

# Latti speciali

Riccardo Troncone

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali &  
Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da  
Alimenti*

*Università Federico II, Napoli*

Pediatria Mediterranea  
Bambino al Centro  
Ischia, 20 maggio 2017

# Background

- L'incidenza di allergia alimentare è in costante crescita
- La diagnosi (o solo il sospetto) di allergia alimentare rappresentano il più frequente motivo di cambio di formula
- Le formule speciali per allergia alimentare trovano applicazione per la:
  - ✓Diagnosi
  - ✓Terapia
  - ✓Prevenzione

# Riduzione della allergenicità

-Diversi i meccanismi patogenetici coinvolti, ma strategia comune è la riduzione dell'allergenicità

-Epitopi lineari e conformazionali

# Riduzione della allergenicità

## Strategie

- Idrolisi
- Calore
- Ultrafiltrazione
- Ultrasuoni
- Gamma irradiazione

## Problemi

- Iperosmolarità
- Deficit nutrizionali
- Palatabilità
- Costo

# Formule speciali per il bambino con APLV

- Estensivamente idrolizzate (siero, caseina, riso)
- Parzialmente idrolizzate
- Aminoacidi
- Soia

# Definizione di latte a ridotta allergenicità

## Prove pre-cliniche

- Determinazione della distribuzione della grandezza dei frammenti (spettrometria di massa)
- Reattività in vitro delle cellule T
- Reattività basofili e mastocellule
- Immunochimica (ELISA sandwich): contenuto in proteine immunoreattive  $< 1 \%$  dell'azoto proteico totale
- Modelli animali

# Definizione di latte a ridotta allergenicità

## Prove cliniche

### *Hypoallergenic for treatment*

- Tollerato da almeno il 90 % (con 95 % di confidenza) di bambini con documentata allergia al latte vaccino
- Nessun problema per almeno sei giorni

### *Hypoallergenic for prevention*

- Dato almeno per 6 mesi in condizioni di cieco, controllo e randomizzazione
- Bambini seguiti per 4 anni e dimostrazione di minore prevalenza di allergia vs formula standard

# Terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino

- I bambini con diagnosi di allergia alimentare dovrebbero essere trattati con la totale esclusione dalla dieta dell'alimento responsabile
- Solo per bambini allattati esclusivamente al seno, sarebbe consigliabile eliminare l'alimento responsabile dalla dieta della madre



# Terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino

- Bambini con allergia alle proteine del latte vaccino che non sono allattati al seno dovrebbero assumere un **latte a ridotta allergenicità (idrolizzato estensivo)**, o, in casi selezionati, un prodotto basato su una miscela di aminoacidi

# Terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino

Quei bambini con enteropatia o enterocolite:

- Non dovrebbero ricevere proteine della soia
- Dovrebbero ricevere formule ampiamente idrolizzate (o una miscela di aminoacidi), senza lattosio e con olio MCT

# A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study

A. Fiocchi<sup>\*</sup>, P. Restani<sup>†</sup>, R. Bernardini<sup>‡</sup>, S. Lucarelli<sup>§</sup>, G. Lombardi<sup>¶</sup>, G. Magazzù<sup>||</sup>, G. L. Marseglia<sup>\*\*</sup>, K. Pittschieler<sup>††</sup>, S. Tripodi<sup>‡‡</sup>, R. Troncone<sup>§§</sup> and C. Ranzini<sup>\*</sup>

Table 2. Sensitization indices in 100 children with CMA

	SPT+	CAP+	Immunoblotting+
CM	85/99 <sup>*</sup>	80/93 <sup>†</sup>	92/96 <sup>†</sup>
ALA	72/99	61/91	57/96
BLG	73/99	61/91	20/96
$\alpha$ -Cas			54/96
$\beta$ -Cas	74/99	63/91	38/96
BSA			61/96
Rice	4/99	21/91	70/96
HRF	3/99	4/91	6/96

<sup>\*</sup>One subject was excluded because of severe eczema.

<sup>†</sup>Lost or insufficient sample to perform all assays.

CMA, Cow's milk allergy; SPT, skin prick test; ALA,  $\alpha$ -lactalbumin; BLG,  $\beta$ -lactoglobulin; BSA, bovine serum albumin; HRF, hydrolysed rice infant formula; Cas, casein.

