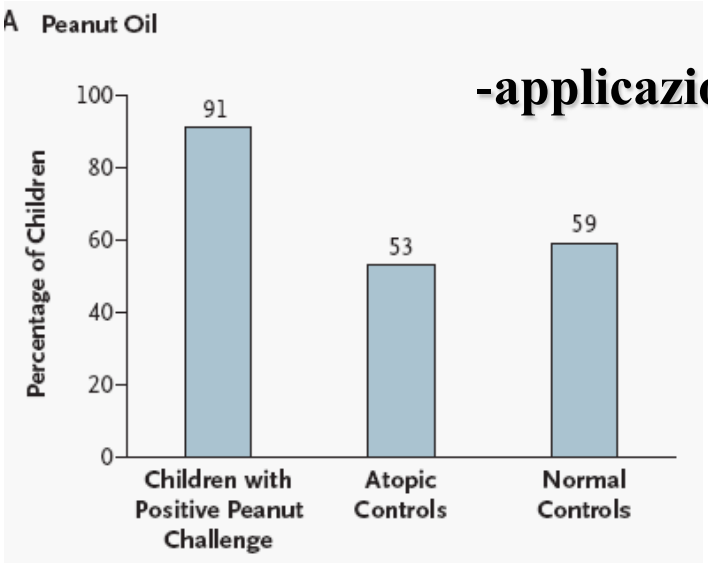
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Factors Associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood

Gideon Lack, M.B., B.Ch., Deborah Fox, B.A., Kate Northstone, M.Sc., and Jean Golding, Ph.D., for the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team

-"cute infiammata"

-applicazione di olio all'arachide



Nessuna relazione con l'assunzione orale di arachidi

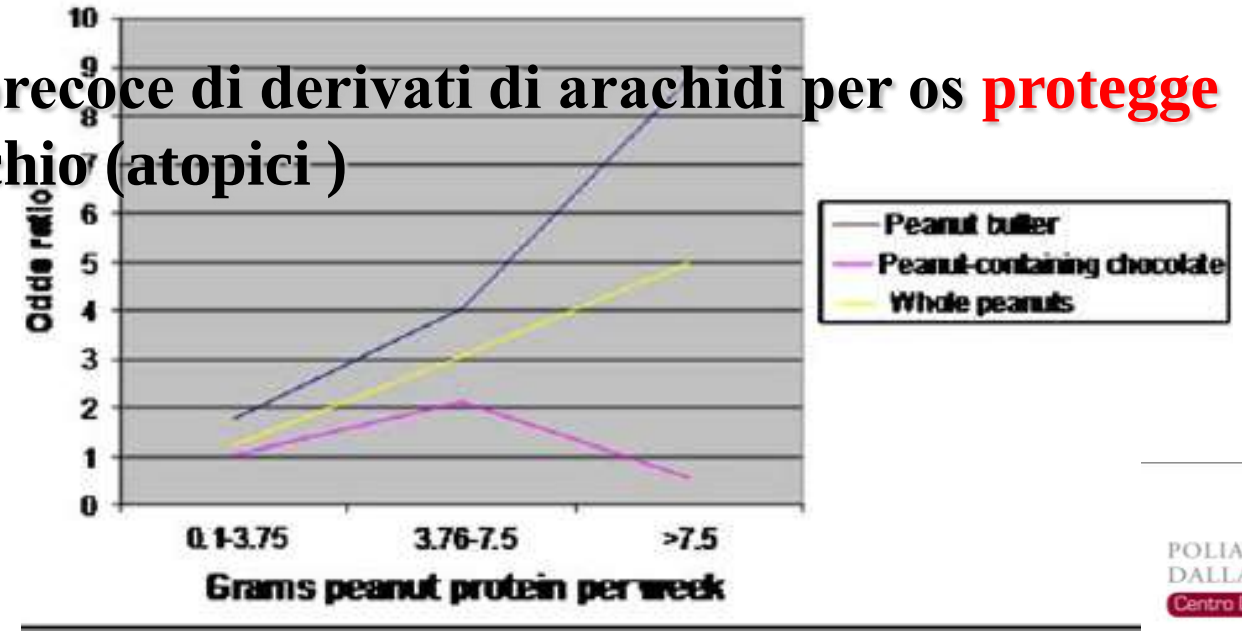
Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy

Adam T. Fox, FRCPCH,[a] Peter Sasieni, PhD,[b] George du Toit, FRCPCH,[a] Huma Syed, PhD,[b] and Gideon Lack, FRCPCH[a] *London, United Kingdom*

Il **rischio di allergia alle arachidi** e' correlato all'esposizione ambientale (quante arachidi e derivati che "girano" per casa…) e non all'assunzione individuale orale (via percutanea)

Il piu' pericoloso e' il burro di arachidi

L'assunzione precoce di derivati di arachidi per os protegge i soggetti a rischio (atopici)



POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

G. Lack

JACI, 129, 1193, 2012

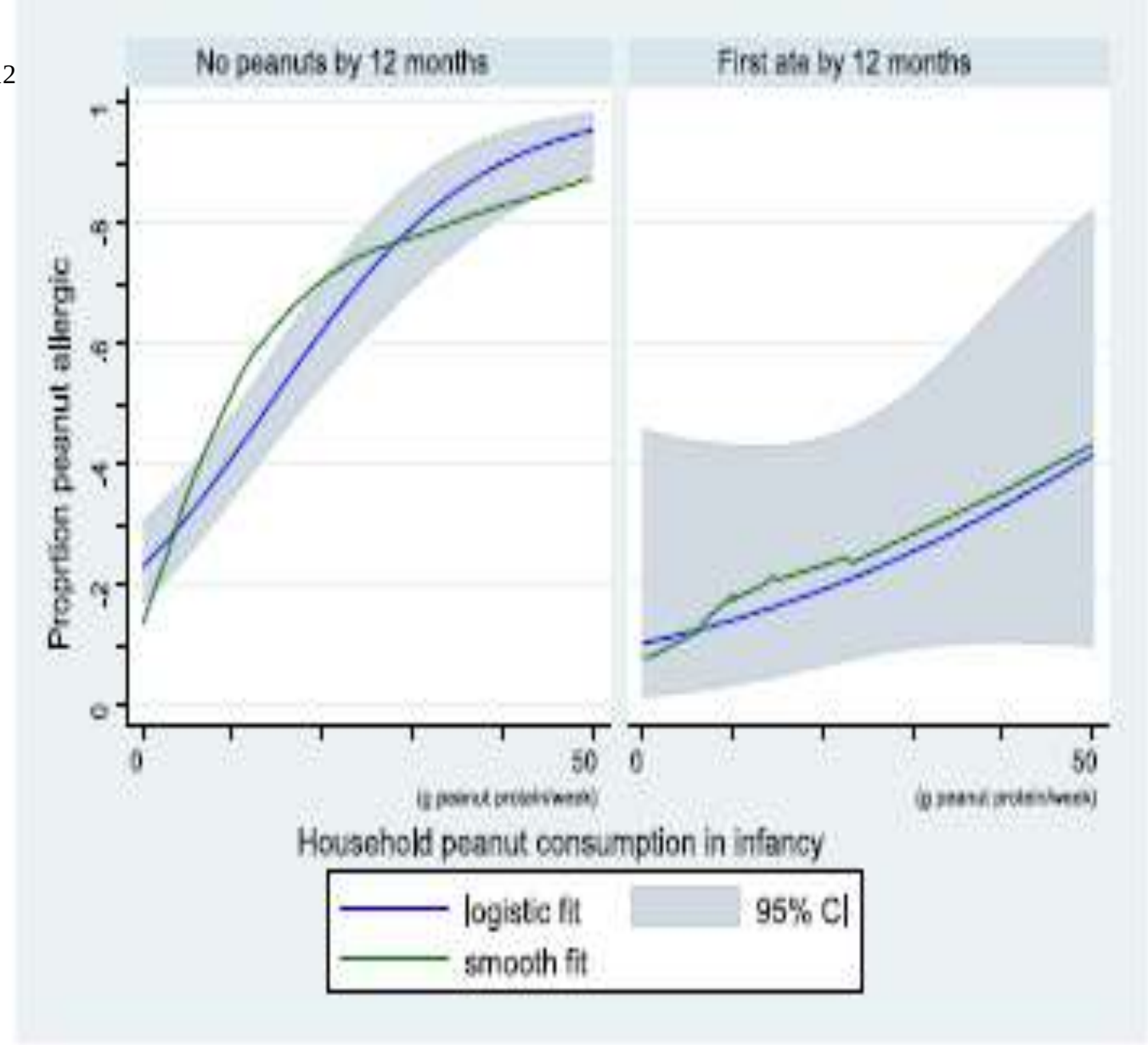
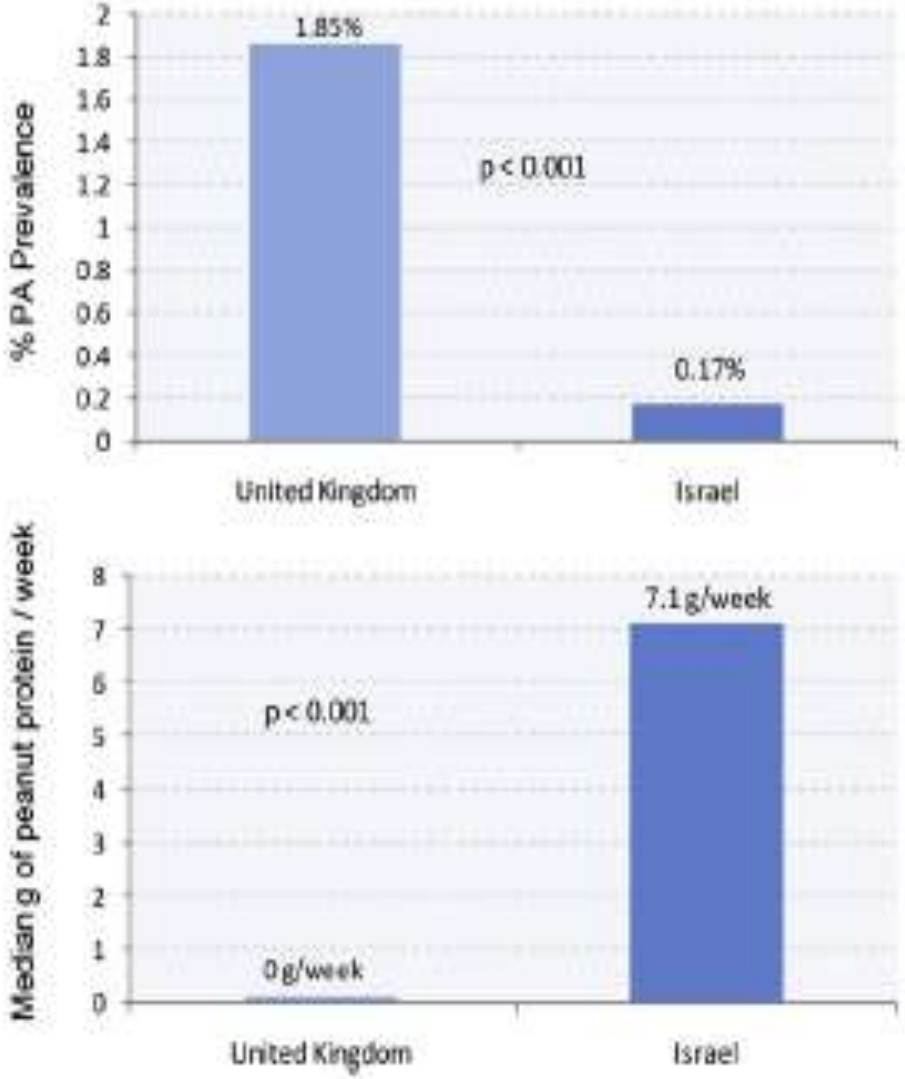


FIG 2. PA among children with FA (n = 293) as a function of environmental exposure depending on whether child first ate peanuts by 12 months of age. Reprinted with permission from Fox et al.[67]

POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo



Prevalence of Peanut Allergy in Children 4 - 18yrs

Peanut Protein Consumption 8 - 14 month

United Kingdom n = 5171
Israel n = 5615

FIG 3. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of PA. Adapted from Du Toit et al.[73]

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

G: Lack JACI ,129, 1195, 2012

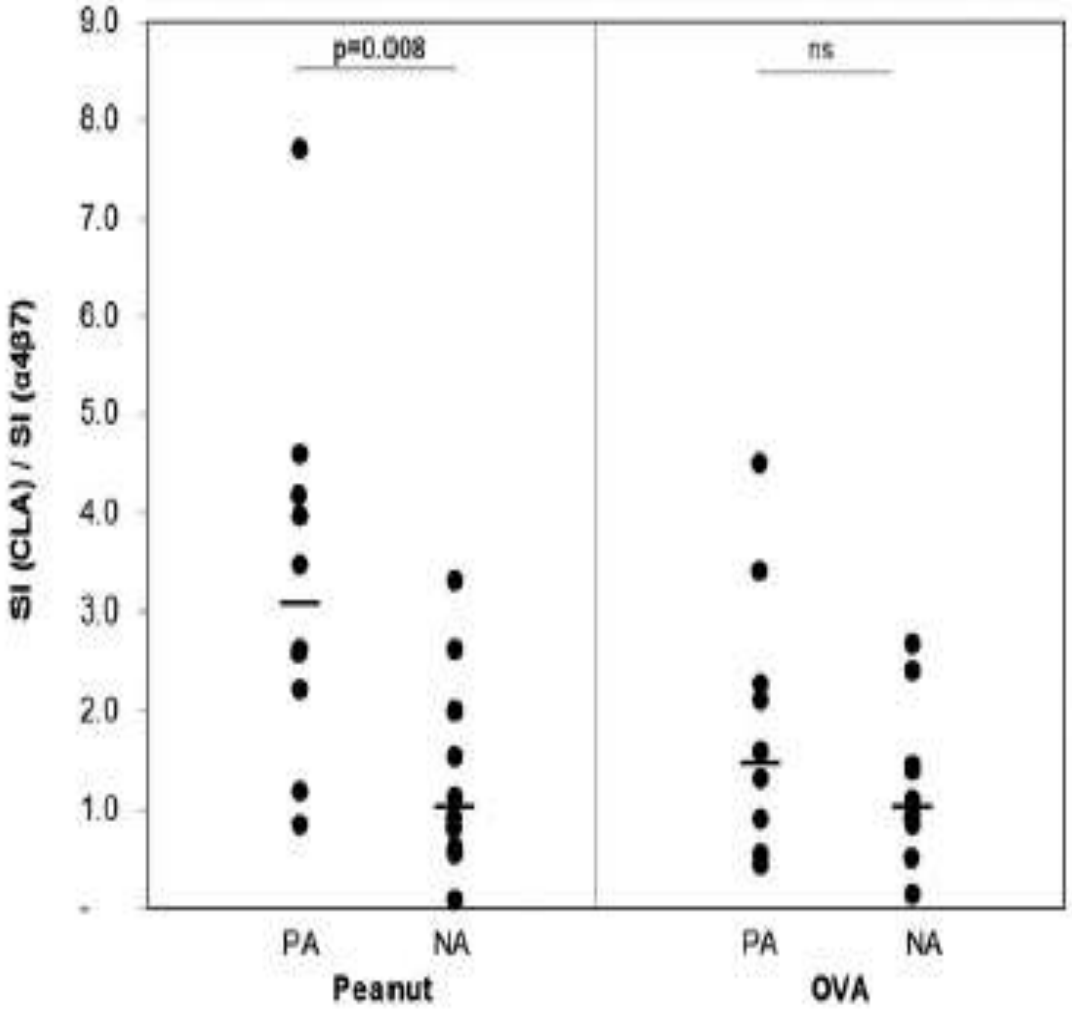


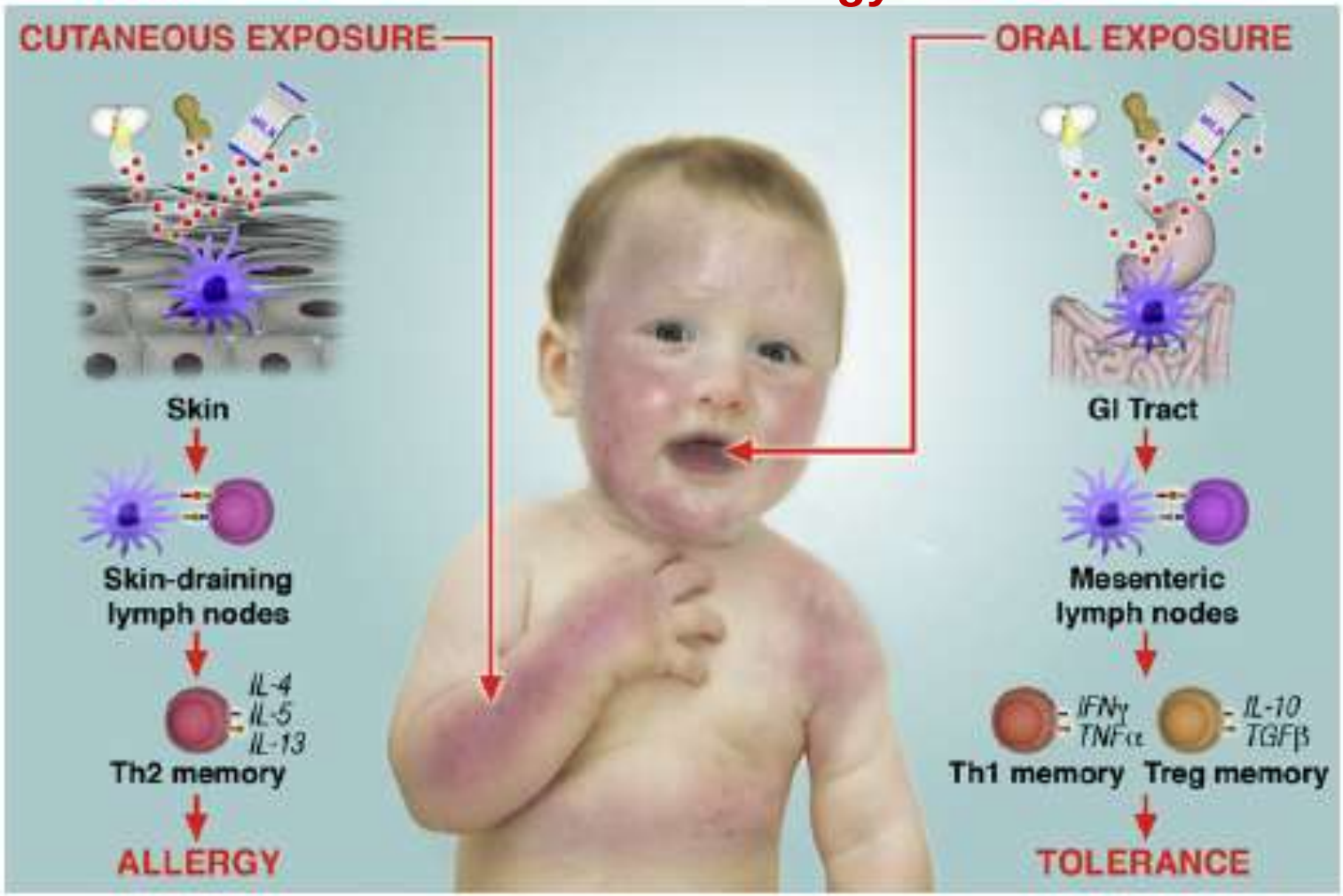
FIG 4. Ratio of stimulation index *(SI)* in the cutaneous lymphocyte antigen *(CLA)* subset relative to the SI in the α4β7 subset for patients with PA (n = 10) and nonallergic patients (*NA*; n = 10) with 400 μg/mL peanut antigen and OVA. Median values are represented by *bars*.

