

Alba, 17 settembre 2016

ANCHE GLI ASINI POSSONO AIUTARE?



LATTE D'ASINA:
PROSPETTIVE PER LE ALLERGIE ALIMENTARI?

Dott.ssa Giovanna Monti
Dipartimento di Pediatria e specialità Pediatriche
Servizio di Allergologia
Ospedale Infantile Regina Margherita - Torino



ALLERGIA alle PROTEINE del LATTE VACCINO (APLV)

è la **PIU' FREQUENTE** ALLERGIA ALIMENTARE del bambino

interessa **TUTTA L'ETA' PEDIATRICA**

3 % dei bambini nei primi **3 ANNI** di vita

" PARADIGMA " dell' allergia alimentare

CARDINE TERAPEUTICO dell'APLV:
TOTALE ELIMINAZIONE
delle **PROTEINE DEL LATTE VACCINO**



NECESSITA' di un **ALIMENTO SOSTITUTIVO**: quando?

nel lattante, se il **LATTE MATERNO** è **scarso o non disponibile**

PRIMA INFANZIA

allergie alimentari **MULTIPLE**

forme di allergia alimentare con **MALASSORBIMENTO** e **DEFICIT di CRESCITA**

ALIMENTO SOSTITUTIVO nella TERAPIA dell'APLV

IPO - ANALLERGENICITA'

NON CROSS - REATTIVITA' con le PLV

CARATTERISTICHE IDEALI: ADEGUATEZZA NUTRIZIONALE

PALATABILITA'

COSTI CONTENUTI

APLV : I LATTI FORMULATI ALTERNATIVI

S FORMULE
(SF)

LE FORMULE

ALTERNATIVE DI PLV

UNA
CHE F
RIS

STATTE
GIORE
SIVI

S IDROLIS
(RHF)

Vietate nella
aplv

S IDROLIS

S FORMULE



		ALLERGENICITA'	CROSS-REATT	ADEGUATEZZA NUTR	PALATABILITA'	COSTI
--	--	----------------	-------------	------------------	---------------	-------

§	SF	POSSIBILE (7-50%)	NO	SI (?)	DISCRETA	+
---	----	-------------------	----	----------	----------	---

§	RHF	ESTREMAMENTE IMPROBABILE	NO	SI (<)	SCARSA	++
---	-----	-----------------------------	----	----------	--------	----

§	EHF	POSSIBILE (10%)	POSSIBILE	SI	SCARSA	++
---	-----	-----------------	-----------	----	--------	----

§	AAF	NO	NO	SI	SCARSA	++++
---	-----	----	----	----	--------	------



Guideline fever: an overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines

Carina Venter^{a,b} and Syed H. Arshad^{b,c,*}

Purpose of review

It is well known that many aspects of food allergy are lacking sufficient research and publication. Practising evidence-based medicine in this field is, therefore, a particular challenge. Internationally, there is considerable variation in practices and no agreed treatment pathways. The time was right to review the evidence and seek the views of experts in the field, industry and food allergic individuals to develop guidance for clinical practice and to plan future research. The purpose of this review was to summarize points of agreement and discrepancy in the recently published Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy, US NIAID and UK NICE guidelines.

Recent findings

The publication of the three guideline documents on food allergies gives clinicians, scientists, industry, governments and patients the opportunity to review the information in a concise format and appreciate the role of clinical expertise in decision making. The guidelines covered all aspects of food allergy: prevalence and natural history, diagnosis, management and treatment and other aspects such as vaccinations.

Summary

The guidelines summarized not only our current evidence base but also gaps in our knowledge. Use of these guidelines would facilitate high quality standardized care and indicate the direction of future research.

Keywords

Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy, food allergy diagnosis, food allergy guidelines, NIAID guidelines, NICE guidelines

PALATABILITA' DELLE FORMULE ALTERNATIVE



LATTE EQUINO



LATTE di ASINA

CASEINE1

alfa-s1-caseina (cavalla) *maggiore identità con l's1-cas del LM rispetto all' l's1-cas del LV*

alfa-s2-caseina *presente in tracce, assente nel LM; allergene maggiore del LV*

κ-caseina *presente in minima quantità; κ-cas bovina discreta capacità sensibilizzante*

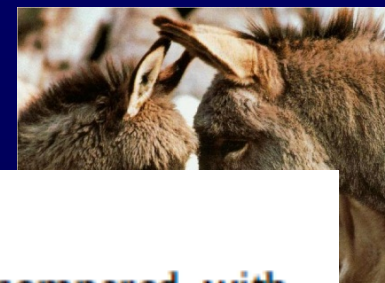
-caseina *predominante, come nel LM; -cas bovina bassa capacità sensibilizzante*