	Challenge +
Rice	none
HRF	none

# Latti di soia

- Tollerati dalla maggior parte dei bambini con forme IgE mediate (86-92%), meno da coloro con forme non-IgE mediate (fino al 60%)
- Reazioni in 10-18%, 5 volte più frequenti in bambini < 6 mesi
- 8.7% sensibilizzazione (no rischio aumentato nei piccoli lattanti)

## *Motivi di preoccupazione:*

- Cross-sensibilizzazione alle arachidi
- Contenuto in fitoestrogeni

Medical Position Paper

Soy Protein Infant Formulae and Follow-On Formulae: A  
Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition

ESPGHAN Committee on Nutrition: \*Carlo Agostoni, †Irene Axelsson, ‡Olivier Goulet,  
§Berthold Koletzko,<sup>1</sup> ||Kim Fleischer Michaelsen, ¶John Puntis, #Daniel Rieu,<sup>3</sup> \*\*Jacques Rigo,  
††Raanan Shamir, ‡‡Hania Szajewska,<sup>2</sup> and §§Dominique Turck

- Can be used for feeding term infants....should not be used in preterm infants
- Adequate... but with possible disadvantages (phytate, aluminum, phytoestrogens)
- Should not be used in infants with CMA <6 m
- Could be used in infants with CMA >6 m (*check tolerance: concomitant allergy to soy in up to 14% of infants with IgE-mediated CMA and in up to 50% of infants with non-IgE-mediated CMA*)

# Latti di soia

## Raccomandazioni del Committee for Nutrition dell'ESPGHAN

Per quanto concerne il loro uso nella terapia dell'APLV:

- Preferire idrolizzati estensivi (o formule a base di aminoacidi)
- Mai latti di soia al di sotto dei 6 mesi di vita
- Se usati al di sopra dei 6 mesi, per motivi di costo o di palatabilità, verificarne prima la tolleranza

# Terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino

Diete basate su proteine non modificate di latti di altre specie (ad esempio di capra), o le cosiddette formule “parzialmente” idrolizzate, non devono essere utilizzate per la terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino

# Idrolizzati parziali per la terapia dell'APLV

*Egan et al, Pediatr Allergy Immunol 2017 in press*

-Segnalazioni in letteratura di formule parzialmente idrolizzate tollerate da pazienti APLV

100% reazioni dopo i primi 10 challenges: lavoro sospeso! Ritrovati aggregati di caseina

Ragioni dell'insuccesso: pazienti con fenotipo più severo? Testare coloro tolleranti a latte bollito?



## The efficacy of amino acid–based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review

D. J. Hill\*, S. H. Murch<sup>†</sup>, K. Rafferty<sup>‡</sup>, P. Wallis<sup>‡</sup> and C. J. Green<sup>‡</sup>

*\*Department of Allergy, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia, <sup>†</sup>Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK and <sup>‡</sup>SHS International, Clinical Nutrition Division, Liverpool, UK/Royal Numico, Clinical Nutrition Division, Amsterdam, The Netherlands*

- Nutritionally adequate
- AAF and eHF are equally effective in resolving GI and skin symptoms in uncomplicated CMA
- 2-10% of infants with uncomplicated CMA may be intolerant to eHF, rising to 40% in pre-term and term infants with more complex disease
- Possible differences in long term body growth
- Infants receiving exclusive long-term AAF may be unable to tolerate any other food
- Sick high-risk infant might be an initial stabilization period with AAF, before moving to eHF

# Terapia dell'APLV

## Efficacia delle formule a base di aminoacidi

- Per i bambini che tollerano le formule estensivamente idrolizzate non c'è vantaggio aggiuntivo nell'uso di formule a base di aminoacidi
- Vanno impiegate in quei bambini che non le tollerano. Più spesso si tratta di:
  - Allattati al seno
  - Dermatite atopica
  - Enterocolite con arresto della crescita

*L'uso delle formule a base di aminoacidi è suggerito nelle forme più severe*

# Amino acid based formula

An amino acid based formula is recommended as the first therapeutic option for infants presenting with anaphylaxis or food protein - induced enterocolitis syndrome (FPIES)