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Epidemiologic risks for food allergy

Gideon Lack, MD *London, United Kingdom*

Dual-allergen-exposure hypothesis for pathogenesis of food allergy.



POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

DUAL-ALLERGEN EXPOSURE HYPOTHESIS

Gideon Lack J Allergy Clin Immunol 2012;129:1187-97.

È una ipotesi alternativa alla strategia preventiva dell'allergia alimentare con l'allattamento materno esclusivo prolungato e lo svezzamento con cibi solidi ritardato, suggerendo che

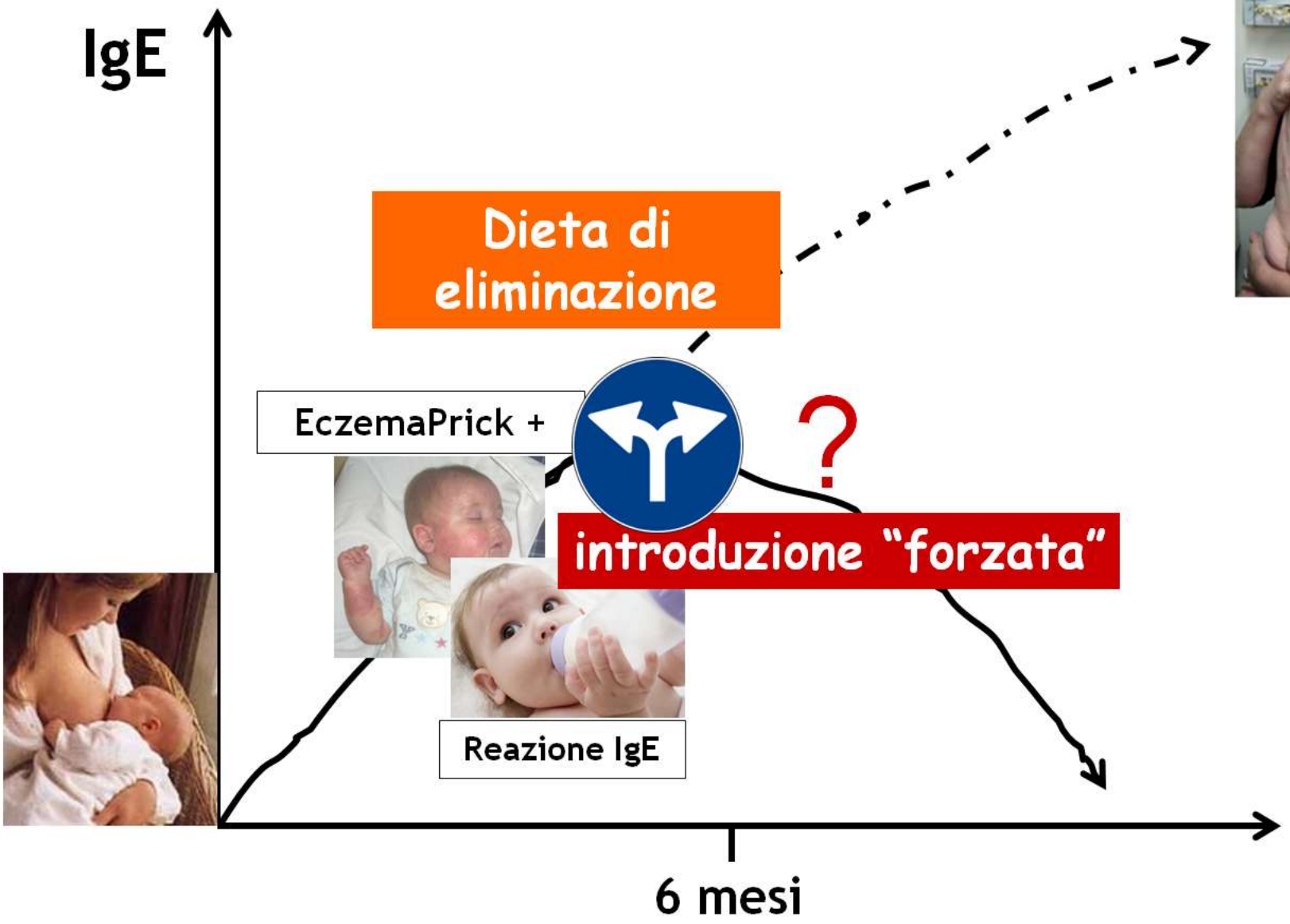
l'esposizione cutaneo precoce alle proteine alimentari attraverso una difettosa barriera cutanea porterebbe alla sensibilizzazione allergica e

che la precoce esposizione orale agli allergeni alimentari indurrebbe la tolleranza.

Progetto di Studio:

"Lattanti al bivio"

G. Longo



anche per il lattante ad alto rischio atopico

- non vi sono evidenze scientifiche che l'esclusione dalla dieta di alimenti considerati allergizzanti prevenga qualsiasi tipo di allergia: in gravidanza, alla mamma nutrice, al bambino;

•uno svezzamento "libero" verso il 6°mese con l'inserimento anche di LV e uovo possa favorire la tolleranza nei loro confronti;

•la sensibilizzazione allergica sarebbe imputabile alla via extra-intestinale;

•se c'è la dermatite atopica, va curata come m
non come malattia potenzialmente allergica.



L'autoreattività gioca un ruolo nella Dermatite Atopica?

meccanismi di sensibilizzazione delle IgE ad autoproteine in DA

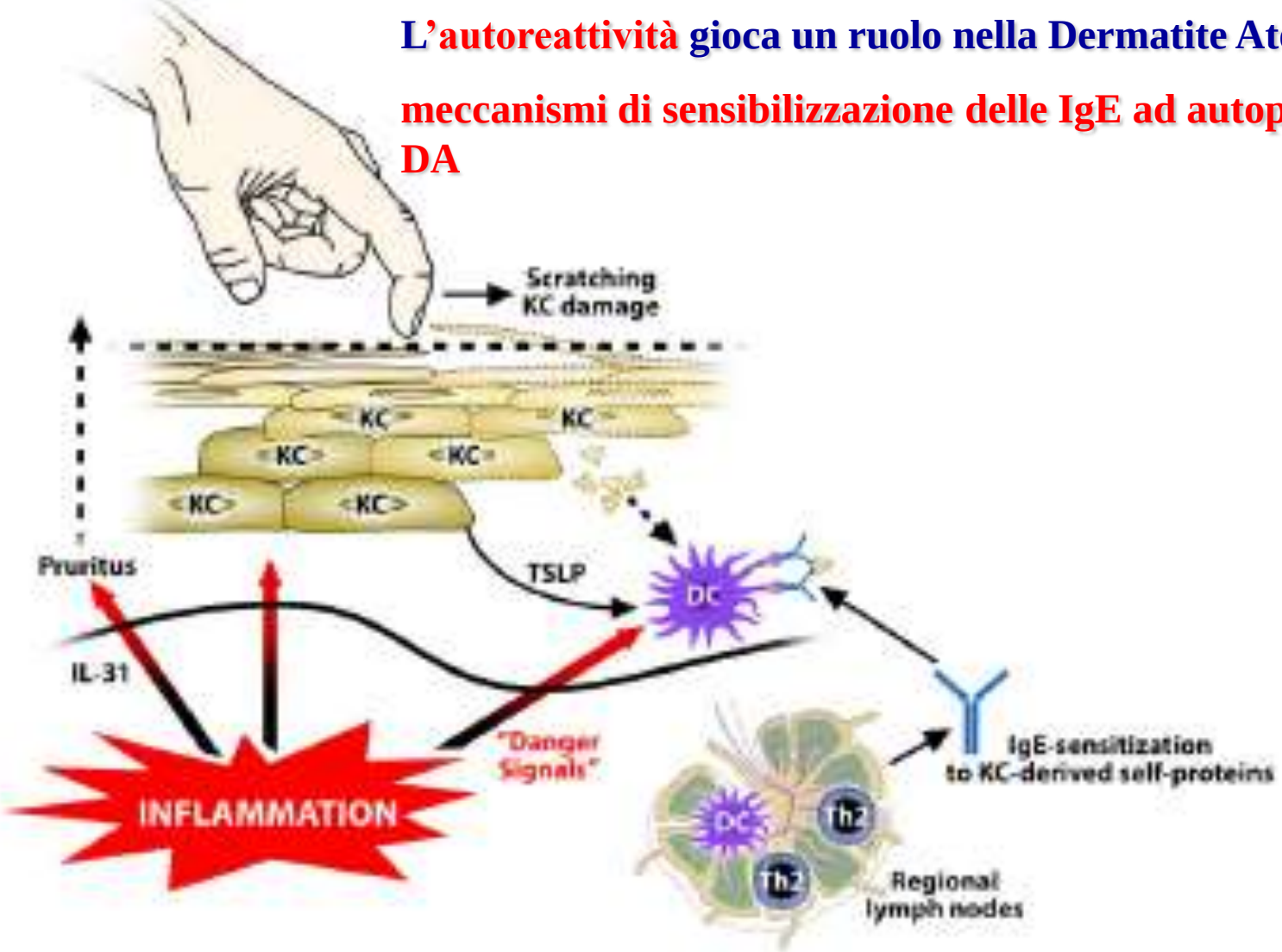


FIG 3. Mechanisms of IgE sensitization to epidermal self-proteins in patients with AD. Inflammation induces pruritus through IL-31 production. Scratching results in cellular damage and release of membranous and intracellular compounds from keratinocytes *(KC)* and possibly other skin cells. The local dendritic cells *(DC)* subjected to thymic stromal lymphopoietin *(TSLP)* will induce a T_H2 response and the generation of specific IgE directed against these self-proteins. IgE will bind to FcεRI on dendritic cells in the skin and thereby amplify the immune response and inflammatory reaction in the skin.

(JACI 2012;129:1209-15.)

L'allergologia del III millennio

cosa cambia

- nella gestione dell'allergia nel 1° anno di vita
- **nella diagnostica allergologica**
- nel monitoraggio del bambino con asma
- nell'immunoterapia specifica

l'allergia si allarga !?!?

EPILESSIA

RISVEGLI NOTTURNI

AFFATICAMENTO CRONICO

EMICRANIA

ECZEMA

SCARSO ACCRESCIMENTO

ORTICARIA

SINTOMI RESPIRATORI

DOLORI ADDOMINALI

PRURITO ORALE

DIARREA

ANAFILASSI

VOMITO

SANGUE NELLE FECI

DISFAGIA

ANORESSIA

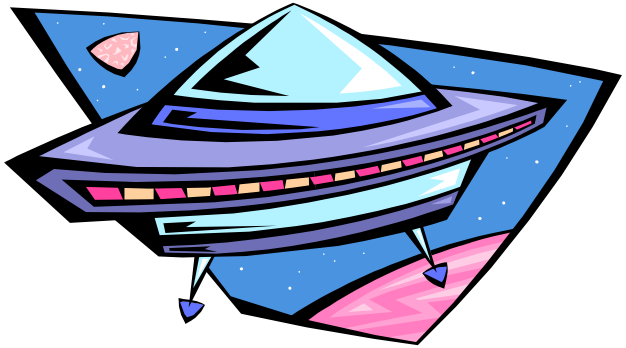
INFEZIONI RECIDIVANTI

OTITI RICORRENTI

COLON IRRITABILE

AFTOSI RECIDIVANTE

INTOLLERANZE fantasiose







Perché i test alternativi per le intolleranze hanno tanto successo?

- il diffondersi, negli ultimi decenni, di una "allergizzazione" di malattie ad eziologia sconosciuta (per la medicina "ufficiale") e distanti tra loro (emicrania, colon irritabile, sindrome della fatica cronica, iperattività, artralgie, …)
- E' molto difficile che questi disturbi vengano riconosciuti come causati da una reazione avversa ad un alimento tramite l'attuale gold standard per la diagnosi di allergia
- La "sete" di diagnosi e terapie causali potrebbero aver favorito il successo e la diffusione di questi tests

Senna et al. Alternative tests in the diagnosis of food allergies. Recenti Prog Med. 2002 May;93(5):327-34

CORRIERE DELLA SERA ■ VENERDÌ 2 NOVEMBRE 2007

Dall'esame del capello a quello della forza muscolare. «Nessuna base scientifica»

I test per le intolleranze alimentari? «Li fanno tutti, ma sono una truffa»

I medici: sono inutili. In nove casi su dieci l'esito è positivo

Interpretazione Una originale spiegazione in chiave evoluzionistica

La teoria infiammatoria

In azione le cellule dell'immunità «innata»

Corriere della Sera Salute 8 aprile 2012

«Ci sono studi — — che dimostrano come certi cibi stimolino i *toll like receptor* 2 delle cellule dell'immunità innata (quella che risponde subito ad agenti estranei all'organismo, *ndr*), le quali producono sostanze infiammatorie come le citochine. Non solo: persone che lamentano disturbi legati all'assunzione di certi cibi producono una particolare sostanza chiamata *Baff* (B cell activating factor) che attiva l'infiammazione».

Le sostanze infiammatorie, liberate dalle cellule immunitarie, darebbero origine a una serie di disturbi che si possono manifestare nel tempo (per le allergie vere ai cibi, invece, i sintomi sono immediati e si presentano subito dopo l'assunzione di un particolare alimento allergizzante).

Questi disturbi possono riguardare l'intestino (gonfiori diarrea, sindrome del colon irritabile, gastrite), il sistema respiratorio (sinusiti, bronchiti, faringiti, infezioni ripetute, asma), la pelle (eczema, orticaria dermatiti, psoriasi), il sistema nervoso (mal di testa, difficoltà di concentrazione, sindrome da stanchezza cronica, insonnia), quello genito-urinario (cistiti, vaginiti, candidosi) e quello muscolare (dolori articolari e muscolari, crampi, artrite). È come se l'introduzione di un alimento verso il quale si è intolleranti si traducesse in un lento avvelenamento dell'organismo con sintomi difficili da interpretare.

Ma come scoprire questa *liaison dangereuse* fra il sistema immunitar mento? Risponde Speciani: «Con il dosaggio delle IgG, anticorpi che vengono prodotti dal sistema immunitario quando viene a contatto

Il problema più importante, a questo punto, è l'identikit dei cibi che provocano infiammazione. Le IgG, aiutano, ma sul mercato esiste una serie di test che hanno l'obiettivo di identificare, con metodi diversi il cibo-nemico: sono il Driatest, il Creavutest, il Biotricostest, il Vegatest, il Citotest.

Test intolleranze alimentari

- **La maggior parte degli studi della letteratura, oltre a non permettere una distinzione tra attivo e placebo, mostrano anche una scarsa riproducibilità tra gli investigatori**

pertanto:

- **I metodi di diagnosi delle allergie/intolleranze alimentari non hanno sufficienti sensibilità e specificità per essere raccomandati, almeno secondo gli studi condotti secondo criteri metodologici raccomandati dall' Evidence Based Medicine**
- **Anzi, in taluni casi possono essere rischiosi (come il test di provocazione/neutralizzazione che viene "disapprovato" più che "non approvato")**

Diagnosi Allergologica

Iter diagnostico

Test di provocazione

Dieta di eliminazione

IgE spec.