SIEROPROTEINE 1

-lattoalbumina

-lattoglobulina *due varianti (β-LG I e II), entrambe glicosilate (simili a glicodelina del LM)*

LATTE di ASINA



CARATTERISTICHE COMPOSIZIONALI

Table 3

Horse and donkey milk gross composition and energy content compared with human milk.^a

Parameter	Horse	Donkey	Human
Total solids (g kg ⁻¹)	110.0	95.3	125.0
Lactose (g kg ⁻¹)	61.0	65.8	64.4
Total N × 6.38 (g kg ⁻¹)	21.4	16.5	12.5
Fat (g kg ⁻¹)	14.0	7.6	34.6
Ash (g kg ⁻¹)	4.5	4.1	1.9
Gross energy (MJ kg ⁻¹)	2.10	1.76	2.60

^a Horse values averaged from: Doreau and Martin-Rosset (2011), Doreau and Martuzzi (2006b), Mariani et al. (2001), Martuzzi et al. (2004); donkey values averaged from: Salimei (2011); human values averaged from: Hosoi et al. (2005), Yamawaki et al. (2005).



Table 6

Essential milk macro minerals, trace elements and vitamins in horse, donkey, and human.^a

Component	Horse	Donkey	Human
Ca	500–1300	330–1140	278
P	200–1200	320–650	140
K	300–800	240–747	530
Na	167–200	100–268	180
Mg	40–110	40–83	35
Ca/P	1.72	0.93–2.37	1.7
Fe	0.22–1.46	0.43–2.64	0.72
Zn	0.9–6.4	1.23–3.19	1–3
Cu	0.2–1.0	0.08–0.30	0.2–0.4
Mn	0.01–0.05	trace	0.003–0.006
Vitamin A	0.093–0.34	0.017	0.3–0.7
Vitamin D	0.003		0.0004
Vitamin E	0.26–1.13	0.051	3–8
Vitamin K	0.029		0.003–0.015
Vitamin C	17.2–147		50–100
Vitamin B2	0.37		0.4–0.6

^a Values are given in mg L⁻¹ and are referenced from: (horse) Csapò, Stefler, Martin, Makray, and Csapò-Kiss (1995), Doreau and Martin-Rosset (2011), Marconi and Panfili (1998); (donkey) Fantuz, Maglieri, Lebboroni, and Salimei (2009a), Salimei and Fantuz (2010), Sorrentino et al. (2005); (human) Darragh and Lonnerdal (2011).

LATTE di ASINA

CARATTERISTICHE COMPOSIZIONALI



azoto non proteico: intermedio tra LV e LM

contenuto in urea simile al LV e lievemente più basso rispetto al LM

elevata concentrazione in aminoacidi essenziali, lievemente inferiore rispetto al LM

tenore in caseine e sieroproteine simile al LM

elevata concentrazione di lisozima, Lf, lattoperossidasi, solo in tracce nel LV; azione antibatterica

BASSO CARICO RENALE DI SOLUTI, COME IL LM

LATTE EQUINO: i primi studi

Ø LATTE di CAVALLA studio in vitro e in vivo¹ 25 bambini **APLV IgE-mediata**

minima cross-reattività in vitro

tollerato da 24/25 (**96%**) al challenge

Ø LATTE di ASINA studio in vivo² 9 lattanti **APLV per lo più IgE -mediata**

allergia alla soia e agli eHF

tollerato da 9/9 (**100%**) al challenge e al f-up

palatabilità e accrescimento buoni

studio in vivo³ 21 lattanti **APLV per lo più IgE -mediata**

allergia alla soia e agli eHF

tollerato da 18/21 (**85.7%**) al challenge e al f-up

palatabilità e accrescimento buoni

1. Businco L et al. JACI 2000; 105: 1031-4

2. Iacono G et al. JPGN 1992; 14: 177-81

3. Carroccio A et al. CEA 2000; 30: 1597-603

LATTE EQUINO: studi clinici più recenti



Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 594–598
DOI: 10.1111/j.1365-3030.2007.02067.x

© 2007 The Authors
Journal compilation © 2007 Blackwell Munksgaard

PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY

Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: Crossover comparison with goat's milk

Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I,
Pajno GB. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk
allergy: Crossover comparison with goat's milk.
Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 594–598.