# Dietoterapia nel bambino con APLV

Tipo di reazione	I scelta	II scelta	III scelta
Reazione IgE- mediata	Età <6 mesi: Alim. ipoallergenico a base di idrol. caseina/ sieroproteine	<b>Se non tollerato</b>  Alim. ipoallergenico a base di aminoacidi	
	Età >6 mesi: Alim. ipoallergenico a base di proteine di soia	<b>Se non tollerato</b>  Alim. ipoallergenico a base di idrol. caseina/ sieroproteine	<b>Se non tollerato</b>  Alim. ipoallergenico a base di aminoacidi
Anafilassi Neonato Poliallergia (?)	Alim. ipoallergenico a base di aminoacidi		
Reazione non- IgE-mediata	Alim. ipoallergenico a base di idrol. caseina/ sieroproteine	<b>Se non tollerato</b>  Alim. ipoallergenico a base di aminoacidi	
EE-APLV	Alim. ipoallergenico a base di aminoacidi		

# Sostituti del latte vaccino nella gestione dell'APLV

Terapia

Prevenzione

# Studi sulla prevenzione dell'allergia alimentare

## Requisiti richiesti

- Disegno prospettico
- Criteri di inclusione ben definiti (popolazione target, definizione dell' "alto rischio")
- Outcomes predefiniti (sintomi)
- Sufficiente follow-up
- Appropriata grandezza del campione

### Per gli studi di intervento:

- Disegno doppio cieco
- "Random allocation"
- Documentazione della compliance

# Prevenzione delle malattie allergiche

## Studi di intervento

- Diete di esclusione in gravidanza e in corso di allattamento al seno: no evidenza di protezione
- Protezione conferita dall'allattamento al seno nei confronti di APLV e dermatite atopica per i primi 4 anni di vita (ma non random allocation!)

# Prevenzione delle malattie allergiche

## Studi di intervento basati su formule

### Soia

Nessun vantaggio (Cochrane 2006)

### eHF (ma sempre anche ritardata introduzione di cibi solidi!)

Diminuita incidenza di allergia alimentare (max APLV) e DA fino all'età di 7 anni

### pHF

Dati non univoci (in alcuni studi inferiori a eHF, in altri efficaci), ma pHF efficaci nella prevenzione di DA in bambini con storia familiare



# Quanto protrarre nel tempo l'intervento?

- Efficacia dimostrata per i primi 4-6 mesi di vita
- No vantaggio addizionale se intervento protratto fino ai 12-24 mesi di vita
- No significativa efficacia se intervento realizzato dopo il 6° mese di vita in bambini allattati esclusivamente al seno fino a quell'età

# Formule speciali per la prevenzione dell'allergia

## Raccomandazioni EAACI

### *Per tutti i bambini*

- Nessuna dieta speciale in gravidanza e allattamento
- Allattamento al seno consigliato per 6 mesi (ma almeno 4); se necessario aggiungere formula adattata
- Introduzione dei cibi solidi preferibile dopo il 6 mese (non prima del 4°)