SPT - (APT?)

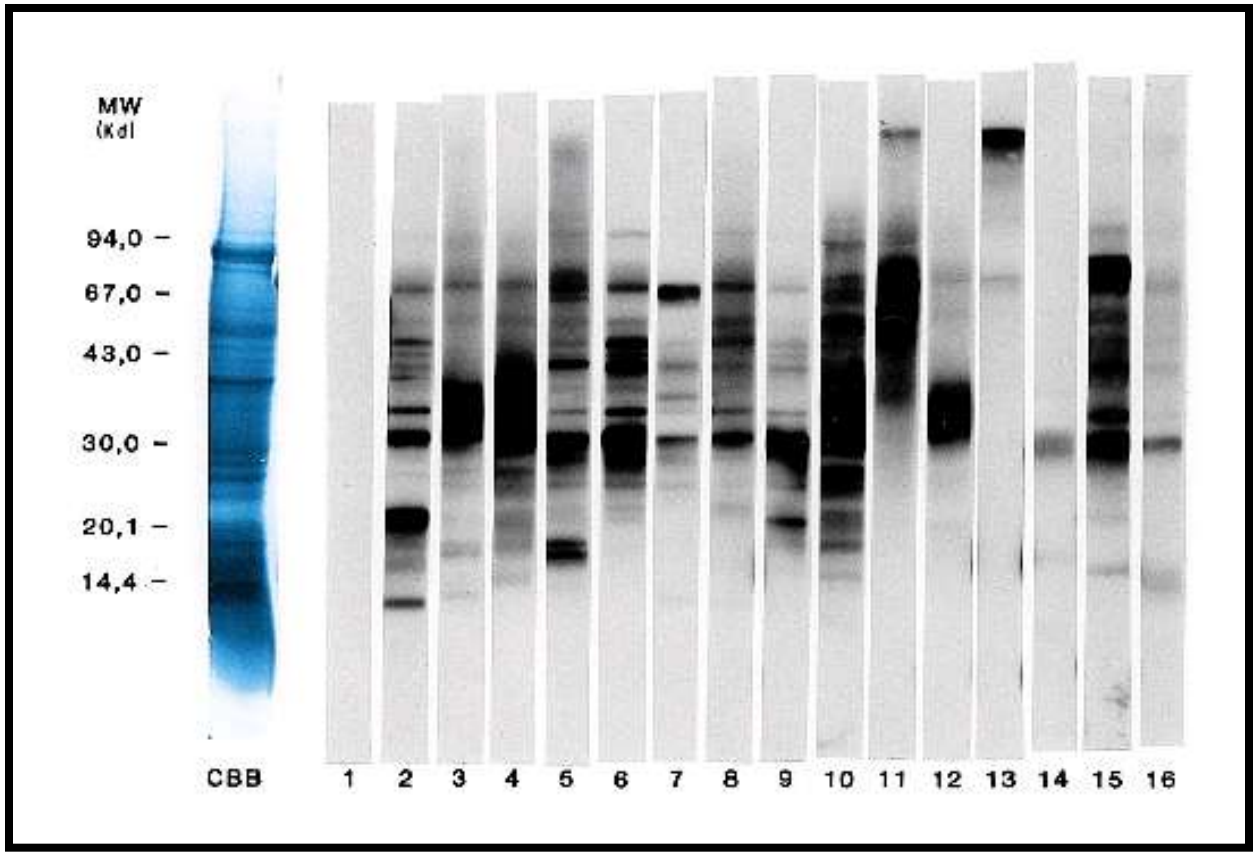
Esame obiettivo

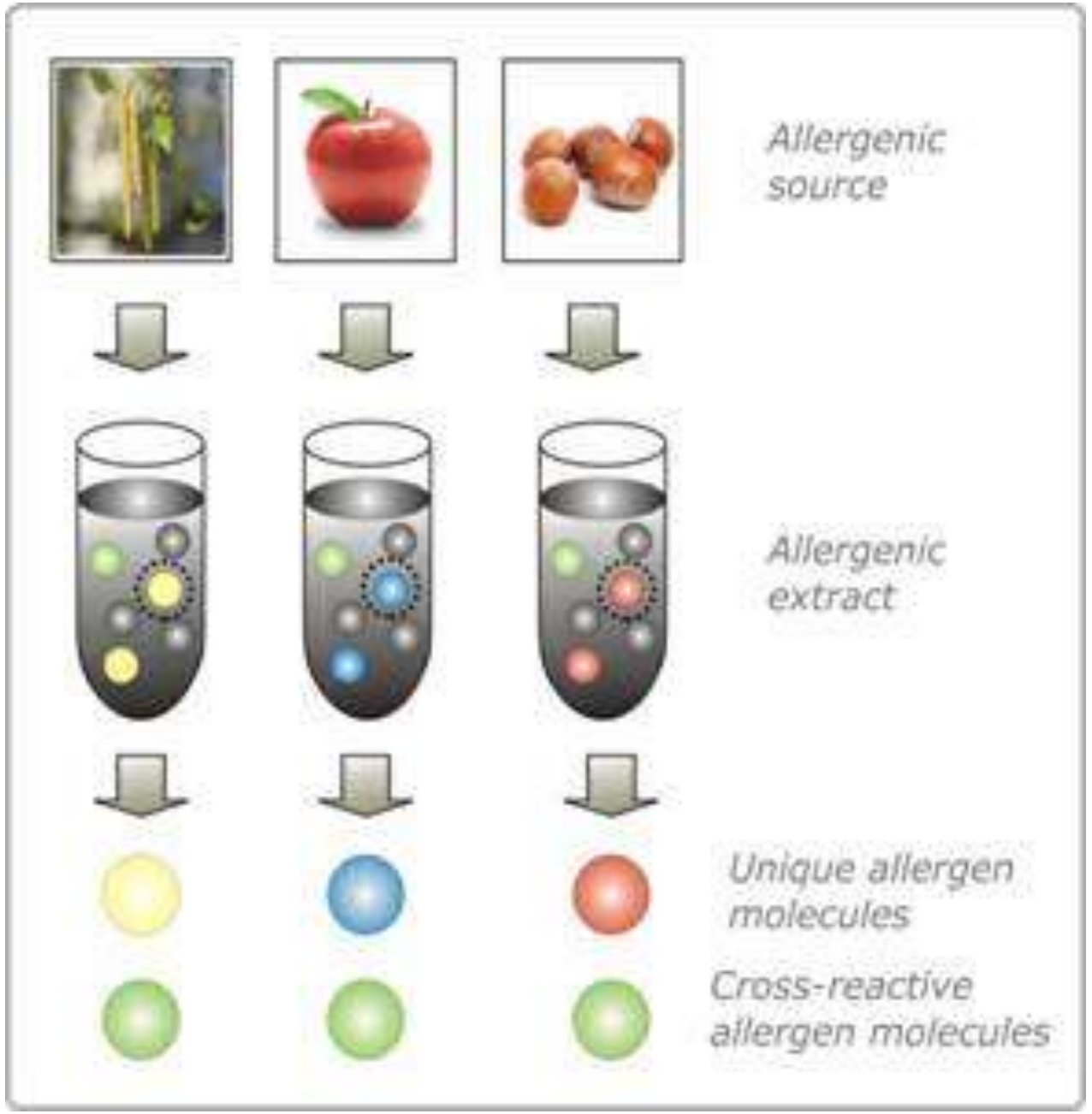
Anamnesi accurata



Complessità fonti allergeniche

SDS-gPAGE di un allergene + Immunoblotting con 16 Sieri

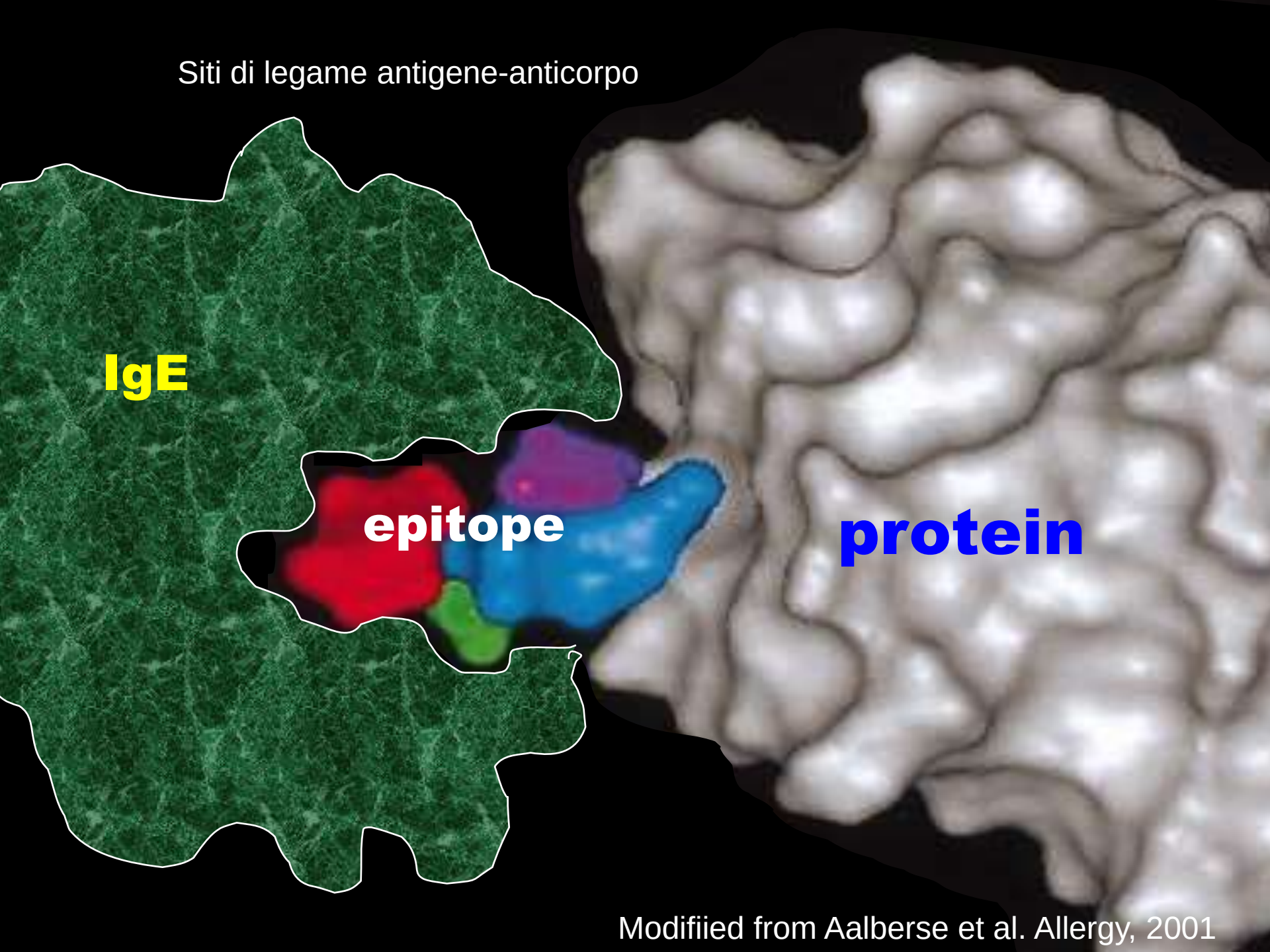



Allergenic source
Allergenic extract
Unique allergen molecules
Cross-reactive allergen molecules

Le nuove tecnologie

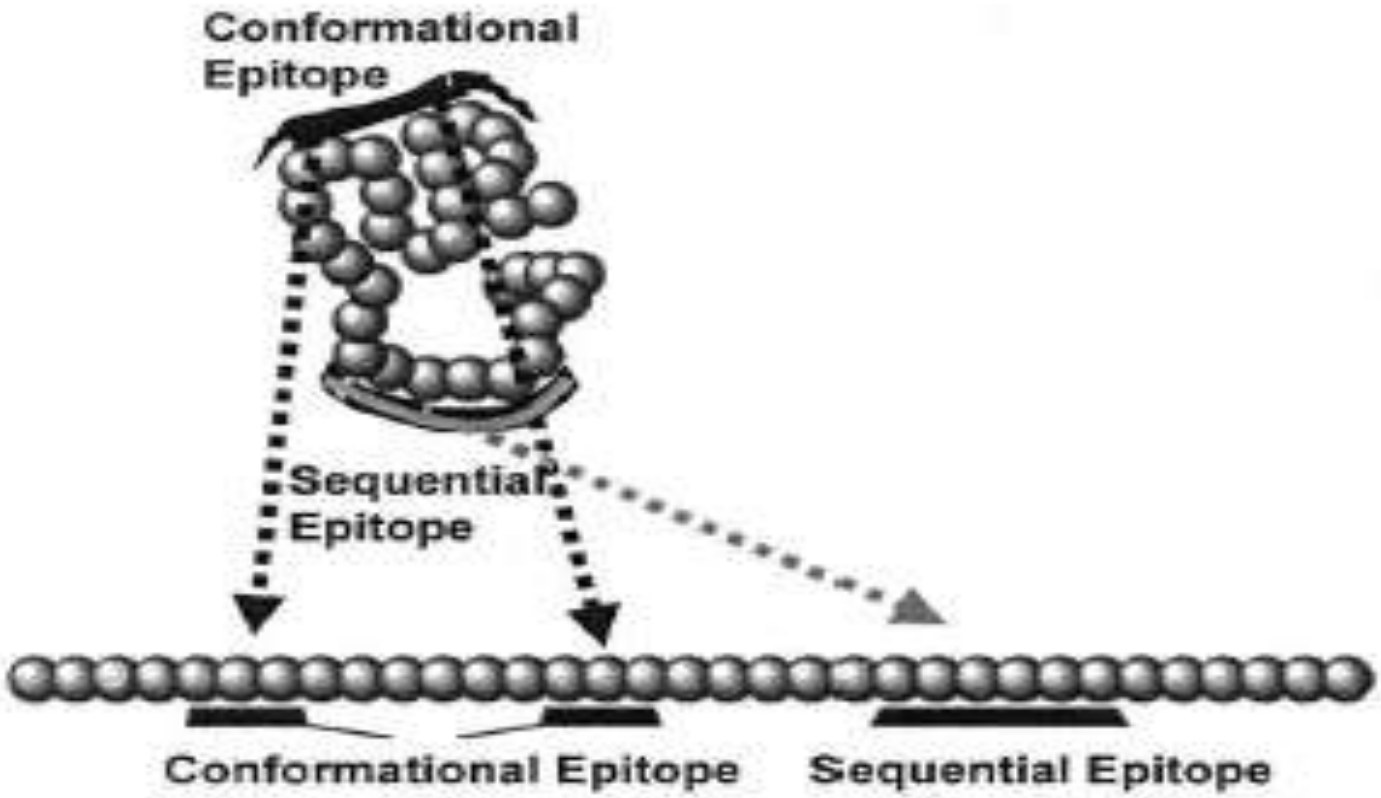
- Dal genetic engineering (*80s*) agli allergeni ricombinanti e alla allergologia molecolare (*90s*)
- Dalle nanotecnologie del DNA (DNA chips) (*90s*) alle protein chips e ai microarray immunoassays (*2002*)
- Verso una "Component Resolved Diagnosis" (CRD)