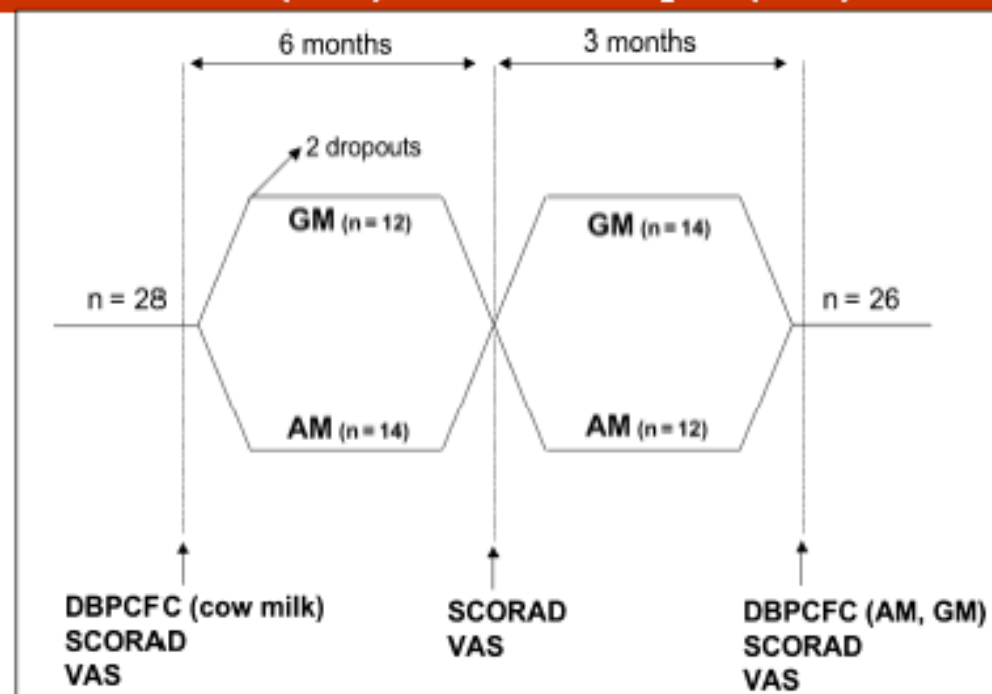
© 2007 Blackwell Munksgaard

**Daniela Vita¹, Giovanni Passalacqua²,
Giuseppe Di Pasquale¹, Lucia
Caminiti¹, Giuseppe Crisafulli¹, Imma
Rulli¹ and Giovanni B. Pajno¹**

¹Department of Pediatrics, Allergy Unit, University of
Messina, Messina, ²Allergy and Respiratory
Diseases, DIMI, University of Genoa, Genoa, Italy



- Studio randomizzato cross-over singolo cieco (*valutatore SCORAD*)
- 28 bambini (15 M; 0,6-3,8 anni, mediana 2,5anni)
- tutti APLV (SPT+ e DBPCFC+)
- SPT+ LA 0/28; SPT+ LC 8/28
- SCORAD medio= 45 (*range 21-66*)
- Idrossizina, steroidi topici (?), claritromicina per 3 gg se necessari
- Crossover latte asina (AM) vs latte di capra (GM)





RISULTATI DELLO STUDIO

ü 23/26 (**88.4%**): CHALLENGE POSITIVO AL LATTE DI **CAPRA** (LC)

1/23: reazione grave orticaria generalizzata
 sternuti in serie
 difficoltà respiratoria

22/23: reazioni lievi peggioramento della DA e/o lieve orticaria

ü 1/26 (**3.8 %**): CHALLENGE POSITIVO AL LATTE DI **ASINA** (DM)

 reazioni lievi peggioramento della DA e/o lieve orticaria



RISULTATI DELLO STUDIO

ü DA dopo i primi 6 mesi:

significativamente **migliorata** nei 14 bambini che assumevano **DM**

stabile o peggiorata nei 12 bambini che assumevano il **LC**

ü DA nei 3 mesi successivi

peggioramento del quadro cutaneo nei bambini passati a **LC**

netto **miglioramento** nei bambini passati a **DM**

LATTE OVICAPRINO
nella terapia dell'allergia alle PLV:
RACCOMANDAZIONI
(DRACMA, NIAID, UK NICE, AAP)



CONTROINDICATO
nella terapia della APLV

Goat's, ewe's, and ewe's milks should not be used for the treatment of CMA, as they can expose patients to severe reactions.