### *Per i bambini a rischio di atopia*

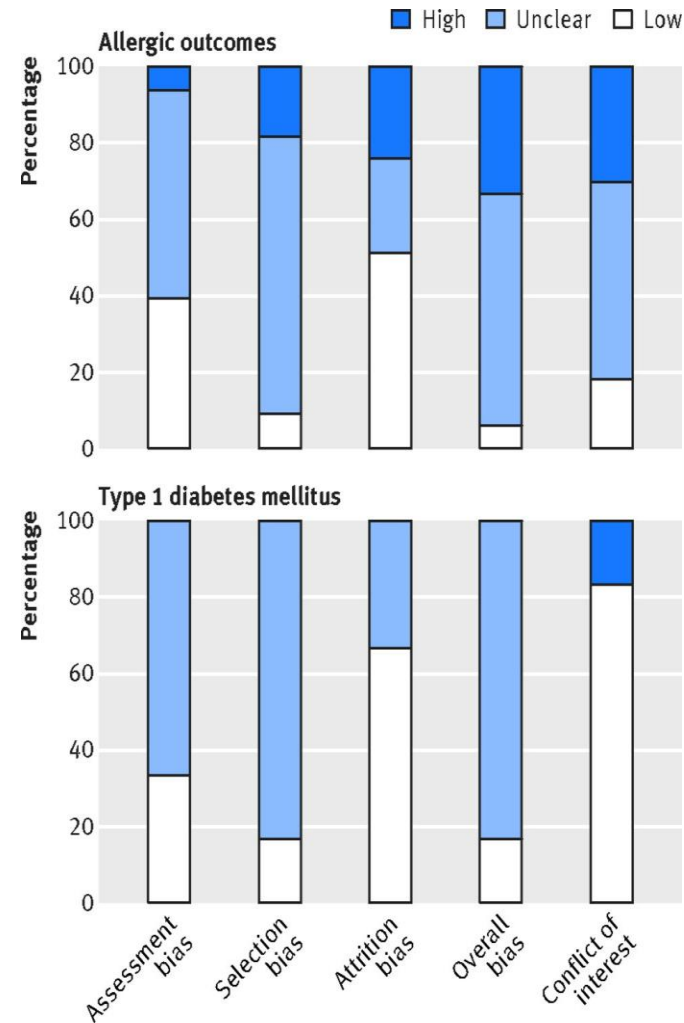
- Se necessario supplemento usare formule estesamente idrolizzate per i primi 4 mesi. Dopo il quarto mese comportarsi come per il bambino a rischio normale.
- Formule basate sulle proteine della soia non hanno nessuna indicazione nella prevenzione dell'allergia
- No beneficio dall'introduzione ritardata di cibi più "allergenici"

**Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis.**

Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Jarrold K, Afxentiou T, Reeves T, Cunha S, Trivella M, Garcia-Larsen V, Leonardi-Bee J.

*BMJ* 2016;352:i974

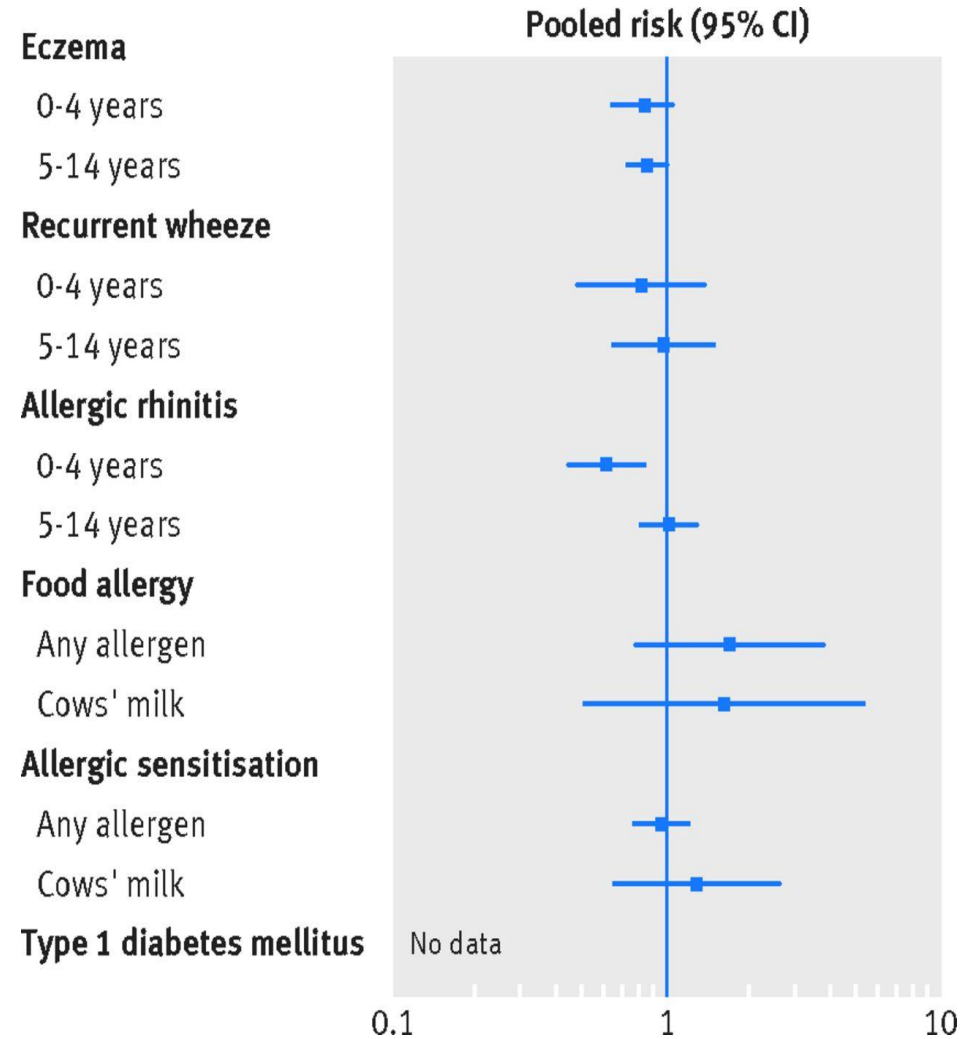
**Fig 1 Summary of risk of bias and conflict of interest in included studies reporting allergic outcomes and type 1 diabetes mellitus, showing proportion of studies with high, low, or unclear risk of bias in each domain.**



