

CRITICALLY APPRAISED TOPIC

Quando sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente

a cura del Gruppo di Studio SIMRI JCoL

Background

Il management dei bambini con allergia alimentare (AA) e con asma costituisce un problema crescente. Benchè la prevalenza delle due condizioni associate sia variabile tra le popolazioni e nei differenti studi, di per sé piuttosto eterogenei, pur tuttavia vi è evidenza che essa sia in incremento nelle ultime decadi. L'asma colpisce circa il 9% dei bambini nel mondo (1); la prevalenza dell'AA self-reported varia dal 3 al 35% nei bambini, ma le stime sono più basse e variabili dall'1 al 10,8% allorquando venga effettuato un test di provocazione orale (TPO) (2). L'asma e l'AA sono in stretta relazione poiché riconoscono gli stessi fattori di rischio, quali la familiarità per allergia, la dermatite atopica e la sensibilizzazione allergica. Esse possono coesistere nello stesso paziente ed influenzarsi reciprocamente nel decorso (3). Il Gruppo, partendo da uno scenario clinico, hanno realizzato un CAT (Critically Appraised Topic) per dare una risposta al quesito specifico sulla possibile relazione AA e wheezing ricorrente in età pediatrica.

Scenario Clinico.

Giovanni ha 16 mesi. Nato a termine, da parto eutocico con PN di Kg 3.450. Assenza di sofferenza neonatale. All'età di 4 mesi viene diagnosticata una bronchiolite e, da allora, ogni 3 settimane, presenta wheezing di media entità. Negli intervalli il bambino sta bene. La madre soffre di Asma Bronchiale Allergica e da piccola, a causa di una Dermatite Atopica (DA), è stata messa a dieta priva di latte. Giovanni non ha ancora eseguito nessun esame (SPT e/o IgEs verso alcun alimento o inalante). I genitori chiedono all'allergologo se è pensabile che un wheezing che ricorre ogni 3 settimane, di media entità (quindi che necessita di corticosteroidi orali + beta-2 short acting) possa essere legato ad una AA.

Il quesito Clinico strutturato (P.I.C.O.)

(Popolazione/Paziente) In un bambino a rischio familiare di atopia, di età inferiore ai 2 anni, sano e a dieta libera da sempre mantenuta senza problemi, che a 3 mesi ha sofferto di un episodio di una Bronchiolite ...

I. (Indicatore, Patologia) ... con quale probabilità gli episodi ricorrenti di wheezing di media intensità di cui ha sofferto di recente con la frequenza di uno ogni 3 settimane ...

O. (Outcome/Esposizione/eziologia) ... possono essere causati da un'allergia alimentare, specificamente da una APLV?

Seguendo il criterio di selezione gerarchica delle evidenze, valutiamo (vedi generalita' ricerca CAT: sezione metodologica) se esistono delle Linee Guida Evidence Based dove potremmo trovare una risposta al nostro quesito, ovvero se nelle manifestazioni del'allergia alimentare vi possa essere pure l'asma o il wheezing ricorrente

Apriamo il sito GIMBE <http://www.gimbe.org/ebp/getting.html>

e andiamo a verificare tale dato sulle Banche dati di Linee Guida qui indicate. Troviamo i seguenti documenti

1. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. (4)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) -February 2011

2. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. (5)

Cercando su Google, “ *food allergy children guidelines* “poiche' alcune LG di Societa' scientifiche non sono indicizzate sulle Banche dati troviamo anche la seguenti documenti

3.Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel- (6)

ALLERGY CLIN IMMUNOL DECEMBER 2010 -J Boyce et altri

4.BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. (7)

Luyt D1, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)

Nelle LG NICE troviamo scritto che *Evidence from two low quality studies showed that asthma and other respiratory symptoms, such as acute laryngoedema or bronchial obstruction with difficulty breathing, were indications to refer a child to secondary or specialist care.*

Quando? queste LG indicano una visita specialistica allergologica se

1.1.17 Based on the allergy-focused clinical history, consider referral to secondary or specialist care in any of the following circumstances.

The child or young person has:

faltering growth in combination with one or more of the gastrointestinal symptoms described in recommendation 1.1.1

not responded to a single-allergen elimination diet

had one or more acute systemic reactions

had one or more severe delayed reactions

confirmed IgE-mediated food allergy and concurrent asthma

significant atopic eczema where multiple or cross-reactive food allergies are suspected by the parent or carer.