Research

Open Access

Adequacy and tolerance to ass's milk in an Italian cohort of children with cow's milk allergy

Riccardina Tesse*, Claudia Paglialunga, Serena Braccio and Lucio Armenio



- ü 25 bambini (24 M, età range 6 mesi - 10 anni, mediana 4.5 anni)
- ü diagnosi accertata di APLV, per lo più IgE-mediata (nessuno forme gravi)
- ü tollerato da 24/25 (96%) al challenge e al f-up (4-6 mesi)
- ü palatabilità e accrescimento buoni
- ü parametri nutrizionali stabili (*dati non mostrati*)

UTILIZZO DEL LATTE D'ASINA (DM)
NEI BAMBINI AFFETTI DA
ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO:
L'ESPERIENZA TORINESE





ANNI 2003 - 2004

46 bambini (24 M, età range 12-149 mesi, mediana 24 mesi, media 36 mesi)

diagnosi accertata di APLV, in 33 (71.7%) IgE-mediata

quadri clinici 1a osservazione: forme MEDIO-GRAVI di APLV

forme CUTANEE e/o GI acute e croniche

ANAFILASSI da APLV (n = 5)

FPIES (n = 1)



PROSECUZIONE DELLO STUDIO1:

ANNI 2004 - 2009

92 bambini (55 M, età range 7.5-121.5 mesi, mediana 19.5 mesi, media 27.3 mesi)

diagnosi accertata di APLV, in 69 (75%) IgE-mediata

quadri clinici 1a osservazione: forme MEDIO-GRAVI di APLV

forme CUTANEE e/o GI acute e croniche

ANAFILASSI da APLV (n = 11)

FPIES (n = 2)

PAZIENTI PROBLEMATICI

non disponibilita' del **LM**

IMPOSSIBILITA' ad utilizzare le formule a base di **SOIA**

ALLERGIA alla **SOIA** 35/46 (76 %) 28/92 (30.4%)

SOIA controindicata 11/46 (24 %) 53/92 (57.6 %)

IMPOSSIBILITA' ad utilizzare gli **eHF / RHF / AAF**

ALLERGIA agli **EHF** 7/46 (15 %) 7/81 (8.6%)

RIFIUTO **eHF/RHF/AAF** 39/46 (84.8 %) 74/81 (91.4%)

volontà dei genitori di non utilizzare **SF, eHF, AAF** 8/92 (età media 28 mesi)

volontà dei genitori di utilizzare il **DM (+ SF)** 3/92 (età media 16 mesi)

AA MULTIPLA 35/46 (76 %) 82/92 (89%)

DISEGNO dello STUDIO



consenso informato

challenge in doppio cieco vs placebo per il DM , preceduto da **RAS** e **PDP** per il DM

esecuzione del DBPCFC: **15gg - 3 mesi** dall'ultimo challenge per il LV (DBPCFC)

bilanciamento della dieta (dietiste ospedale)

follow-up clinico e auxologico (T0 - T6), diario alimentare

secondo studio: valutazione dei principali **parametri nutrizionali** al T0 e dopo 6-12 mesi (TC)

RISULTATI

CHALLENGE **NEGATIVO** 38/46 (**82.6 %**) 83/92 (**90.2 %**)

LATTE di ASINA **GRADITO e TOLLERATO** per l'intero follow -up

DIFFERENZE **NON SIGNIFICATIVE** tra forme **IgE-mediate e non IgE -mediate**

ANAFILASSI da APLV - tollerabilità 1/5 11/11

8/46 E 9/92 BAMBINI
NON HANNO TOLLERATO IL LATTE DI ASINA AL CHALLENGE
MAI REAZIONI SEVERE
(CL POSITIVO, LIEVE ORTICARIA, VOMITO, DIARREA, DA)

FPIES da

ASSUNZIONE del DM 2 - 30 m (m 10) 1 - 69 m (m 16)

media 300 ml/die media 300 ml/die

RISULTATI

CASISTICA 46 PAZIENTI

Table 3. Temporal Z-score confronto tra variazioni medie dello Z-score

peso => trend significativamente in ascesa tra T0 e T1 ,T3 , T4 , T5

lunghezza/altezza => trend significativamente in ascesa tra T0 e T1

Time from T ₀ (months)	1	2-3	3-6	7-12	13-18	19-24
Cases (n)	33	27	23	19	7	4
Weight (Δ z-score)	0.06(0.16)*	0.07(0.28)	0.18(0.31)*	0.18(0.42)*	0.37(0.34)*	0.37(0.79)
Length/stature (Δ z-score)	0.11(0.29)*	0.14(0.46)	0.26(0.52)*	0.17(0.46)	0.13(0.51)	0.25(0.47)