Siti di legame antigene-anticorpo

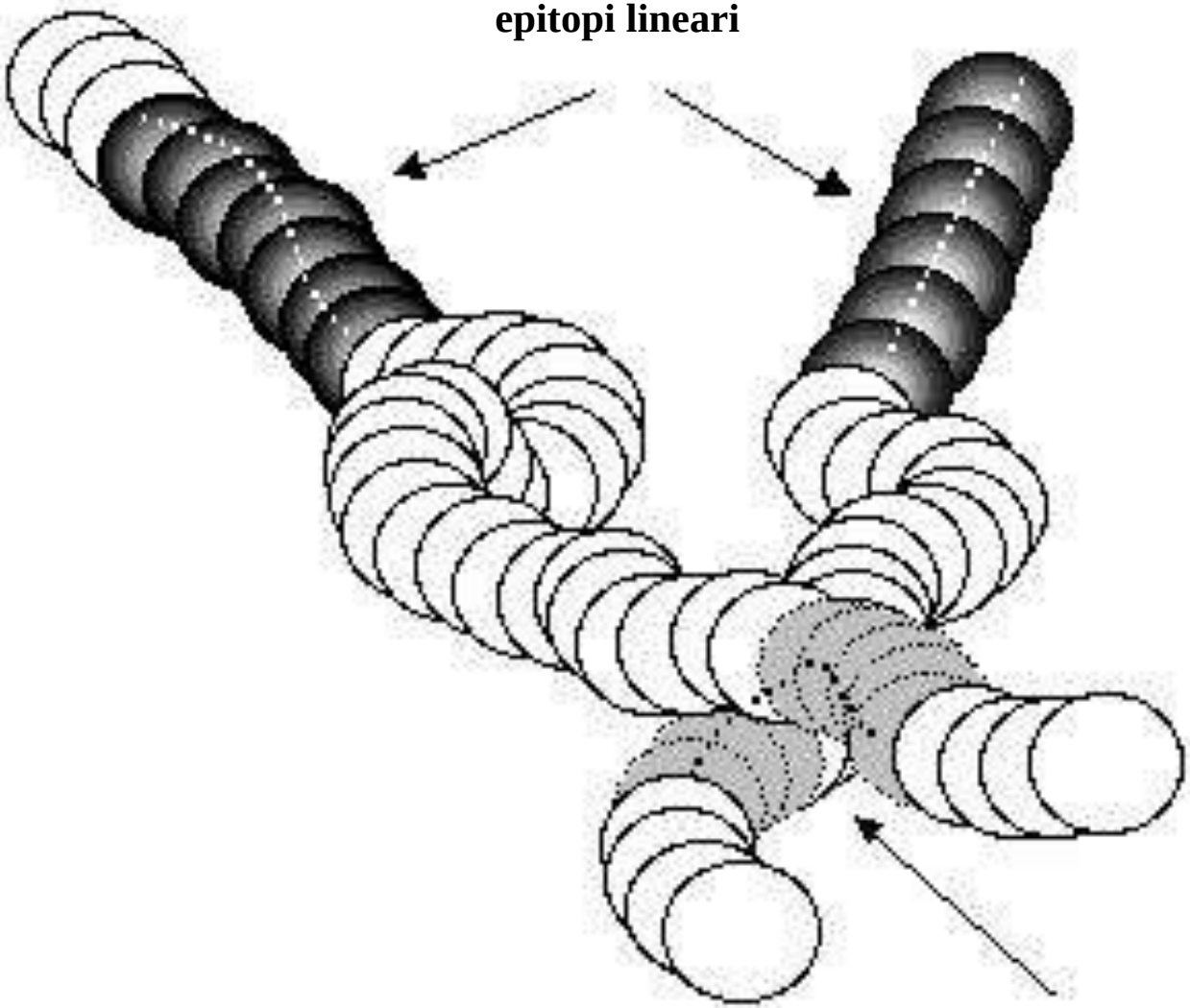


Modifiied from Aalberse et al. Allergy, 2001

Conformazione Antigenica



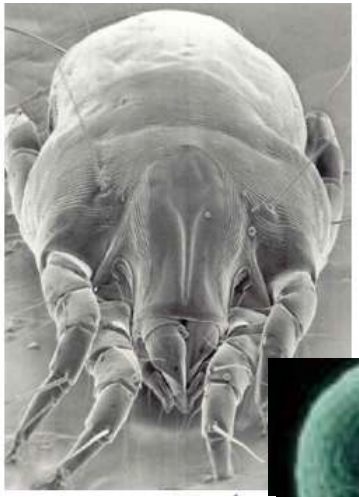
epitopi lineari



epitopo conformazionale

giovanni.cavagni@gmail.com

Fonte allergenica



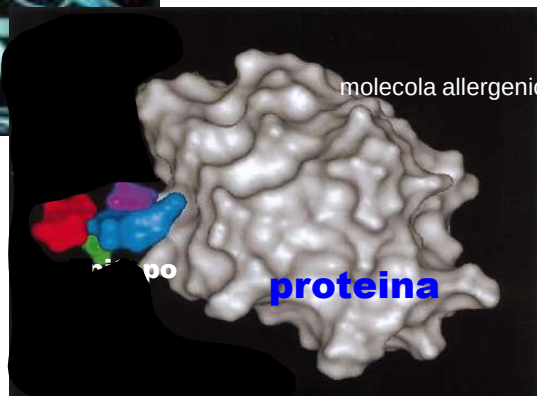
“allergene”



Particella o componente tissutale allergenica



Molecola allergenica



Epitopo (B) allergenico

Nomenclatura delle molecole allergeniche

Phleum pratense 1

r = ricombinante
n = nativa
s = sinthetica

→ rPhl p 1

- Prime 3 lettere: Genere
- Lettera staccata: Specie
- Ordine di identificazione e/o clonazione

Dermatophagoides pteronyssinus 1.016

r = ricombinante
n = nativa
s = sinthetica

→ Der p 1.0101 → Der p 1.0123

isoforme

Simile peso molecolare
. Funzione biologica identica,
> 67% identità della sequenza primaria .

Modificata da Marsh DG, Bull WHO, 1975

Nomenclatura delle molecole allergeniche

Caseina bovina 8

r = ricombinante
n = nativa
s = sinthetica

→ **nBos d 8**

- Prime 3 lettere: Genere
- Lettera staccata: Specie
- Ordine di identificazione e/o clonazione

Ovomucoide di uovo di Gallina domestica

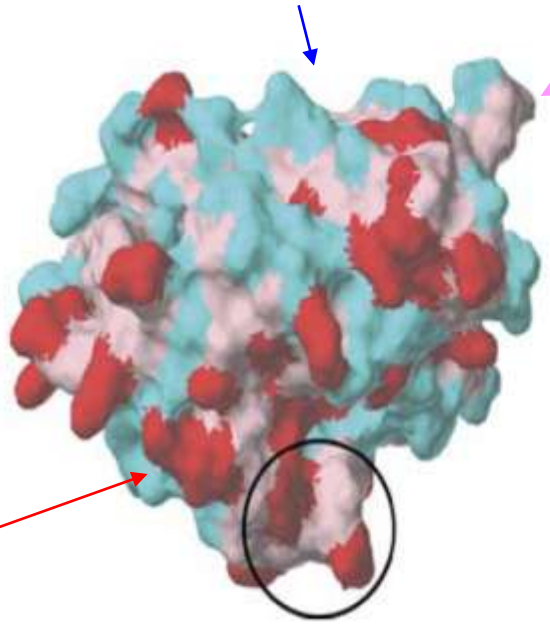
r = ricombinante
n = nativa
s = sinthetica

→ **nGal d 1**

Modificata da Marsh DG, Bull WHO, 1975

zone non
antigeniche

zone
scarsamente
antigeniche

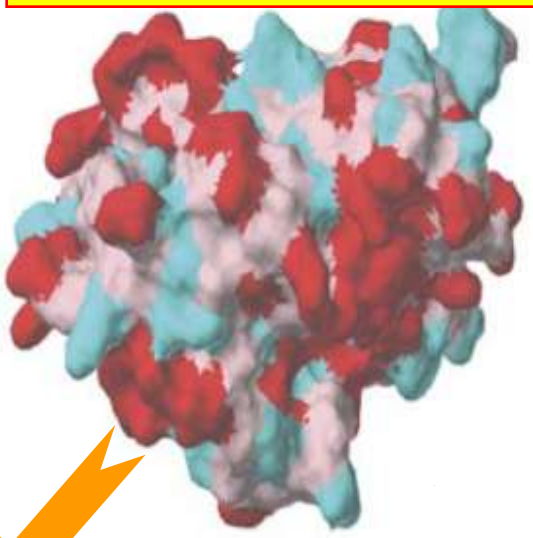


zone
altamente
antigeniche

„ottimi“ epitopi B

ogni epitopo diverso dall‘altro

Reattività crociata tra Bet v 1 (betulla), Mal d 1 (mela), e Gly m 4 (soia)



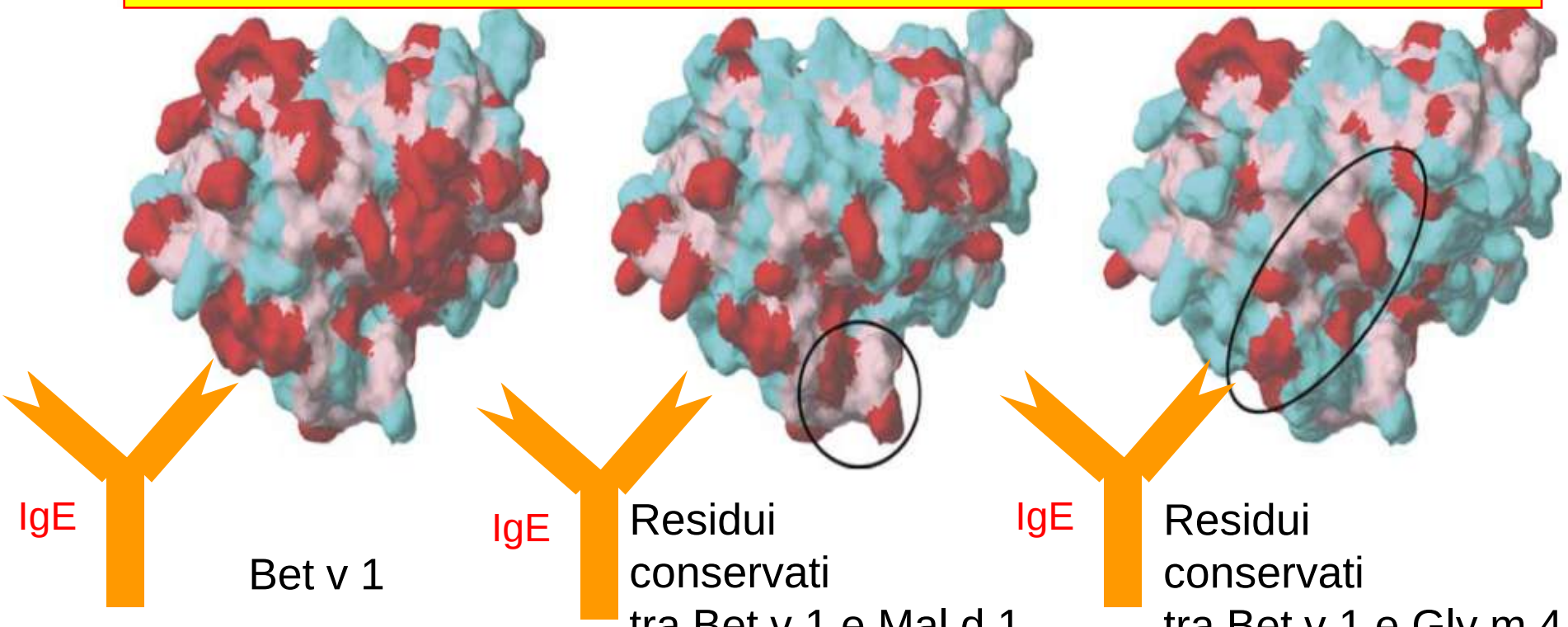
IgE

Bet v 1

estratto “betulla”

molecola Bet v 1

Reattività crociata tra Bet v 1 (betulla), Mal d 1 (mela), e Gly m 4 (soia)

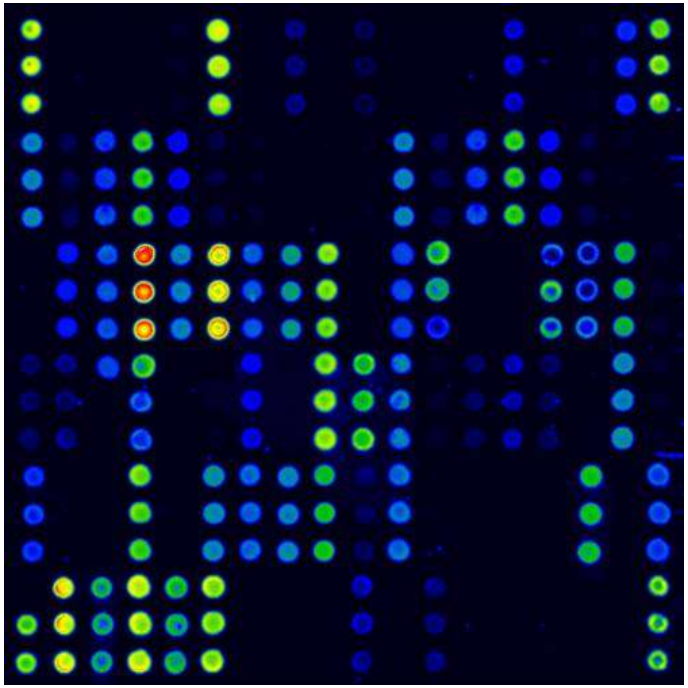


estratto	“betulla”	“mela”	“soja”
molecola	Bet v 1	Mal d 1	Gly m 4

Modificato da Aalberse et al. Allergy, 2001

Test molecolari: le tecnologie disponibili





Sistemi tradizionali

- *Test mirati*
- *Risultati quantitativi*
- *Automazione totale*

Sistemi multiplexing

- *Profilo di sensibilizzazione*
- *Risultati semi-quantitativi*
- *Automazione parziale*

TEST ImmunoCap ISAC
(*Immuno Solid-phase Allergen Chip*)

- **Test semi quantitativo per la rilevazione di anticorpi IgE specifici**

- **Definizione a livello molecolare di un profilo allergenico ad ampio spettro (112 molecole ricombinanti o native altamente purificate da oltre 50 fonti allergeniche) con le eventuali possibili cross-reazioni.**

- **Solo 20 µL di siero (pari a 1 goccia di siero)**

Via Emilia Ovest, 12
43100 Parma
Tel. +39 0521 29.81
Fax. +039 0521 99.42.04

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo
Dir. San. Dr. Maurizio Falzoi

ImmunoCAP ISAC

INFORMAZIONI CAMPIONE		INFORMAZIONI PAZIENTE			
ID Campione:	0Q25224_1	ID Paziente:	1207		
Data Campione:	23.02.2011	Nome:	VANNINI OSCAR		
Test QC:	Passed	Data di nascita:	23/09/2009	Età:	1
Data di stampa:	23.02.2011	ID/MR#:		Sesso:	

INFORMAZIONI RICHIEDENTE	
Clinico richiedente:	Prof. G. Cavagni
Indirizzo:	

Risultati positivi delle IgE allergene specifiche

Componenti marker specie specifici

Alimenti vegetali			
Kiwi	nAct d 1	Cisteina Proteasi	27 ISU
Nocciola	nCor a 9	Proteina di deposito, 11S globulina	0,9 ISU
Grano	nTri a aA_TI	Alfa-Amilasi / Inibitori di Tripsina	1,2 ISU
Alimenti non vegetali			
Carpa	rCyp c 1	Parvalbumina	1,8 ISU
Merluzzo	rGad c 1	Parvalbumina	1,7 ISU
Uovo, Ovomucoide	nGal d 1	Ovomucoide	6,8 ISU
Uovo, Ovotrasferrina	nGal d 3	Conalbumina	2,5 ISU
Latte, Alfa-lattoalbumina	nBos d 4	Alfa-lattoalbumina	0,9 ISU
Latte, Caseina	nBos d 8	Caseina	0,5 ISU
Acari			
Acaro della polvere	nDer p 2	Famiglia NPC2	43 ISU
	rDer f 2	Famiglia NPC2	31 ISU
Acaro delle derrate	rEur m 2	Famiglia NPC2	2,8 ISU

Componenti marker specifici con provata ma limitata crossreattività

Proteina PR-10			
Sedano	rApi g 1	Proteina PR-10	1,1 ISU
Carota	rDau c 1	Proteina PR-10	0,9 ISU

Componenti marker specie specifici

Alimenti non vegetali

Latte, Alfa-lattoalbumina	nBos d 4	Alfa-lattoalbumina	29 ISU	
Latte, Beta-lattoglobulina	nBos d 5	Beta-lattoglobulina	14 ISU	
Latte, Caseina	nBos d 8	Caseina	52 ISU	

Animali

Gatto	rFel d 1	Uteroglobina	38 ISU	

Muffe

Alternaria	rAlt a 1		15 ISU	

Componenti marker specifici con provata ma limitata crossreattività

Proteina trasferimento lipidico (LTP)

Pesca	nPru p 3	Proteina trasferimento lipidico (LTP)	3,6 ISU	
Assenzio selvatico	nArt v 3	Proteina trasferimento lipidico (LTP)	2,1 ISU	

Componenti marker crossreattivi

Albumina serica

BSA (Albumina Serica Bovina)	nBos d 6	Albumina serica	2,4 ISU	
Gatto	nFel d 2	Albumina serica	1 ISU	
Cane	nCan f 3	Albumina serica	1 ISU	

ISAC Standardized Units (ISU)	Level
< 0.3	Negativo
0.3 - 0.9	Basso
1 - 14.9	Moderato - Alto
[1] #8	Molto alto

Il Responsabile
Prof. Giovanni Cavagni

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Componenti marker specifici con provata ma limitata crossreattività

Proteina PR-10

Betulla	rBet v 1	Proteina PR-10	26 ISU
Ontano	rAln g 1	Proteina PR-10	7,1 ISU
Polline di Nocciolo	rCor a 1.0101	Proteina PR-10	52 ISU
Nocciola	rCor a 1.0401	Proteina PR-10	11 ISU
Mela	rMal d 1	Proteina PR-10	15 ISU
Pesca	rPru p 1	Proteina PR-10	17 ISU
Semi di soia	rGly m 4	Proteina PR-10	2,2 ISU
Arachide	rAra h 8	Proteina PR-10	20 ISU
Sedano	rApi g 1	Proteina PR-10	9,8 ISU
Carota	rDau c 1	Proteina PR-10	2,3 ISU

Componenti marker crossreattivi

Profilina

Betulla	rBet v 2	Profilina	2,7 ISU
Olivo	nOle e 2	Profilina	1,6 ISU
Lattice	rHev b 8	Profilina	2,3 ISU
Mercorella	rMer a 1	Profilina	2,6 ISU
Coda di topo	rPhl p 12	Profilina	1,2 ISU

ISAC Standardized Units (ISU)	Level
< 0.3	Negativo
0.3 - 0.9	Basso
1 - 14.9	Moderato - Alto
≥ 15	Molto alto

Il Direttore Tecnico del Laboratorio
Dott.ssa Maria Cristina Pattonieri

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Indagini diagnostiche livelli

TPO

ISAC test 3°

IgE spec. molecolare 2°

SPT 1°

Anamnesi + EO



IL GOLD STANDARD

NELL' ALLERGIA ALIMENTARE E' IL TEST DI PROVOCAZIONE ORALE DBPCFC



- Per TPO si intende la somministrazione orale di un alimento, seguita sotto controllo medico, in modo standardizzato e controllato.
- Il test è necessario per valutare con certezza se un bambino è clinicamente allergico ad un alimento sospettato

Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAIDSponsored Expert Panel Report BOYCE ET AL J ALLERGY CLIN IMMUNOL DECEMBER 2010

Cut-off IgEs for CMP

Autor	IgE s
Sampson 1997	32 kU/ L
Sampson 2001	15 kU/ L
Roehr 2001	50 kU/ L
Garcia- Ara 2001 (< 2 years)	5 kU/ L
Saarinen 2001	3,5 kU/ L

Clinical & Experimental Allergy, 1–10 doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03568.x
© 2010 Blackwell Publishing Ltd

ORIGINAL ARTICLE



Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy

L. E. D'Urbano[1]*, K. Pellegrino[2]*, M. C. Artesani[2], S. Donnanno[2], R. Luciano[3], C. Riccardi[2], A. E. Tozzi[4], L. Ravà[4], F. De Benedetti[1] and G. Cavagni[2]

[1]Rheumatology Research Laboratory, [2]Department of Paediatric Medicine–Allergy Unit, [3]Clinical Chemistry and [4]Epidemiology, I.R.C.C.S. Children's Hospital 'Bambino Gesù', Rome, Italy



Clinical & Experimental Allergy

Summary

Background The food challenge test (FCT) is the gold standard for the diagnosis of food allergy. This procedure is time consuming, costly and can induce potentially severe symptoms. An ideal *in vitro* test should allow to avoid the FCT.