Nelle **LG NIAID (6)** troviamo invece scritto che Respiratory manifestations of IgE-mediated FA occur frequently during systemic allergic reactions and are an important indicator of severe anaphylaxis. However, FA is an uncommon cause of isolated respiratory symptoms, namely those of rhinitis and asthma. (vedi tabella pagina S19 del documento)

Nulla nelle LG dell'EAACI pubblicate nel 2014 e nella LG BSACI

Cerchiamo ora di verificare, se nelle due piu' autorevoli LG sull'asma possiamo trovare un qualche riferimento ad asma ed allergia alimentare

1) **2016 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (8)**

In patients with confirmed food allergy, it is important to assess for asthma. Children with food allergy have a four-fold increased likelihood of having asthma compared with children without food allergy. Refer patients with suspected food allergy or intolerance for specialist allergy assessment. This may include appropriate allergy testing such as skin prick testing and/or blood testing for specific IgE. On occasion, carefully supervised food challenges may be needed

2) **SIGN 141 • British guideline on the management of asthma (9)**

nessuna di rilevante

Passiamo ora alla ricerca e valutazione delle Revisioni Sistematiche e accediamo al sito della **Cochrane Library** e precisamente al Cochrane Database of Systematic Reviews. Usando la funzione : browse by topic accediamo a Allergy&Intolerance >Allergic asthma e troviamo 13 revisioni nessuna pertinente al nostro quesito. Cliccando su Lung & Airways > chronic cough or wheeze troviamo 13 revisioni solo ma nessuna pertinente al nostro quesito.

Passiamo adesso ad esplorare Pubmed

le parole chiavi per interrogare PubMed :

1.("Asthma" OR "Respiratory sounds") = Indicatori/Patologie wheezing viene descritto come (text word ovvero Respiratory sound)

2. ("food hypersensitivity" OR "milk hypersensitivity") = Etiologia

"infant OR preschool child" = Popolazione

Le stringhe di ricerca che potrete adottare sono le seguenti utilizzando la funzione "**Clinical Queries**" di PubMed che vi permetterà di trovare , mediante dei filtri di ricerca messi a punto da ricercatori della McMaster University (patria dell'EBM) di studi prevalentemente clinici di

differente categoria: esempio terapia, o eziologia etc

Asthma OR wheez* selezionate Eziologia, poi narrow, per restringere la vostra ricerca. e fate click su SEARCH in alto a dx. Alla fine della brevissima ricerca , guardate la fila centrale degli studi cercati che seleziona appunto le revsioni sistematiche. Alla fine della pagina fate click to " show all". Si apre un'altra pagina e sulla sn potete inserire i Limiti che utilizzeremo per risolvere il nostro scenario: ovvero 5 anni, Humans, e , per la popolazione l'eta' da 0 a 24 mesi.

Questa prima stringa , non contiene le altre parole chiavi selezionate , serve in pratica per vedere se , nell'eziologia dell'asma o wheezing possiamo trovare ad esempio proprio " l'allergia alimentare".

Riusciamo a reperire 148 citazioni tra le quali una RS molto pertinente:

S. Dick A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years - BMJ Open 2014;4:e006554. (10)

La seconda stringa , molto piu' chiara , potrebbe essere questa

((asthma OR wheez*) AND (food hypersensitivity))

ovviamente dovremo poi selezionare i Limiti di tempo (5 anni, Humans e di eta 0-24 mesi

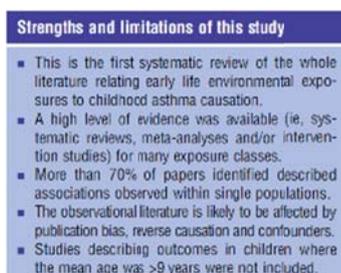
otteniamo 15 citazioni , 1 pertinente

D. Saaadeh Diet and Allergic Diseases among Population Aged 0 to 18 Years: Myth or Reality? Nutrients 2013, 5, 3399-3423 (11)

La RS del BMJ Open valida per ricerca bibliografica e' assolutamente problematica per quanto riguarda il *quality assessment* dei lavori inclusi che, poiche' numerosi (sic) sono stati valutati a random solo per il 10% La RS su Nutrients lascia ancor più a desiderare sotto l'aspetto metodologico

In ogni caso, questa RS BMJ Open, di studi osservazionali indaga l'associazione fra numerose "esposizioni", fra le quali molte di natura "alimentare", e lo sviluppo di Asma o Wheezing in quanto malattie "croniche", . Non certo la relazione diretta fra l'assunzione di un cibo e l'Asma acuto ricorrente o meno.