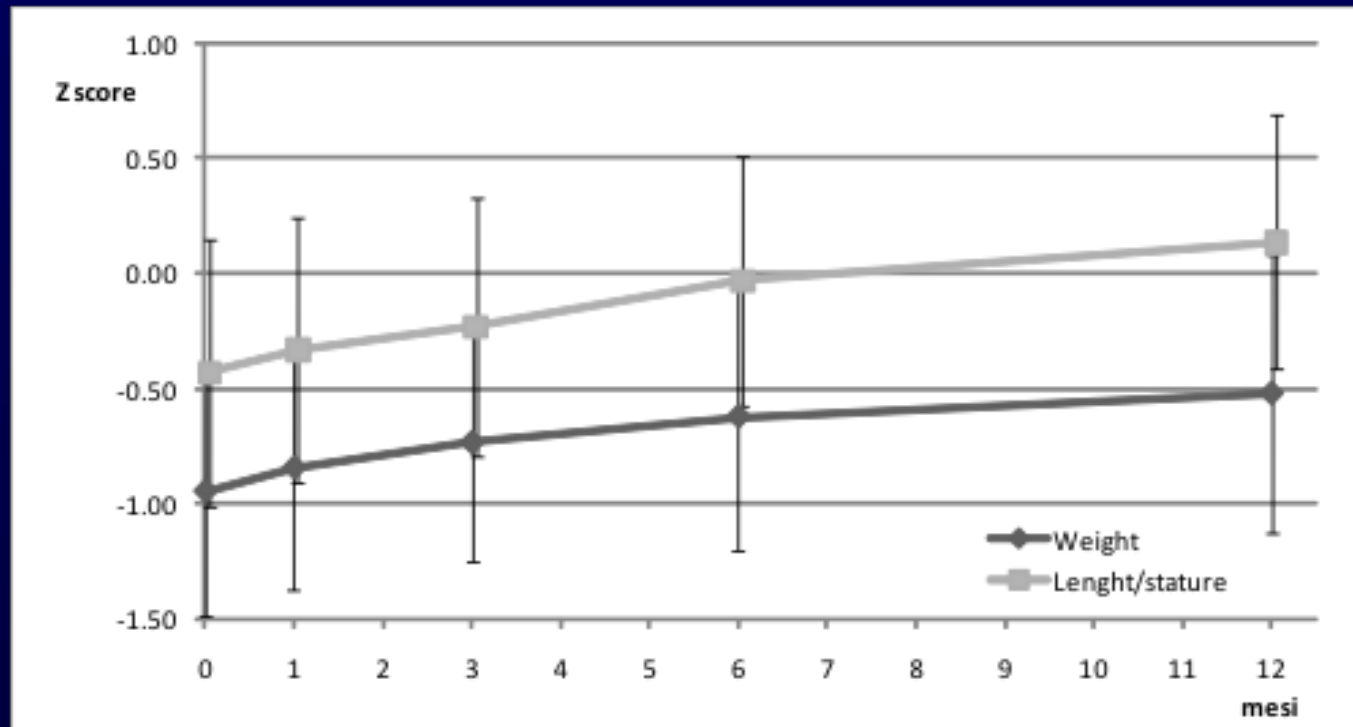
pz con Z-score peso < -2DS al T0 => incremento a T1 (p 0.001) e T2 (p 0.04)

Data presented as mean (SD).

*p < 0.05 compared with Z-score at T₀.