Objective To assess the clinical performance of microarray for specific IgE (sIgE) detection in children with challenge-proven/excluded cow's milk (CM) or hen's egg (HE) allergy.

Methods One-hundred and four children with suspected IgE-mediated hypersensitivity to CM or HE were studied. In all patients, skin prick test, ImmunoCAP, microarray and FCT were performed.

Results The microarray components Bos d 8 for CM (27/58 patients) and Gal d 1 (20/46 patients) and Gal d 2 (24/46) for HE were the most frequently recognized allergens. Using the FCT results as the reference parameter, sIgE to Bos d 8 and Gal d 1 had the highest area under the curves. These were not significantly different from those obtained using the ImmunoCAP. Use of 95% clinical decision points (CDP) for sIgE to Bos d 8 and Gal d 1 resulted in higher negative predictive values (78% and 79%, respectively) than those obtained with the ImmunoCAP (57% and 59%).

Conclusions Our results show that in children with suspected CM or HE allergy, the microarray has a good ability to predict the FCT results. In a clinical application perspective, the microarray could be used as a second-level assay, if the ImmunoCAP sIgE is <95% CDP. This approach would lead to a decrease in the number of the FCT to be performed, as well as of positive FCTs with a subsequent decrease in severe reaction risk.

Keywords cow's milk allergy, food challenge test, hen's egg allergy, microarray, specific IgE

Submitted 16 February 2010; revised 18 May 2010; accepted 25 May 2010.

Correspondence:
Giovanni Cavagni, Department of Paediatric Medicine – Allergy Unit, I.R.C.C.S. Children's Hospital 'Bambino Gesù', Piazza S. Onofrio 4, 00165 Rome, Italy.
E-mail: giovanni.cavagni@opbg.net

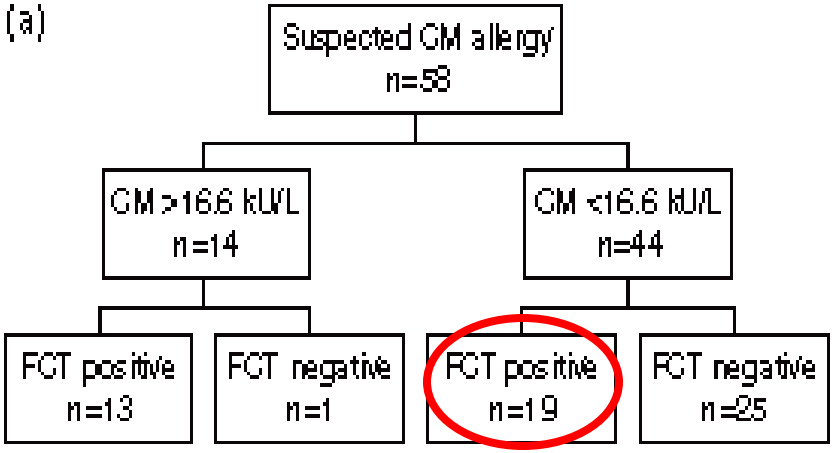
UNCORRECTED PROOF

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

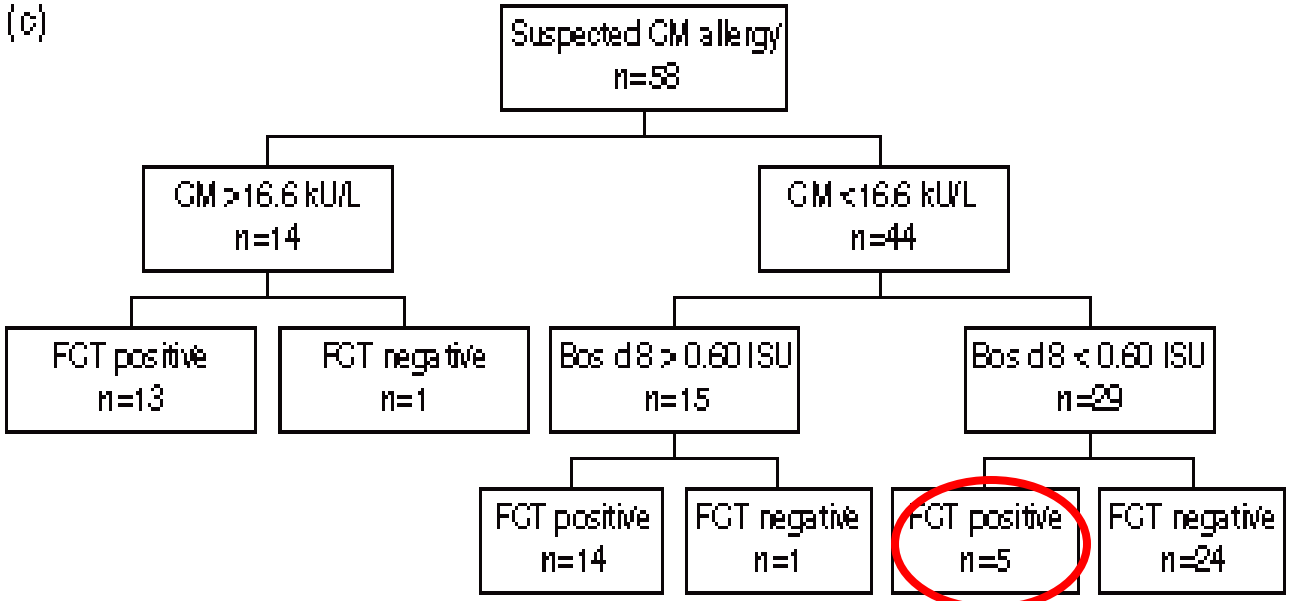


58 bambini
(età media 4,9 aa)
con sospetta allergia al latte
sottoposti a
SPT, ImmunoCAP,
Microarray e TPO

(a)



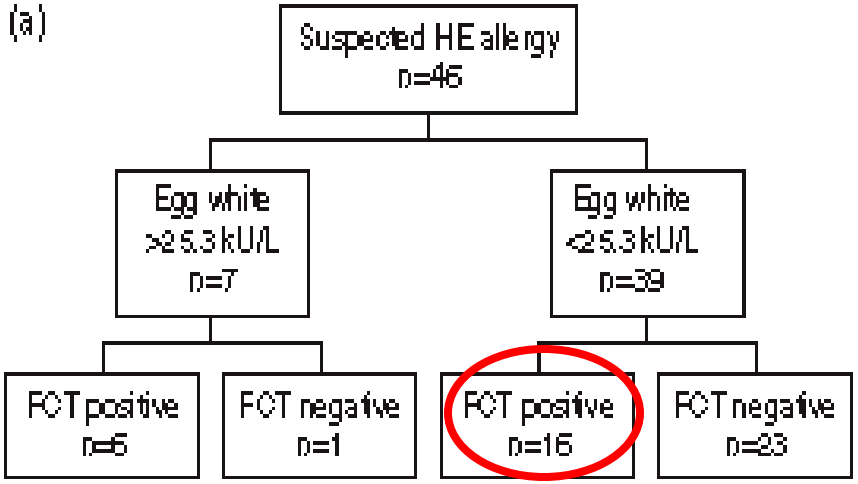
(c)



POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

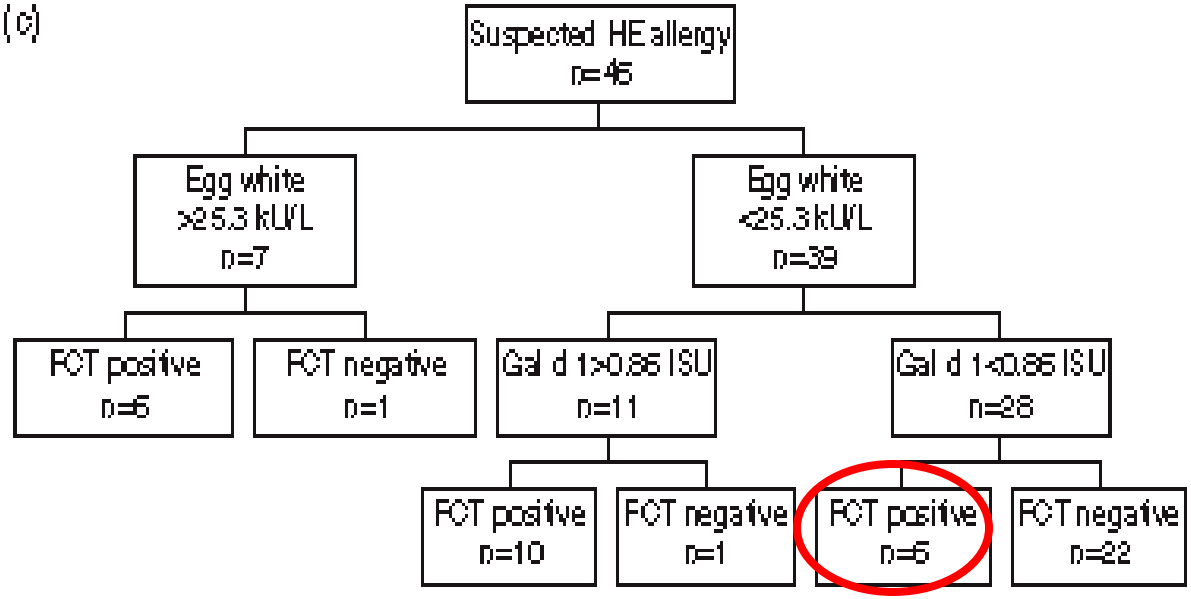
D'Urbano L.E. et al Clin Exp Allergy 2010; 40: 1561-70

(a)



(età media 4,9 aa)
con sospetta allergia all' uovo
sottoposti a
SPT, ImmunoCAP,
Microarray e TPO

(c)





POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

D'Urbano L.E. et al Clin Exp Allergy 2010; 40: 1561-70

conclusione

Nella pratica clinica l'utilizzo sequenziale dei due test ImmunoCAP e ISAC può rappresentare un approccio diagnostico *in vitro* che consente di arrivare al TPO con minor probabilità di comparsa di sintomatologia rischiosa.

ALLERGENI PRINCIPALI POSITIVI NELL'ESOFAGITE EOSINOFILA

Allergeni	sIgE Microarray N=30	sIgE ImmunoCAP N=30
Graminacee (Phl p1-6)	12/30 (40%)	10/30 (34%)
Acari (Der p/f 1-2)	10/30 (34%)	5/30 (17%)
Gatto (Fel d1)	7/30 (24%)	6/30 (20%)
Olivo (Ole e1)	5/30 (17%)	6/30 (20%)
Alternaria (Alt a6)	5/30 (17%)	4/30 (14%)
Parietaria (Par j2)	4/30 (14%)	5/30 (17%)
Kiwi (Act d1)	3/30 (10%)	0/30 (0%)
Betulla (Bet v1)	2/30 (7%)	0/30 (0%)
Pesca (Pru p1)	1/30 (4%)	n. d.
Arachidi (Ara h1-3)	1/30 (4%)	1/30 (4%)
Caseina (Bos d8)	1/30 (4%)	1/30 (4%)
Ovomucoide (Gal d2)	1/30 (4%)	3/30 (10%)
Pesce (Cyp c1, Gad c1)	1/30 (4%)	0/30 (0%)
Tropomiosine (Der p10)	1/30 (4%)	0/30 (0%)
Cane	0/30 (0%)	1/30 (4%)

L'allergologia del III millennio

cosa cambia

- nella gestione dell'allergia nel 1° anno di vita
- nella diagnostica allergologica
- **nel monitoraggio del bambino con asma**
- nell'immunoterapia specifica

GINA

monitoraggio del bambino con asma

Uno dei piu' importanti cambiamenti delle GINA 2006 è aver focalizzato l'importanza del CONTROLLO come outcome principale

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

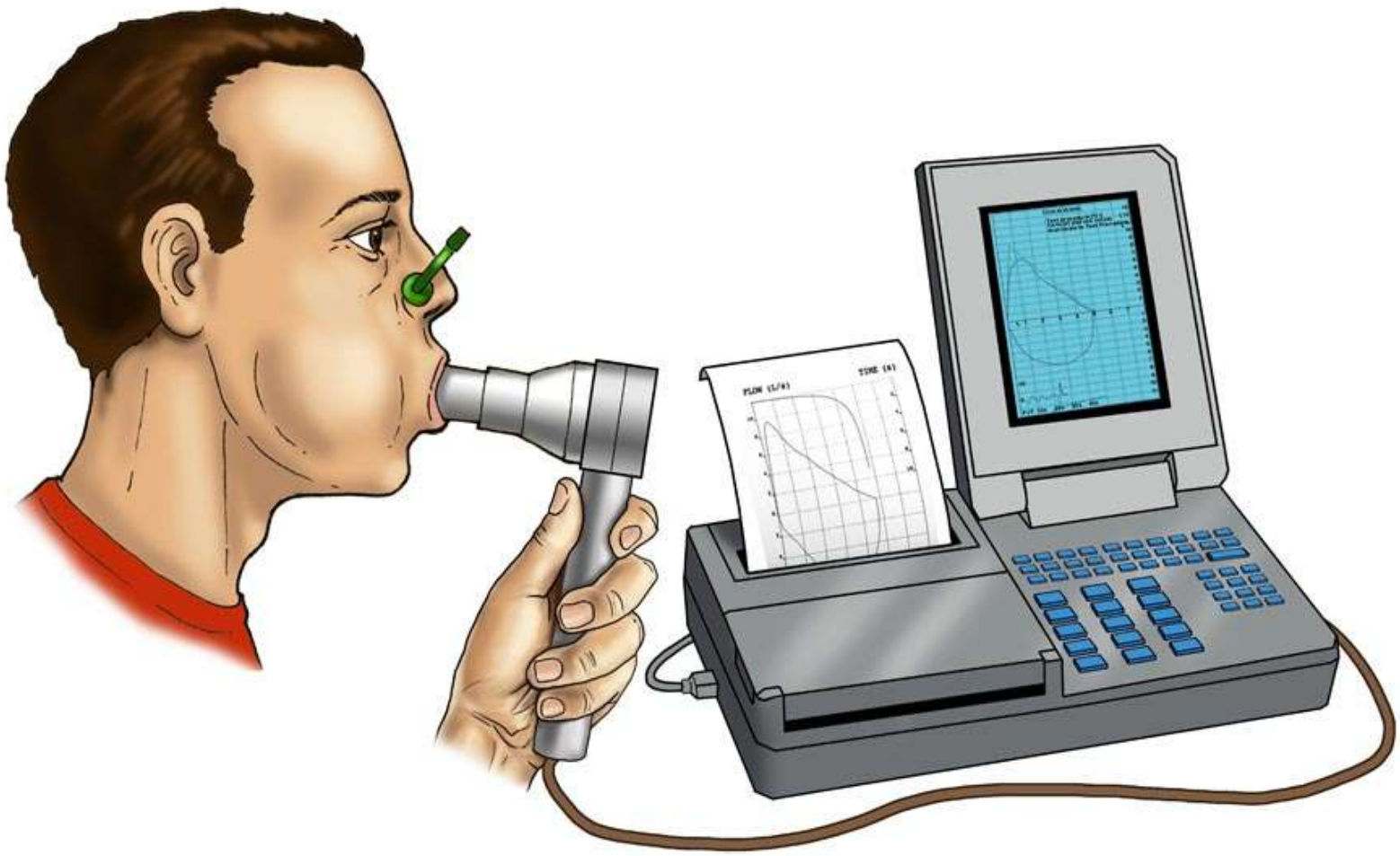
Quali sono i migliori parametri per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma ?