Quindi, ferme restando le limitazioni benissimo espresse dagli autori in questo Box



e con l'aggiunta della limitazione riguardante l'assessment della qualità degli studi inclusi, quello che potremmo considerare in conclusione per questo CAT è quanto contenuto in questa parte della

tabella 1 , in particolare la presenza di studi con **risultati conflittuali** per quanto riguarda alcune associazioni, come l'effetto dell'allattamento al seno (esclusivo o non esclusivo, ever o non ever), il timing di introduzione di alcuni cibi solidi e l'utilizzo di latti Idrolisati vs standard.

Da A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years - BMJ Open 2014

Breast feeding	OR 0.92 (0.86 to 0.98)*‡ ¹⁰² OR 1.1 (1.0 to 1.2)†‡ ¹⁰² 1.4 (1.2 to 1.7)* never breast feeding ¹⁰³ 0.9 (0.8 to 0.96)† exclusive breast feeding ¹⁰⁴ 2.0 (1.0 to 3.8)† maternal margarine intake during lactation ⁹⁸ No association‡ ¹⁰⁵
Cow's milk formula	RR 0.4, (0.2 to 0.9)*‡ hydrolysed vs standard ¹⁰⁶ OR 0.3 (0.1 to 1.0)* fatty acid supplementation ¹⁰⁸ No association ¹⁰⁹
Infant diet	0.4 (0.2 to 0.9) for youngest vs oldest age at introduction of wheat† ¹¹¹ 0.6 (0.4 to 0.9) for early vs delayed introduction of fish ¹¹⁵ No association with age at introduction of solids ^{112 113} prebiotic supplementation‡ ¹¹⁷ ‡ ¹¹⁸ or vitamin supplementation ¹¹⁹
Child diet	0.6 (0.4 to 0.9)† full cream milk ¹²¹ 1.5 (1.04 to 2.1) Western diet ¹²⁴ 0.93 (0.85 to 1.00) per fruit item consumption/day/week ¹²⁵ 0.5 (0.3 to 0.6) for highest vs lowest tertile plasma vitamin D ¹²⁶ No association milk supplementation‡ ¹²⁰ , organic food ¹²² , dietary anti oxidant ¹²³

Entriamo ora nella home di PubMed per cercare, se vi sono studi primari.

Usiamo la stessa stringa ((asthma OR wheez*) AND (food hypersensitivity))

selezioniamo i soliti limiti ovvero 5 anni, Humans e 0-23 mesi e, nella tipologia di studio selezioniamo nella colonna di sinistra “ Clinical trial-Controlled clinical Trial, e randomized clinical Trial. Otteniamo n. 22 citazioni con 3 pertinenti

Il primo, **Lodge 2014** (10) è un lavoro di follow-up a 12 anni che valuta l'effetto sui diversi fenotipi di wheezing di differenti fattori di esposizione nelle prime epoche di vita nella popolazione Melbourne Atopy Cohort Study (MACS), costituita da 620 bambini ad alto rischio di allergia, già inserita in un precedente RCT (11). In questa popolazione l'intervento randomizzato originale era costituito dall'assunzione di tre tipi di latte, una formula convenzionale, una formula di soia ed un idrolisato parziale di sieroproteine del latte vaccino. Tra i fattori “alimentari” presi in considerazione, l'allattamento al seno per oltre 3 mesi risulta associato con un ridotto rischio di early transient e di late-onset wheeze, mentre la sensibilizzazione ad allergeni alimentari a 12 mesi sembrerebbe associata ad un aumentato rischio del fenotipo intermediate-onset wheeze [RR= **2.77 (1.56-4.94)**]; tuttavia, l'analisi aggiustata per il fattore “sensibilizzazione ad aeroallergeni” risulta in una riduzione del rischio per *Food sensitization* = - 41%, per cui anche per questo fenotipo il RR corretto non è statisticamente significativo RR=1.63(0.922.88)]. .