RISULTATI

CASISTICA 92 PAZIENTI



INCREMENTO SIGNIFICATIVO ($P < 0.0001$)
DEL PESO E DELLA LUNGHEZZA / ALTEZZA
DURANTE TUTTO IL PERIODO VALUTATO

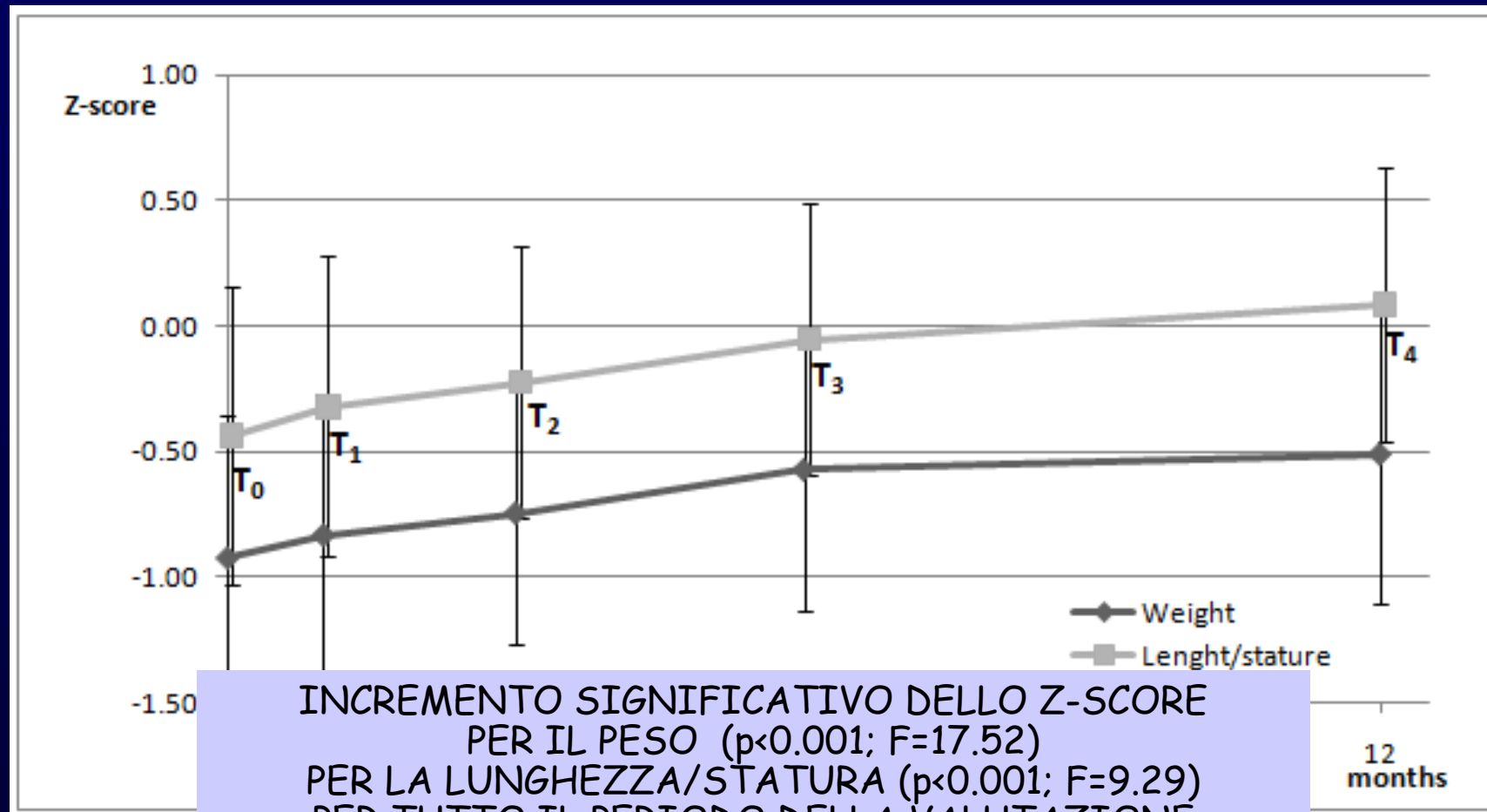
DATI AUXOLOGICI

dati auxologici rilevati per gli 83 bambini (49 M) al T0 e al Tend

	T0 Media (DS)	Tend Media (DS)	Significatività statistica
peso (Kg)	11.00 (3.10)	13.34 (3.09)	
lunghezza/statura (cm)	82.51 (11.64)	91.55 (10.38)	
Z-score per il peso	-0.95 (1.15)	-0.57 (1.19)	$p < 0.01^*$
Z-score per lungh/statura	-0.42 (1.15)	0.01 (1.13)	$p < 0.01^*$

** t-test per dati appaiati*

variazioni dello Z-score per il peso e per la lunghezza/statura
nel primo anno di assunzione ininterrotta di DM (n= 55)



RISULTATI

CASISTICA 92 PAZIENTI



24/83 (29%) => follow-up nutrizionale



valutazione principali PARAMETRI NUTRIZIONALI
al T0 e a 8 mesi (in media) dal reclutamento



AUMENTO SIGNIFICATIVO ($p < 0,05$)
ü Hb, sideremia, saturazione transferrina
ü prealbumina