Non sono gli SINT

SINTOMI (E.O. + questionari)

- SPIROMETRIA
- MARKERS DI FLOGOSI



office spirometry

SPIROMETRIA E ASMA



DIAGNOSI

Confermare la diagnosi di asma

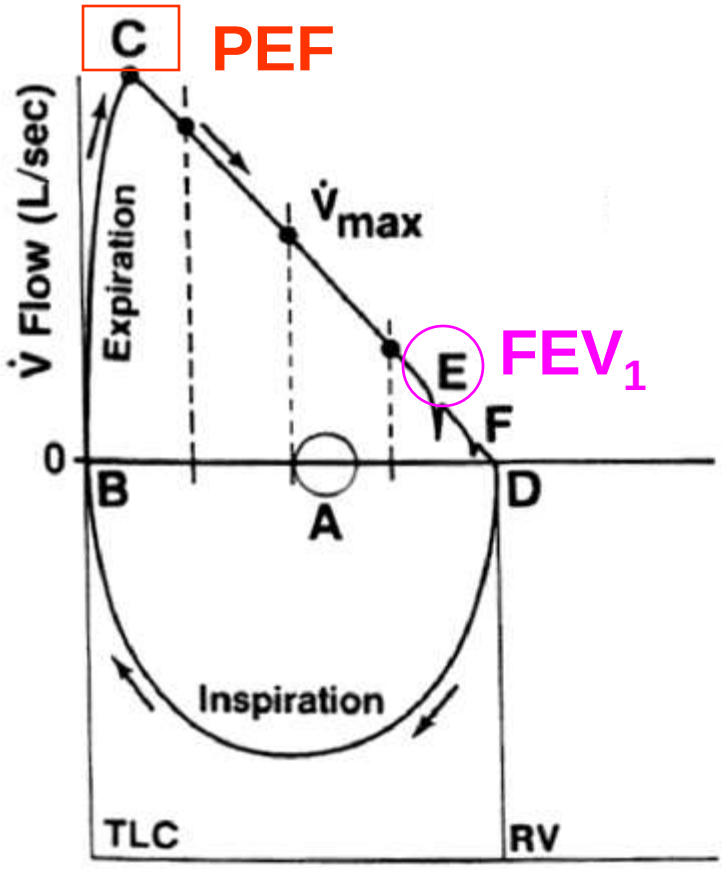
DEFINIZIONE DI GRAVITA'

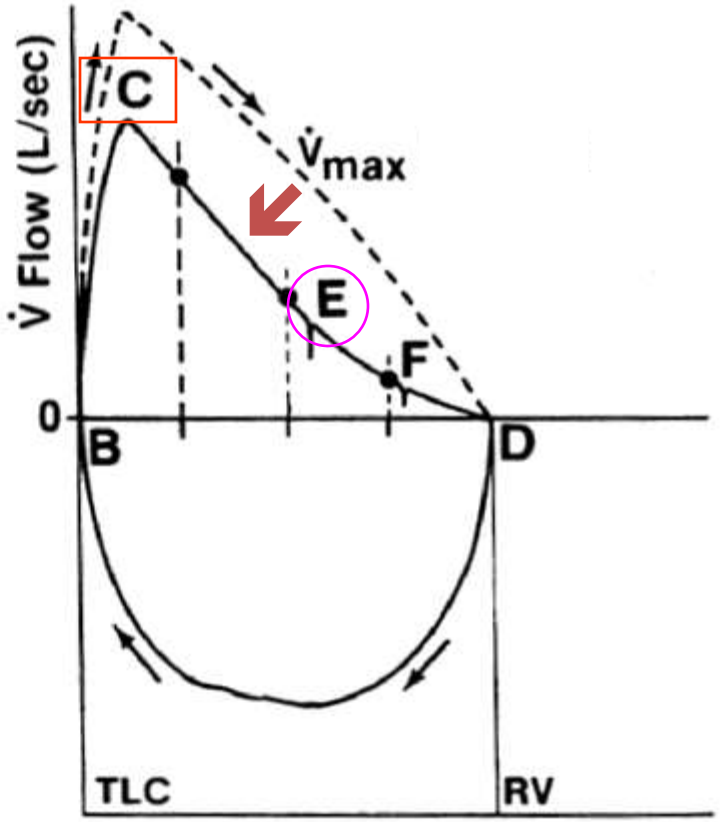
Stabilire la severità e la reversibilità della limitazione al flusso delle vie aeree

MONITORAGGIO

Mantenere la funzione respiratoria il più possibile vicina ai valori di normalità

Normale Ostruzione bronchiale





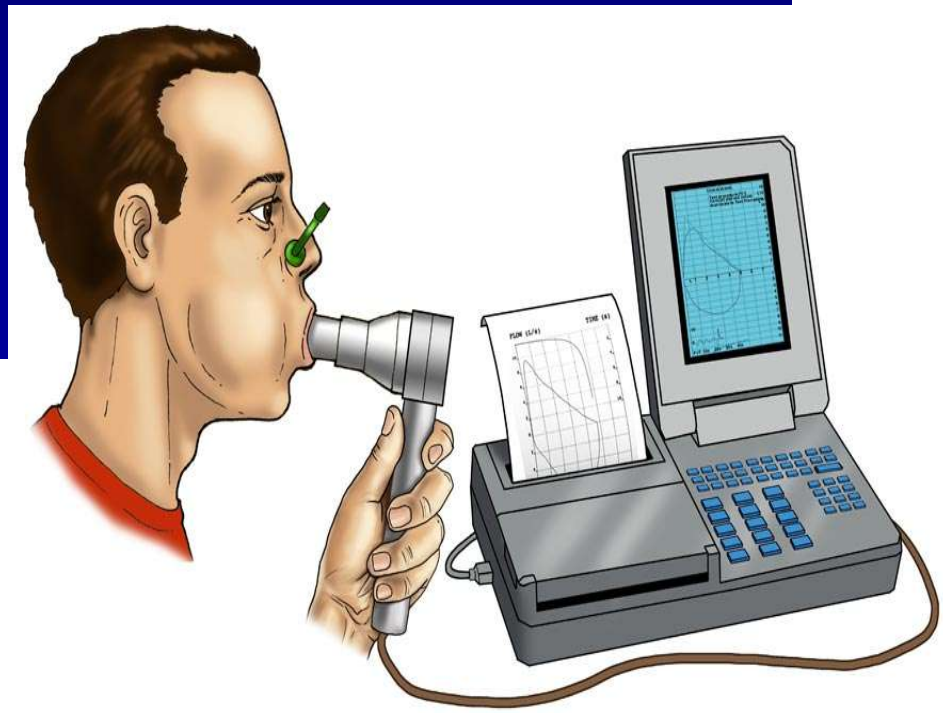
POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Test di broncodilatazione

- ✓ **Spirometria basale**
- ✓ **Somministrazione di salbutamolo 300-400 μg**
- ✓ **Dopo 15 minuti ripetere la spirometria**

Test positivo se :

aumento del $FEV_1 \geq 12\%$ ($FEF_{25-75} > 45\%$)



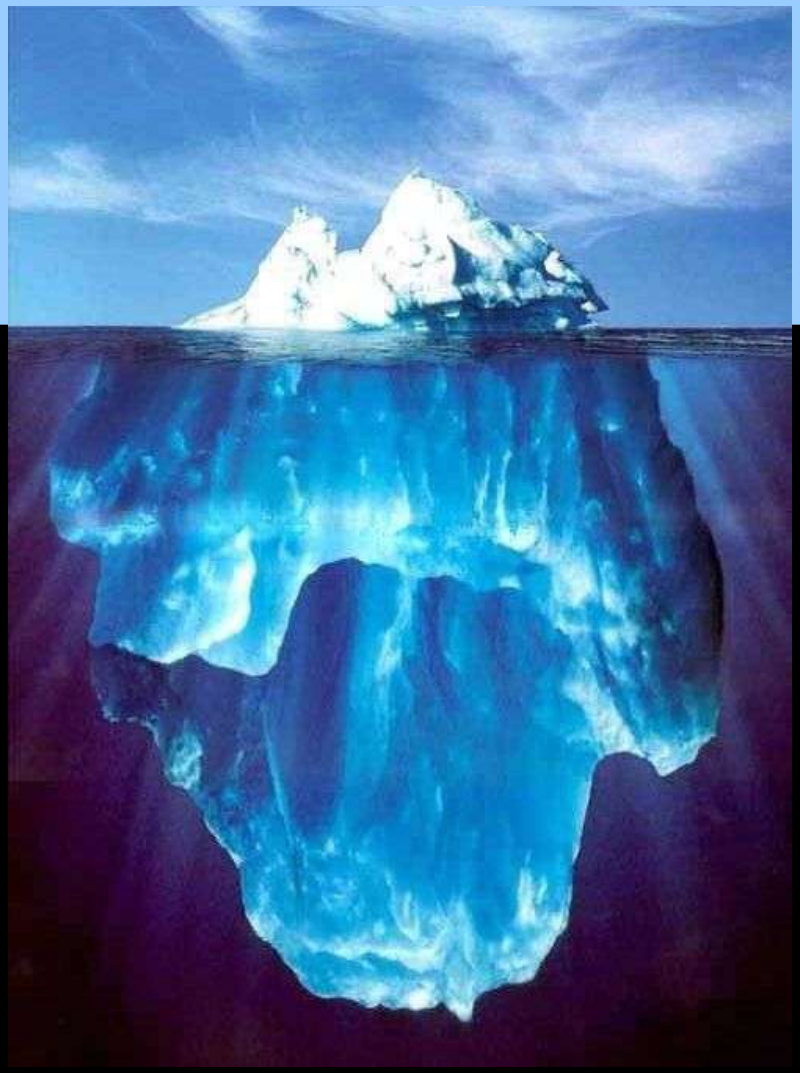
Che cosa NON ci dice la spirometria?



Se è presente un'infiammazione delle vie aeree

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Iceberg concept of asthma and airway inflammation

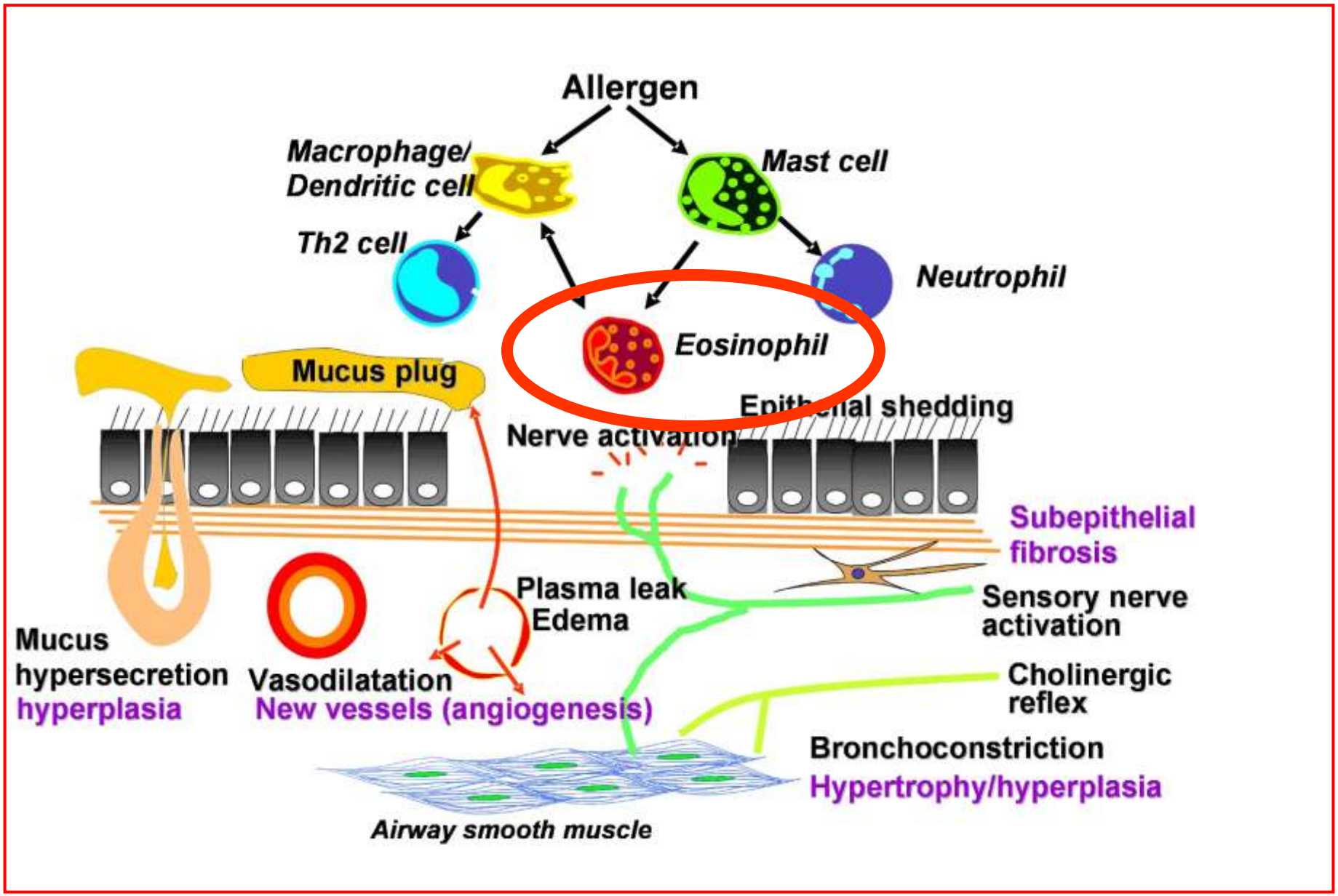


Symptoms

lung function

airway inflammation

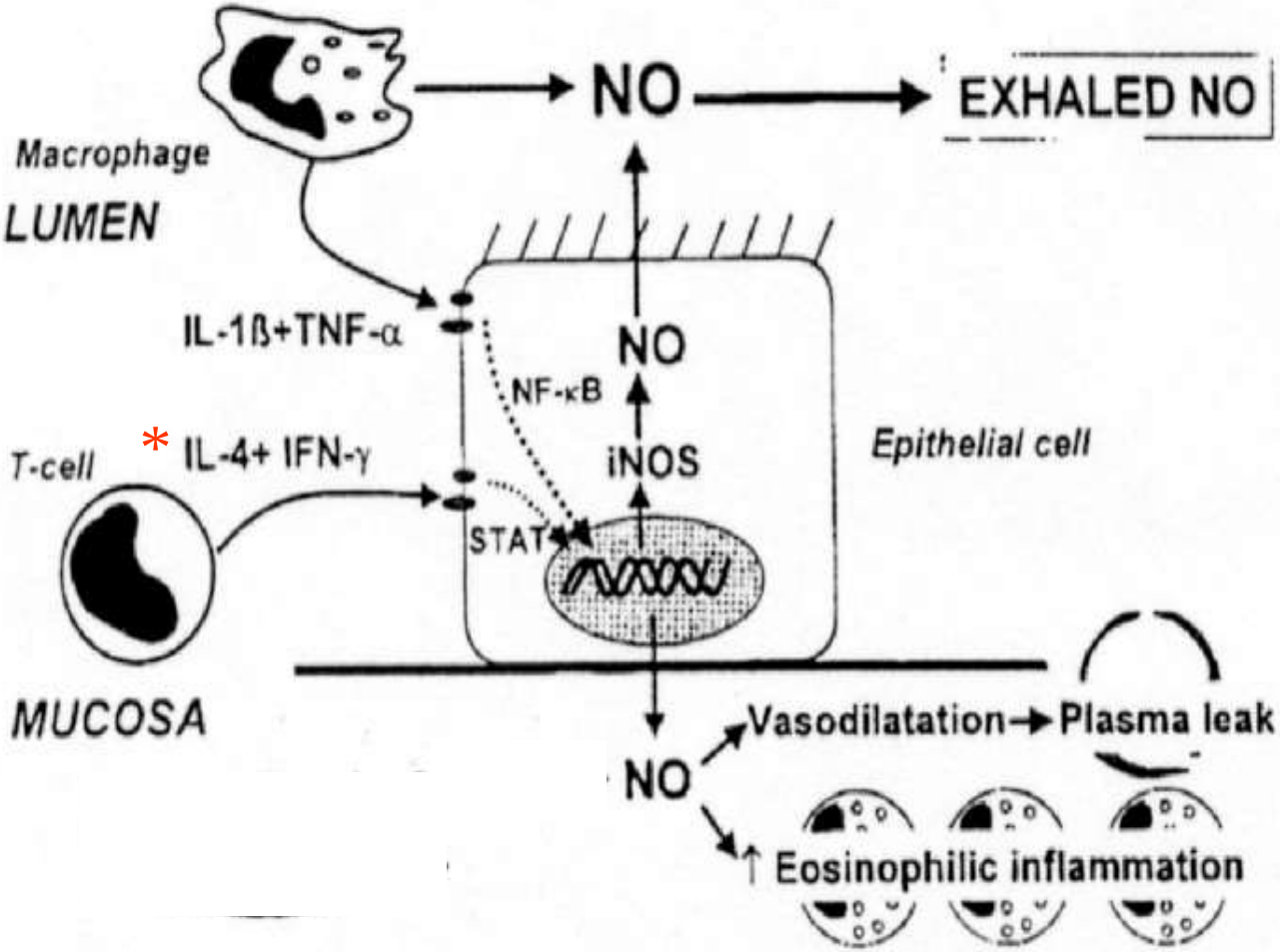
Asthma Inflammation: Cells and Mediators