Robert J Boyle et al. BMJ 2016;352:bmj.i974



**Fig 2 Summary of treatment effects of hydrolysed formula on different outcome measures.**



Robert J Boyle et al. *BMJ* 2016;352:bmj.i974



# Aggiunta di probiotici alle formule ?

- American Academy of Pediatrics (2010)
- World Allergy Organisation (2010)
- World Allergy Organisation (2012)
- Cochrane (2013)
- EAACI (2014)
- Food Allergy Practice Parameter Update (2014)

Do not recommend supplementing the maternal or infant diet with prebiotics or probiotics due to insufficient evidence of benefit

# Conclusioni

- Formule estensivamente idrolizzate prima scelta per il bambino allergico
- Necessarie ulteriori evidenze per un uso razionale delle formule a base di aminoacidi
- Debole l'evidenza sulla quale si basano le raccomandazioni relative all'uso di formule idrolizzate per la prevenzione dell'allergia
- In futuro switch da strategie basate su eliminazione a strategie basate su induzione attiva di tolleranza

# FUNCTIONAL DISORDERS AND COW'S MILK PROTEIN ALLERGY (CMPA)

FUNCTIONAL

CMPA

IRRITABILITY  
RUMINATION  
NAUSEA/BELCHING  
SLEEP DISTURBANCE

COLIC  
FEEDING REFUSAL  
FAILURE TO THRIVE  
CONSTIPATION  
VOMITING/REGURGITATION  
SIDEROPENIC ANAEMIA  
WHEEZING  
APNEA/ALTE/SIDS

DIARRHEA  
BLOODY STOOLS  
RHINITIS  
NASAL CONGESTION  
ANAPHYLAXIS  
CONSTIPATION  
ECZEMA/DERMATITIS  
ANGIOEDEMA  
URTICARIA  
ITCHING



# Physiological Regurgitation

- Between 3 weeks and 6 months of age
- Referral to specialist if  $> 4$  episodes/day during at least two weeks
  
- Differentiate from GORD: assess complications (vomiting, aspiration, failure to thrive, apnea, abnormal posture, hematemesis)
  
- Reassurance
- Avoid overfeeding (frequency and volume)
- Investigations not recommended
- No drugs

# Regurgitation

*Thickened formulas reduce frequency and volume but not GER*

- Locust bean gum
- Processed rice
- Corn or potato starch

## Undesired effects

- Increased osmolarity
- Increased calories

## Limited evidence of benefit from:

- Probiotics
- Prebiotics
- No palm oil
- Thickened partially hydrolysed formulas

# Colic

Episodes of irritability fussing or crying that begin and ends for no apparent reason and last at least three hours a day, at least three days a week, for at least one week, in a apparently healthy infant

Warning signs: respiratory, atopic dermatitis, vomiting, distension, FTT

- Elimination of CMP? Only in a subset?

No evidence of benefit from other dietary interventions

- Lactose reduced or free formulas

- Partially hydrolysates (with high beta palmitate and FOS/GOS)

Limited evidence for *L reuteri* DSM 17398

# Constipation

CMA in a subset

Limite evidence of benefit from:

- Partial or extensive hydrolysates
- Prebiotics
- Exclusion of palm oil
- Low magnesium

Only one study with *L reuteri* DSM 17398