PARAMETRI STABILI (nella norma)
ü bilancio lipidico
ü bilancio calcio-fosforico

Parametri nutrizionali

	T0 media (DS) mediana (IQR)	Tc media (DS) mediana (IQR)	Significatività statistica
emoglobina (g/dl)	11.93 (0.99) 11.80 (1.55)	12.43 (0.95) 12.50 (1.00)	p = 0.008*
sideremia (mg/dl)	76.78 (43.36) 73.00 (39.50)	89.55 (35.25) 80.00 (42.50)	p = 0.006#
transferrina satura (%)	20.78 (9.50) 18.00 (9.50)	23.78 (9.71) 23.00 (13.50)	p = 0.005#
Vitamina D 1,25-(OH) ₂ (pg/ml)	73.39 (15.06) 71.20 (14.85)	64.37 (15.69) 65.00 (13.65)	p = 0.019#
prealbuminemia (mg/dl)	17.62 (4.29) 18.00 (4.50)	19.14 (3.81) 19.00 (6.50)	p = 0.039*

* t-test per dati appaiati

Wilcoxon-test per dati appaiati

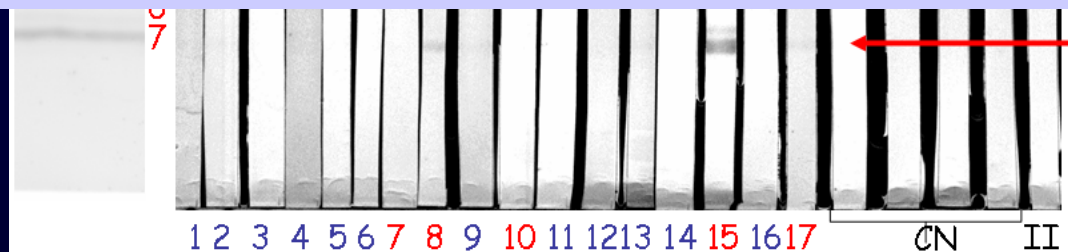
RISULTATI (2° studio)

IMMUNOBLOTTING

LATTE d'ASINA sottoposto a elettroforesi in condizioni **native**, non denaturanti



I CINQUE PAZIENTI ALLERGICI AL DM (NR. 7, 8, 10, 15 E 17)
HANNO MOSTRATO SPECIFICHE BANDE DI REAZIONE
(BANDE 6, 7 E 8)
CHE NON SONO STATE EVIDENZIATE
NEI SOGGETTI ALLERGICI SOLTANTO ALLE PLV
CHE HANNO TOLLERATO IL DM



Band	pI	MW kDa	Protein (Accession number)	Maldi Mass spectrometry <u>Identification</u> matching peptides (coverage %)
1A (fig.2A)	5.78 6.02	25511 25305	Beta-casein precursor (Q9GKK3 Horse) Alpha-s1 casein (Q8SPR1 Horse)	6 (21) 4 (13)
1B (fig.2A)	5.78 6.61	25511 25305	Beta-casein precursor (Q9GKK3 Horse) Alpha-s1 casein (Q8SPR1 Horse)	6 (21) 8 (19)
2 (fig.2A)	6.02 8.32	76141	Serotransferrin precursor (Transferrin) (P27425 Horse)	26 (45) 7 (15)
3 (fig.2A)	-			-
4 (fig.2A)	4.85	18500	Beta-lactoglobulin I precursor (variant B)	18 (81)
4B (fig.2A)	4.79	18528	Beta-lactoglobulin I precursor (P13613)	6 (42)
5 (fig.2A)	4.85 6.61	18500 76141	Beta-lactoglobulin I precursor (variant B) Serotransferrin precursor (Transferrin) (P27425 Horse)	13 (67) 11 (25)
6 (fig.2A)	6.61 4.70	76141 18530	Serotransferrin precursor (Transferrin) (P27425 Horse) Beta-lactoglobulin-2 (Beta-LG-2), (Beta-lactoglobulin II, minor monomeric) (P19647)	11 (29) 7 (52)
7 (fig.2A)	4.70	18530	Beta-lactoglobulin-2 (Beta-LG-2), (Beta-lactoglobulin II, minor monomeric) (P19647)	7 (52)
8 (fig.2A)	5.78 6.61	25511 76141	Beta-casein precursor (Q9GKK3 Horse) Serotransferrin precursor (Transferrin) (P27425 Horse)	6 (21) 8 (19)

LE BANDE IMMUNOREATTIVE
HANNO DIMOSTRATO CONTENERE
b-CASEINA E b-LATTOGLOBULINA II

Identificazione delle proteine tramite spettrometria di massa MALDI TOF e MALDI TOF/TOF