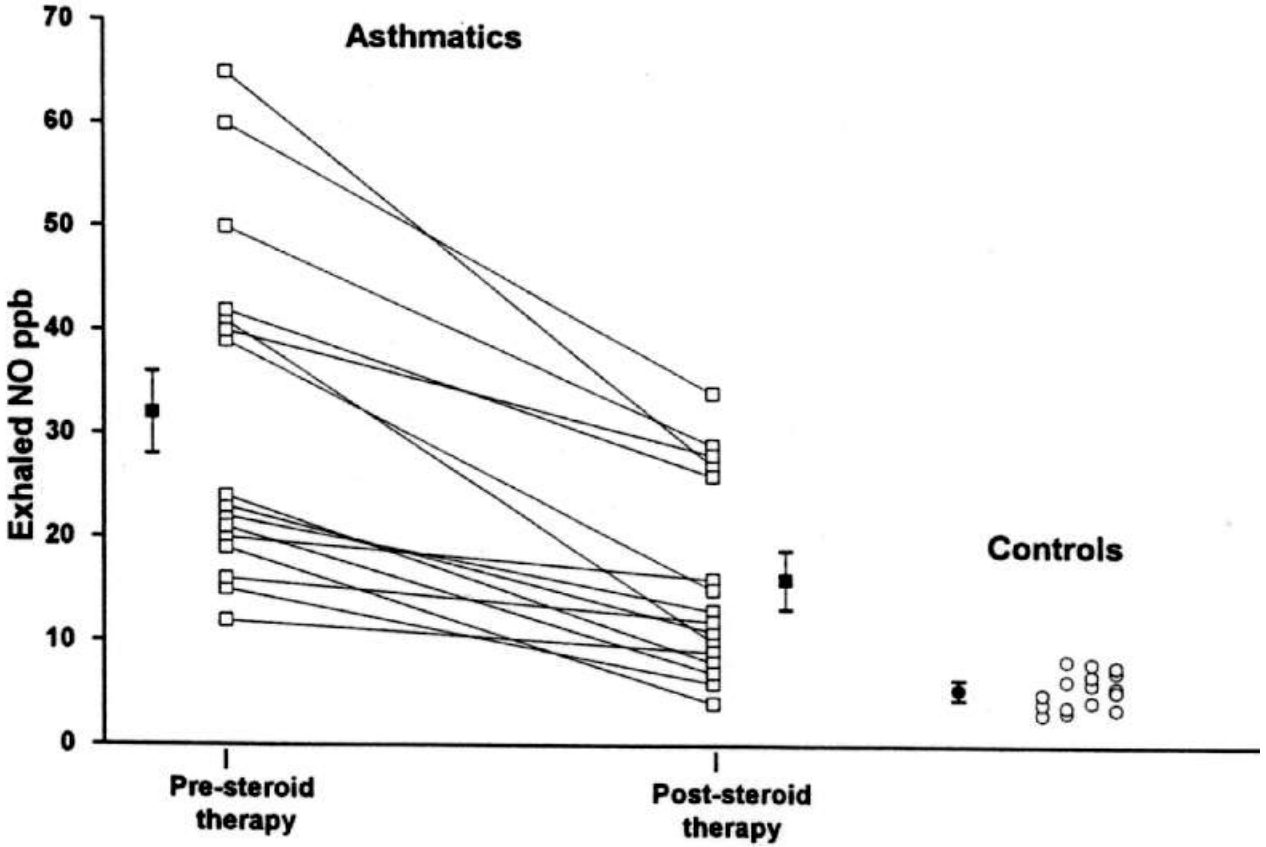
POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Exhaled NO (FE_{NO})



Kharitonov & Barnes Blue J 2001

Steroids decrease FE_{NO} in children with acute asthma



Baraldi et al J Pediatr 1997 ERS 1996

UTILITY OF FE_{NO} IN ASTHMA

DIAGNOSIS of EOSOPHIL. ASTHMA ++++

- TO PREDICT STEROID RESPONSE +++
- PREDICTING EXACERBATION ++
- TO GUIDE TREATMENT +/-

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

SPIROMETRIA E LA MISURAZIONE DELL'NO: UN MODO PER CURARE MEGLIO IL BAMBINO ASMATICO? SI

Non c'e' un singolo parametro che possa essere considerato la misura ideale per monitorare il controllo dell' asma !

Una valutazione accurata richiede un approccio integrato che consideri i vari parametri disponibili

Piacentini et al Allergy 2009:64:1753–1757

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

L'allergologia del III millennio

cosa cambia

- nella gestione dell'allergia nel 1° anno di vita
- nella diagnostica allergologica
- nel monitoraggio del bambino con asma
- **nell'immunoterapia specifica**

La CRD per impostare un trattamento immunoterapico specifico (ITS)

Allergen Immunotherapy should be considered for patients who have dimostrable evidence of specific IgE to clinically relevant allergen.
Multiallergen Immunotherapy…the study have produced conflictin results…it is important to treat patient only with relevant allergen. ***Practice parameter JACI 2011; 127: S1-S55***

SIT can be of benefit in all patient with proven IgE sensitization to inhalant allergen with clinical significance.
Most trial are performend with monosensitized patients…

GA²LEN/EAACI Allergy 2010; 65 (suppl 91): 1525-1530

To be eligible for SLIT the patient should have a clinical history of allergy and documented allergen specific IgE test…monosensitized patients are ideal candidate for SLIT.

SLIT WAO position paper Allergy 2009; 64 (suppl 91): 1-59

Nell' ITS l'identificazione dell'allergene causa della malattia è fondamentale per la riuscita del trattamento

MONOSENSIBILI

Identificazione diretta dell'allergene in causa
(da correlare con il quadro clinico)

POLISENSIBILI

sensibilizzazione verso markers
- *specie-specifici (cosensibilizzazione)*
- *cross reattività (panallergeni) (co-riconoscimento)*

↓

cardine per la scelta dell'ITS

Tripodi S. et al RIAIP 2011; 01: 12-19

Graminacee

Codolina

Phl p 1
Phl p 5

Markers di sensibilizzazione primaria

Alta similitudine con le componenti allergeniche dei gruppi 1 e 5 delle altre specie di graminacee

Phl p 4

Markers di sensibilizzazione delle graminacee non pooideae

Phl p 6

Specifico della famiglia delle pooideae

Phl p 7 (polcalcina)
Phl p 12 (profillina)

Markers di cross reattività

Sastre J. Clin Exp Allergy 2010; 40: 1442-1460



"RICERCARE INSIEME PER CURARE MEGLIO"

Mission

"ricercare insieme per curare meglio"

Cos'è I-Pan?

Dichiarazione di intenti

Progetti in esame

IPAN001-Panallergeni in Pediatria definitivo

Come proporre un progetto di ricerca?

Notizie

La rete I-PAN



La Rete I-PAN oggi

Attività Clinica 2007 (Centri: 1/26)

Visite totali:	54052
Prime visite:	28180
Respiratoria:	27374
Alimentare:	22459
Cutanea:	14463
Farmaci:	4050
Gastroenterica:	8566
Imenotteri:	804
Vaccinazioni protette:	2016

Test Cutanei 2007 (Centri: 1/26)

Pazienti esaminati:	38866
Test eseguiti:	33732
Inalanti:	28036
Alimenti:	20429
Imenotteri:	264
Farmaci:	1620

Votazioni

22/9: adsione Giovanni Traina
28/5: adesione Roberto Bernardini
24/4: Adesione Viviana Moschese e...
24/3: Adesione Stefania La Grutta
3/3: Adesione di Francesco Macrì
8/9: Approvazione adesione Dr.ssa...
19/5: approvazione Progetto...

APCS code	pt 8 0.35	rPhl p 1	rPhl p 2	rPhl p 4	rPhl p 5	rPhl p 6	rPhl p 7	rPhl p 11	rPhl p 12	n pos. mol.	n	%	cum. %
128	10000000	●								1	36	20,8	21
248	11111000	●	●	●	●	●				5	21	12,1	33
160	10100000	●		●						2	10	5,8	39
184	10111000	●		●	●	●				4	8	4,6	43
186	10111010	●		●	●	●		●		5	8	4,6	48
251	11111011	●	●	●	●	●		●	●	7	8	4,6	53
192	11000000	●	●							2	7	4,0	57
216	11011000	●	●		●	●				4	7	4,0	6
249	11111001	●	●	●	●	●			●	6	7	4,0	65
250	11111010	●	●	●	●	●		●		6	7	4,0	69
32	100000			●						1	5	2,9	72
224	11100000	●	●	●						3	5	2,9	75
152	10011000	●			●	●				3	4	2,3	77
185	10111001	●		●	●	●			●	5	4	2,3	79
208	11010000	●	●		●					3	3	1,7	81
218	11011010	●	●		●	●		●		5	3	1,7	83
48	110000			●	●					2	2	1,2	84
64	1000000		●							1	2	1,2	85
144	10010000	●			●					2	2	1,2	86
162	10100010	●		●				●		3	2	1,2	87
187	10111011	●		●	●	●		●	●	6	2	1,2	88
193	11000001	●	●						●	3	2	1,2	90
217	11011001	●	●		●	●			●	5	2	1,2	91
225	11100001	●	●	●					●	4	2	1,2	92
16	10000				●					1	1	0,6	92
34	100010			●				●		2	1	0,6	93
58	111010			●	●	●		●		4	1	0,6	94
96	1100000		●	●						2	1	0,6	94
129	10000001	●							●	2	1	0,6	95
130	10000010	●						●		2	1	0,6	95
132	10000100	●					●			2	1	0,6	96
156	10011100	●			●	●	●			4	1	0,6	97
188	10111100	●		●	●	●	●			5	1	0,6	97
194	11000010	●	●					●		3	1	0,6	98
232	11101000	●	●	●		●				4	1	0,6	98
240	11110000	●	●	●	●					4	1	0,6	99
254	11111110	●	●	●	●	●	●	●		7	1	0,6	99
255	11111111	●	●	●	●	●	●	●	●	8	1	0,6	100
0	0									0	3	1,7	

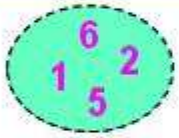
Profiles of IgE sensitization to 8 P pratense molecules in 176 children with an IgE reaction to P pratense and complete dataset.

Component Resolved Therapy

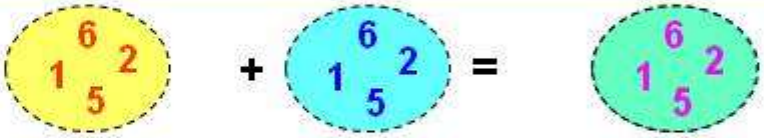
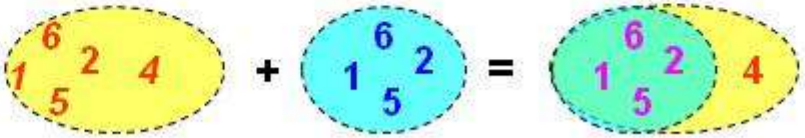
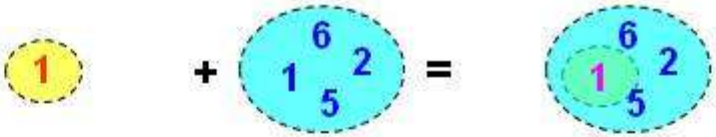
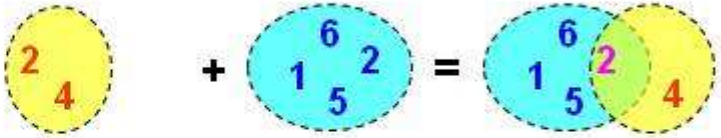
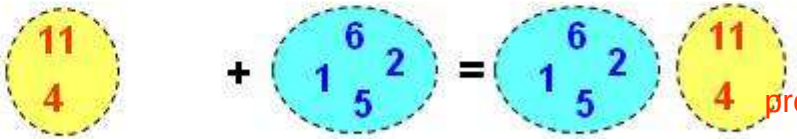
what can we do with one molecular mix?

APCS „216“
11011000
(Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5, Phl p 6)

Tripodi S, et al. JACI 2012 Mar;129(3):834-839

patient's profiles°	example patient's profile°	molecular SIT profile	example molecular overlapping °	patient's immunization category	frequency by category n (%)
216		+  =		MATCHING	7/176 (4%)

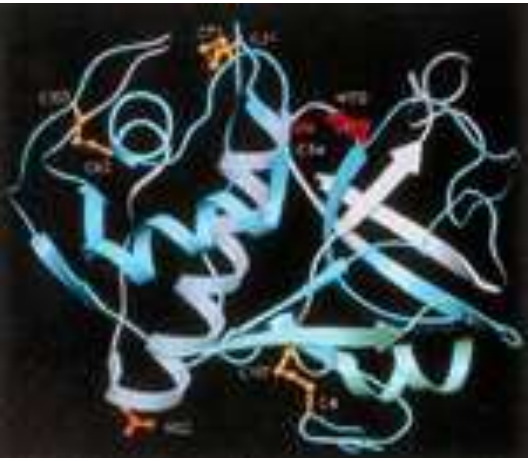
96% mismatching

patient's profiles°	example patient's profile°	molecular SIT profile	example molecular overlapping °	patient's immunization category	frequency by category n (%)
216				MATCHING	7/176 (4%)
217,218,*248* 249,250,251 254,255				MIS-MATCH TYPE 1 lower efficacy?	50/176 (28%)
16,48,64, *128*,144,152, 192,208				MIS-MATCH TYPE 2 risk of new sensitizations? prevention of new sensitization?	57/176 (32%)
58,*96*,129,130, 132,156,160,162,184, 185,186,187,188,193 194,224,225,232,240				MIS-MATCH TYPE 3 lower efficacy? risk of new sensitization? prevention of new sensitization?	53/176 (30%)
0,32,*34*				MIS-MATCH TYPE 4 no efficacy? risk of new sensitzation? prevention of new sensitization?	9/176 (5%)

° the pattern chosen as an example is marked in italic red

Tripodi et al. JACI 2012– in press





Effetto della ITS

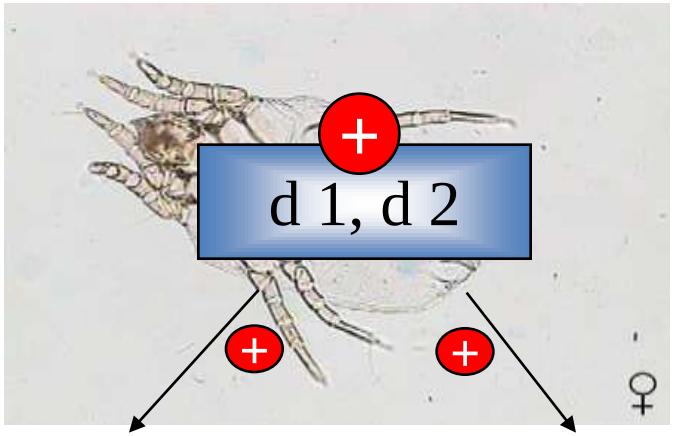
	Phl 1/5	Phl 7	Phl 12
Phl 1/5	+	+	-
Phl 7	-	+	+
Phl 12	-	+	+
previsione	alta	media	bassa

Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy.

Tripodi S, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar;129(3):834-839

IgE sensitization profiles to Phenum pratense are highly heterogeneous. Molecularly designed SIT preparations tailored to patients' needs should consider this high heterogeneity and be driven by locally performed population studies

Dermatophagoides



Der p 1, 2

Der p 10

Invertebrati

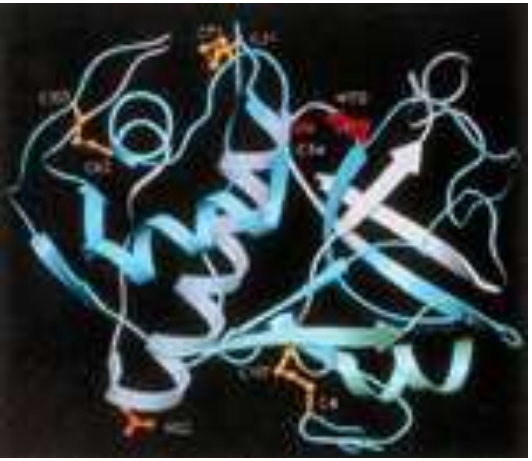
Crostacei, Mitili, Molluschi,
Lumache, Anisakis

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo



Effetto della ITS

	derp1	derp2	derp10
derp1	+	+	-
derp2	+	+	-
derp10	-	+	+
previsione	alta	media	bassa



L'allergologia del III millennio

la desensibilizzazione alimentare:

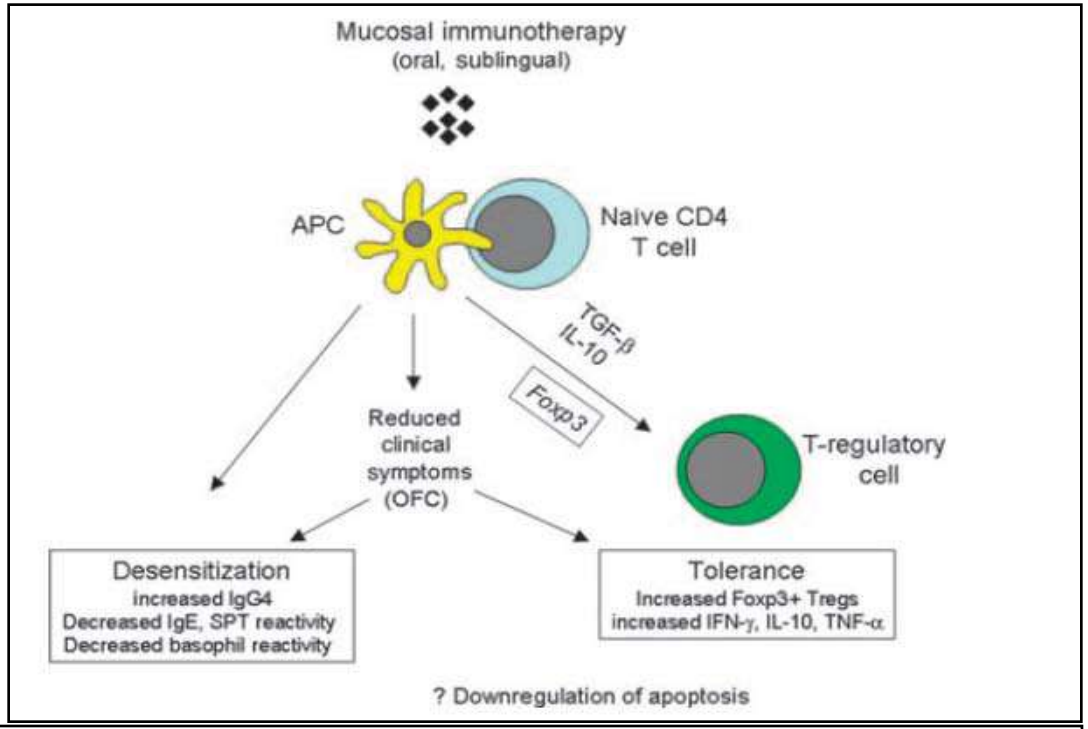
SOTI, SLIT

ovvero….