- Il secondo, **Krogulska 2016** (12) si propone di studiare l'impatto degli allergeni alimentari sui sintomi respiratori e sulla reattività bronchiale in una popolazione di 362 bambini asmatici in età compresa tra 6-18 anni. Vengono selezionati 50 pazienti asmatici con sospetto di concomitante AA, sulla base della storia clinica e della positività delle IgEs. Questi bambini vengono sottoposti a TPO

in doppio cieco contro Placebo (DBPCFC) , preceduto e seguito da una spirometria e da un challenge di inalazione di metacolina (MIC) per la valutazione della reattività bronchiale aspecifica. Dei 50 bambini con asma allergico e sospetta AA , 22 risultano positivi al challenge alimentare e costituiscono il gruppo attivo; 18, negativi al challenge, formano il gruppo di controllo. Alla luce dei risultati gli Autori concludono che gli allergeni alimentari raramente costituiscono trigger di reazioni asmatiche in bambini affetti da asma allergico; pur tuttavia, questi allergeni potrebbero accrescere la reattività bronchiale, nonostante manchino evidenti segni respiratori e/o una riduzione del FEV₁.

- Il terzo, **Katarzyna Woicka-Kolejwa 2016** (13), è uno studio retrospettivo che indaga sulla relazione AA ed aumentato rischio di Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR) delle alte e basse vie respiratorie e di asma. L'analisi include i dati di 280 bambini fino a 10 anni di età in cui l'AA IgE-mediata era stata diagnosticata durante 18 mesi di osservazione. In bambini di età compresa tra 1 e 2 anni la sensibilizzazione alla β -lattoglobulina incrementa il rischio di IRR (OR =3,91, 95% CI:1,03-14,87).

CONCLUSIONI:

Le prove di un' associazione causale fra introduzione di alimenti e Asma acuto ricorrente, nel bambino a rischio familiare per atopia, sono sostanzialmente inesistenti.

Unico studio quello derivato dal MACS, in cui la sensibilizzazione ad alimenti ad 1 anno di vita non è risultata associata in modo SS allo sviluppo di nessuno dei 4 fenotipi di asma

Non è raccomandato, pertanto, indagare su una AA in un bambino con wheezing ricorrente e con storia familiare di atopia, in assenza di una clinica che evidenzi un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* (2009) 64(6):476–83.
- 2) Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* (2007) 120(3):638–46.
- 3) Caffarelli C, Garrubba M, Greco C, Mastrorilli C, Povesi Dascola C. Asthma and Food Allergy in Children: Is There a Connection or Interaction? *Front Pediatr*. 2016 Apr 5;4:34.
- 4) Food Allergy in Children and Young People: Diagnosis and Assessment of Food Allergy in Children and Young People in Primary Care and Community Settings. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Feb. and young people in primary care and community settings. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) -February 2011
- 5) EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25
- 6) Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Lucciolli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwaninger JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58.
- 7) BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Luyt DI, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72.
- 8) GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2016 © 2016 Global Initiative for Asthma
- 9) British guideline on the management of asthma: SIGN Clinical Guideline 141, 2014. James DR, Lyttle MD. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016 May 20.
- 10) S. Dick A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years - *BMJ Open* 2014;4:e006554
- 11) D. Saaadeh Diet and Allergic Diseases among Population Aged 0 to 18 Years: Myth or Reality? *Nutrients* 2013, 5, 3399-3423
- 12) . Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, Gurrin LC, Matheson MC, Axelrad C, Bennett CM, Hill DJ, Hosking CS, Svanes C, Abramson MJ, Allen KJ, Dharmage SC. Early life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):289-94
- 13) Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB, Abramson MJ, Dharmage SC, Hill DJ. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):360-365.e4.
- 14) Krogulska A., Dynowski J, Jędrzejczyk M, Sardecka I, Małachowska B, Wąsowska-Królikowska K. The impact of food allergens on airway responsiveness in schoolchildren with asthma: A DBPCFC study. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Aug;51(8):787-95.
- 15) Woicka-Kolejwa K, Zaczęniuk M, Majak P, Pawłowska-Iwanicka K, Kopka M, Stelmach W, Jerzyńska J, Stelmach I. Food allergy is associated with recurrent respiratory tract infections during childhood. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Apr;33(2):109-13.