CONCLUSIONI - 1

- è stato importante poter usufruire per i 112 (38+83) bambini che hanno potuto assumere il DM di un **alimento alternativo, gradito e tollerato**, nonostante la restrittività della dieta cui erano sottoposti
- il DM ha favorito in tutti un **corretto accrescimento staturo-ponderale** e una **normalizzazione** o un **mantenimento** in range di normalità dei **parametri ematochimici** valutati *(nei 24 pazienti)*
- **vantaggio psicologico** del poter usufruire di un "latte" propriamente detto alternativo al LV, che i bambini hanno consumato sia come tale, sia sotto forma di derivati (gelato) o di altri alimenti a base lattea (torte, budini, biscotti fatti in casa)

CONCLUSIONI - 2

La scelta di un latte alternativo in pazienti affetti da APLV deve tenere conto in primo luogo delle caratteristiche cliniche del bambino allergico (età, gravità dei sintomi, presenza e severità di sintomi gastrointestinali, meccanismo immunologico coinvolto ed entità della sensibilizzazione allergica, presenza di allergie alimentari multiple).

In base a tutti questi elementi e alle linee guida delle più importanti e accreditate società scientifiche internazionali, è possibile mirare in modo efficace la scelta del latte sostitutivo più adatto alle esigenze del singolo paziente.

Nella pratica clinica, la scelta del latte alternativo deve essere inoltre effettuata nell'ambito dei latti la cui sicurezza e adeguatezza nutrizionale siano state sufficientemente validate da studi controllati.

CONCLUSIONI - 3

LATTE D'ASINA

- ü 4 studi prospettici, **2 in vitro e in vivo** sull'efficacia del DM in bambini con APLV
- ü **189** bambini studiati; forme da lievi a gravi di APLV
- ü risultati **INCORAGGIANTI** (tollerabilità [82.6 - 96%] , palatabilità, adeguatezza nutrizionale)
- ü necessità di CONFERME su **più ampie casistiche** e su **POPOLAZIONE GENERALE** dei bambini con **APLV** (*studi randomizzati, in doppio cieco*)

CONCLUSIONI -3

ü prescrizione nell'ambito di **trials clinici controllati**

ü **CAUTELA nel prescrivere** il DM nei bambini con APLV, soprattutto se pregressa anafilassi

ü **NO** nei bam

ü necessaria

IL LATTE DI ASINA
E' INADEGUATO COME ALIMENTO ESCLUSIVO
NEL PRIMO ANNO DI VITA

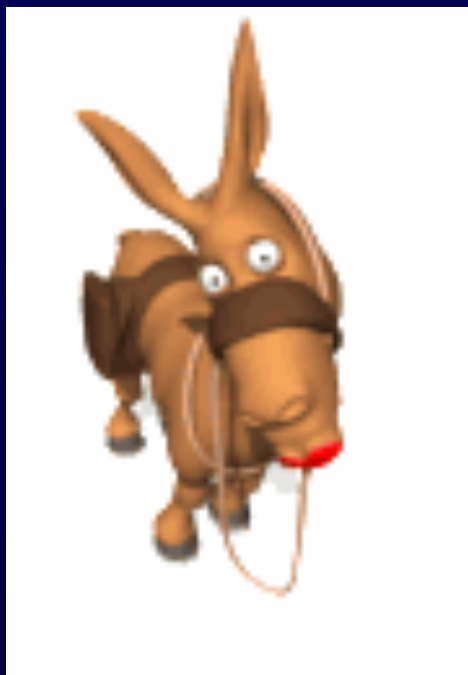
ü rigorose **NORME e CONTROLLI** di tipo **IGIENICO - SANITARIO** e **ALLERGOLOGICO** (CEE)

WAO DRACMA Guidelines

substituting CM is no longer an issue. However, there was a consensus that:

- a. In the developed world, other milks can never constitute the treatment of choice for CMA. They may be considered only in the impossibility to use another formula (eHF, SF, HRF, HSF, AAF) for a valid clinical reason. The use of alternative milks remains an option for convenience, religious or economical considerations provided parental guidance is provided.
- b. The option of an alternative milk rather than formula should always be weighed against allergy, clinical, and nutritional status and expectations on an individual basis. The generic consideration that an alternative milk is a “health food” should not be approved by physicians.
- c. Goat’s, ewe’s, and ewe’s milks should not be used for the treatment of CMA, as they can expose patients to severe reactions.
- d. Camel’s milk can be considered a valid substitute for children after 2 years.
- e. Equine milks can be considered as valid CM substitutes, in particular, but not exclusively, for children with delayed-onset CMA. As their availability is limited and they are not used in the food industry, it is probably not economical to adapt them for infant use. However, given their protein quality, appropriately processed commercial products would probably make this protein source suitable for infants with CMA.





GRAZIE
PER L'ATTENZIONE...