Il futuro del trattamento dell'allergia alimentare

Pediatric food allergy and mucosal tolerance

La desensibilizzazione è definita come un cambiamento nella dose soglia dell'allergene alimentari ingerito, necessaria a provocare sintomi allergici; tale stato è dipendente dalla continua esposizione all'antigene



I markers chiamati in causa includono l'aumento delle IgG4 e la riduzionedelle IgE, come pure la diminuita attivazione e rilascio di mediatori infiammatori da mastociti e basofili

Mucosal Immunol. 2010 Jul;3(4):345-54

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Table 1

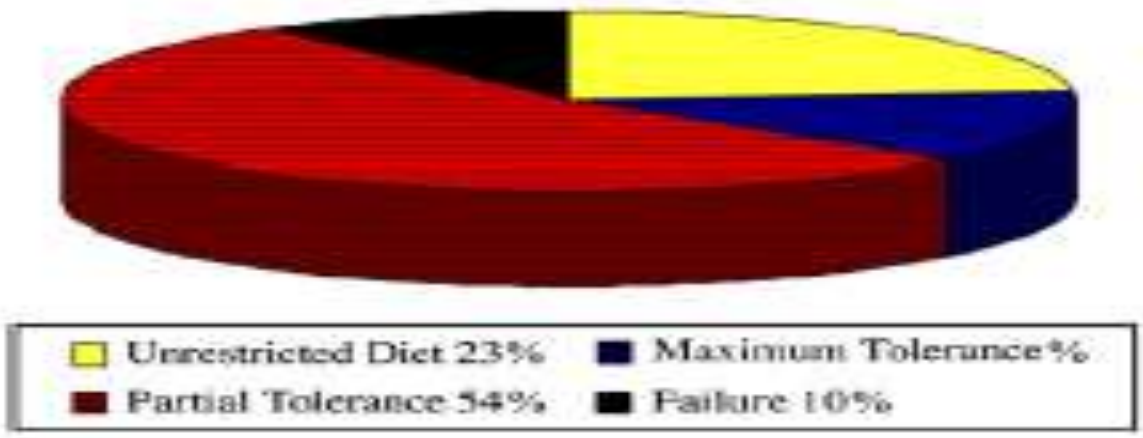
Results of recent prospective studies of OIT and SLIT for food allergy (excluding individual case reports)

Year	Author	Food Allergen	Type	Age	Blinded	Total Subjects	Completed Treatment	Completed Food Challenge	Immunoglobulin Changes
1984	Patriarca et al[22]	Milk, egg, other	OIT	—	No	19	15/19	14/15	n/a
2003	Patriarca et al[25]	Milk, egg, other	OIT	3–55	No	59	38/59	n/a	↓IgE,↑IgG4
2004	Meglio[40]	Milk	OIT	5–10	No	21	15/21	n/a	IgE no change
2007	Buchanan et al[26]	Egg	OIT	1–7	No	7	7/7	4/7	↓IgE, ↑IgG
2007	Staden et al[27]	Milk, egg	OIT	1–13	No	25	16/25	9/16	↓IgE
2008	Longo et al[28]	Milk	OIT	5–17	No	30	27/30	11/27	↓IgE
2008	Skripak et al[29]	Milk	OIT	6–17	Yes	13	12/13	4/12	IgE no change,↑IgG4
2008	Staden[41]	Milk	OIT	3–14	No	9	6/9	n/a	n/a
2008	Zapatero[42]	Milk	OIT	4–8	No	18	16/18	n/a	IgE no change
2009	Clark et al[30]	Peanut	OIT	9–13	No	4	4/4	3/4	n/a
2009	Jones et al[31]	Peanut	OIT	1–16	No	39	29/39	27/29	↓IgE,↑IgG4
2010	Blumchen et al[32]	Peanut	OIT	3–14	No	23	14/23	3/14	IgE no change,↑IgG4
2010	Itoh[43]	Egg	OIT	7–12	No	6	6/6	3/6	↓IgE,↑IgG4
2005	Enrique et al[36]	Hazelnut	SLIT	19–53	Yes	12	11/12	5/11	IgE no change,↑IgG4
2011	Kim et al[37]	Peanut	SLIT	1–11	Yes	11	11/11	0	↓IgE,↑IgG4

Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk–induced reactions

Longo G, et al, J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 343-7

Risultati: Alla fine della fase ospedaliera **9/30** raggiunsero la dose di **20 ml**, mentre i rimanenti furono stabilizzati a dosi inferiori a causa di frequenti reazioni allergiche che costrinsero alla modifica o alla interruzione del protocollo. **Dopo 1 anno** 11/30 (**36%**) bambini raggiunsero la **tolleranza per 150 ml e una dieta libera**, 16/30 (**54%**) tolleravano **dosi inferiori**, comprese tra 5 e 150 ml, e 3/30 (**10%**) dovettero **interrompere** la DOPA. Tutti i controlli non tolleravano il latte in un DBPCFC eseguito dopo 12 mesi



POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk–induced reactions

Longo G, et al, J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 343-7

Administered treatment	No. of in-hospital patients (total no. of administered treatments)	No. of at-home patients (total no. of administered treatments)
Oral steroids	8 (16)	17 (35)
Nebulized epinephrine	18 (22)	6 (9)
Intramuscular epinephrine	4 (4)	1 (1)

Sicurezza: praticamente tutti i bambini manifestarono reazioni durante la DOPA. Durante la fase ospedaliera 4 (4) necessitarono della somministrazione di **adrenalina im** e 18 (22) **per aerosol**. Durante la fase domiciliare 4 volte. Il 20% dei controlli manifestò reazioni allergiche durante lo studio tutte lievi.

Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk–induced reactions

Longo G, et al, J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 343-7

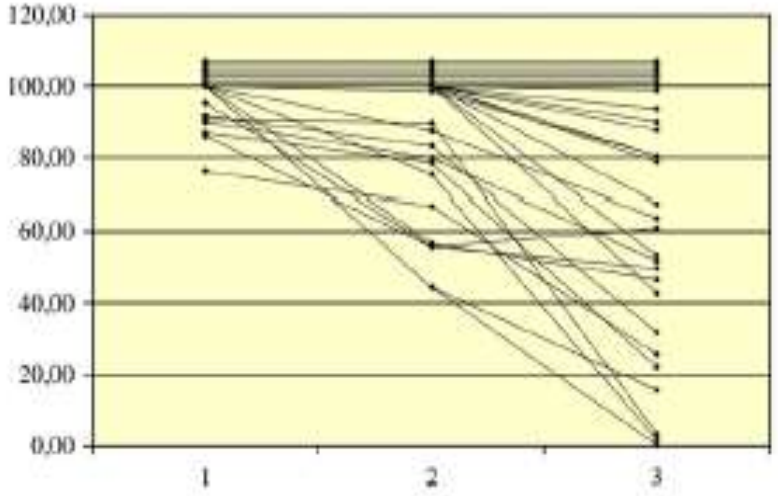


FIG 2. Group A. Trend of cow's milk–specific IgE values before starting desensitization *(1)* and after 6 *(2)* and 12 *(3)* months of follow-up. A 101 kUA/L value was assigned to all values of greater than 100 kUA/L (the highest limit of detection of this technique). Clear reduction has been found in 15 patients.

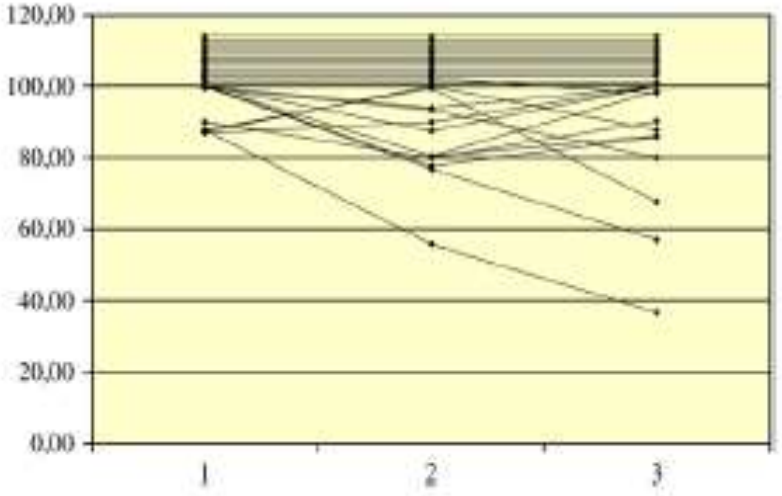
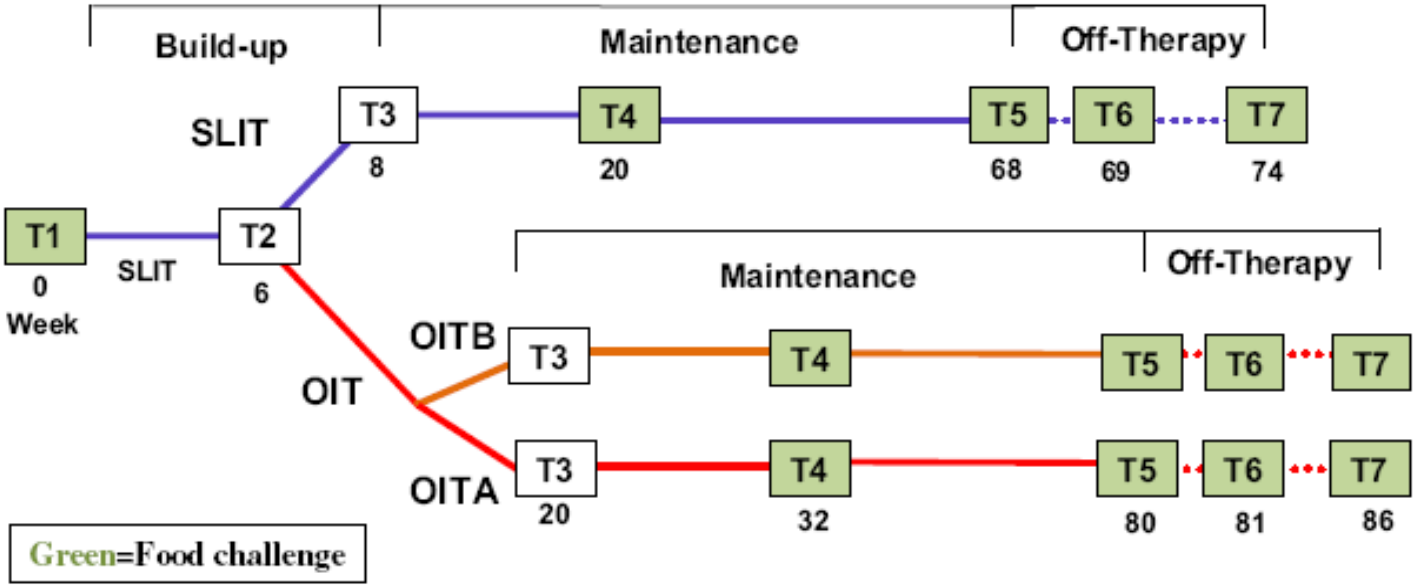


FIG 3. Group B. Trend of cow's milk–specific IgE values at the time of DBPCFC *(1)* and after 6 *(2)* and 12 *(3)* months. A 101 kUA/L value was assigned to all values of greater than 100 kUA/L (the highest limit of detection of this technique). No significant change has been found, except for a slight reduction in 3 cases and an increase in 1 case.

in 15/30 bambini il livello delle IgE per il latte intero è significativamente diminuito..

The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy Keet et al J Allergy Clin Immunol 2012;129:448-55



T1. Baseline visit:
DBPCFC, SPT, cm-IgE/IgG4, basophils

T2. Randomization:
Basophils, cm-IgE/IgG4

T3. End of dose escalation:
SPT, cm-IgE/IgG4, basophils

T4. Food challenge on therapy:
DBPCFC, SPT, cm-IgE/IgG4, basophils

T5. Food Challenge on therapy
SPT, cm-IgE,/IgG4, basophils

T6. Food Challenge OFF therapy

T7. Food Challenge OFF therapy
SPT, cm-IgE,/IgG4, basophils

FIG 1. Study timeline with key features highlighted. Subjects were randomized at T2 to either SLIT (goal dose, 7 mg), OITB (goal dose, 1000 mg), or OITA (goal dose, 2000 mg). CM-specific IgE, CM-specific IgG_4, and CM-titrated skin prick test *(SPT)* results were obtained in all subjects at T1, T3 to T5, and T7. Basophil studies were done at T1, T2 to T5, and T7.

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy Keet et al J Allergy Clin Immunol 2012;129:448-55

TABLE II. Clinical outcomes

Group	SLIT/SLIT	SLIT/OITB	SLIT/OITA
Withdrew	0	1	1
Failed full desensitization challenge (T5)	9	3	1
Failed challenge 1 wk off therapy (T6)	0	2	0
Failed challenge 6 wk off therapy (T7)	0	1	3
Considered tolerant	1	3	5
Total no.	10	10	10

6 of the 15 subjects who passed a full milk challenge after 60 weeks of maintenance lost desensitization within 6 weeks.

It is reassuring that even after avoidance, the lowest reaction threshold was equivalent to about 2.5 oz of milk, which is well above most accidental exposures, and most did not react until a full cup of milk.

In contrast, at the start of therapy, the median food challenge threshold was less than 1 teaspoon.

The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy Keet et al J Allergy Clin Immunol 2012;129:448-55

- **SLIT e OIT non sono ancora la terapia ottimale per il trattamento delle allergie alimentari né in termini di sicurezza né di efficacia,**
- **la desensibilizzazione OIT è più efficace della SLIT.**
- **dopo un breve periodo di sospensione si può perdere la tolleranza.**
- **gli AA raccomandano, raggiunta la tolleranza, l'alimento dovrà essere mantenuto nella dieta a tempo indeterminato.**



SIAIP
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

COMMISSIONE PER LA TUTELA DEL BAMBINO ALLERGICO

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL BAMBINO ALLERGICO A SCUOLA

Estensori del documento:
Giovanni Cavagni (coordinatore)
Monica De Simone (assistente al coordinamento per FEDERASMA)
Sandra Frateiacci (presidente FEDERASMA)
Luciana Indinnimeo (presidente SIAIP)
Francesco Paravati (past-president SIAIP)
Giuliano Perugini, Sandra Romano (componenti per FEDERASMA)
Giuseppe Baviera, Giovanna Monti (componenti per SIAIP)

Messaggi per il 3° millenio

- **L'abbandono di diete di eliminazione nei bambini con DA che sono già oggi inutili quanto dannose.**

- **I divezzamenti lunghi e cauti, di un tempo destinati, ai bambini sani ma "a semplice rischio allergico" devono diventare un ricordo del passato.**

- **la diagnostica molecolare (un vero balzo in avanti) correlata alla clinica porterà una sostanziale innovazione nella diagnostica delle malattie allergiche.**

POLIAMBULATORIO
DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo

Messaggi per il 3° millenio

• l'esatta ricaduta pratica di una diagnostica molecolare più precisa si avrà sulla ITS ritagliata su misura del bambino e sulle decisioni dietetiche che saranno sempre mirate, specifiche, selettive e rigorose ma limitate a ciò che realmente occorre.

• la desensibilizzazione orale alimentare precoce o terapeutica consentirà di ridurre il numero di pazienti a dieta rigida e vincolati alla pronta disponibilità dell'adrenalina nel timore di un'anafilassi incombente

L'alimentazione del bambino...
sano, allergico, con malattia cronica

Una esigenza della famiglia a cui il pediatra risponde con evidenze e... buon senso

VI Giornate Pediatriche "A. Laurinsich"
SIPPSAGGIORNA

POLIAMBULATORIO DALLA ROSA PRATI
Centro Diagnostico Europeo - Parma

Parma, 26 - 27 Ottobre 2012
Centro Congressi della Camera di Commercio di Parma
via Giuseppe Verdi n°2, Parma

