

Asma: il gatto fa bene, il latte materno fa male?

GIORGIO LONGO¹, FRANCO PANIZON²

¹Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Recenti studi mettono in discussione uno dei dogmi della medicina: quello dei benefici dell'allattamento al seno nella prevenzione dell'asma e della dermatite atopica. Il tema è interessante non solo per la rilevanza del problema, ma anche perché apre una discussione sul valore e il significato delle "evidenze" prodotte in letteratura. Il dibattito in corso sulle riviste internazionali testimonia dell'interesse dell'argomento. Sulla questione dell'effetto a lungo termine dell'allattamento al seno sull'asma, e in particolare sul lavoro di Sears, che rischia di generare immotivate conclusioni per la pratica quotidiana, abbiamo chiesto un ulteriore commento, che pubblichiamo di seguito. Le sue conclusioni, di fatto, non si discostano da quelle di Longo e Panizon, nel ritenere non ammissibile che l'argomento rischio asma a lungo termine possa essere utilizzato quale remora per l'allattamento al seno. La lettura dell'editoriale è di utile completamento.

Nel passato recente e meno recente la ricerca dei fattori ambientali di rischio e di protezione nei riguardi dell'asma è stata attraversata da due assiomi: l'esposizione agli animali domestici è uno dei principali fattori di rischio; l'allattamento al seno è uno dei principali fattori di protezione.

Entrambi gli assiomi partivano da due pregiudizi (confermati peraltro da osservazioni epidemiologiche oggettive): il primo, che l'inizio della vita costituisca un momento critico per l'orientamento immunitario del soggetto (imprinting atopico); il secondo che in quella fase l'esposizione all'allergene abbia una valenza "offendente", e che l'eliminazione dell'allergene abbia una valenza "protettiva". Erano di sostegno a questi "naturali pregiudizi" alcune antiche e famose osservazioni chiave, come quella che l'asma è più frequente nei figli di immigrati nati in Inghilterra rispetto ai figli di immigrati nati invece nella terra d'origine; o l'altra che i nati in inverno hanno più facilmente un asma da acari, mentre quelli nati in primavera hanno più facilmente un asma da polline.

Negli ultimissimi anni una serie di lavori, non senza qualche esitazione e contraddizione, è venuta a raccontarci il contrario. E come tutte le piccole no-

EFFECTS OF EXPOSURE TO CAT AND TO BREAST MILK ON DEVELOPMENT OF ASTHMA: NEW EVIDENCE ON OLD DILEMMAS (Medico e Bambino 2003;22:35-41)

Key words

Breastfeeding, Cat, Asthma, Immunological balance

Summary

A series of cross sectional and prospective studies have shown that, differently from older beliefs, early exposure to cat has a protective effect on the development of allergy and asthma in adult age. This effect, which is true for high and low concentration of cat antigens but not for the intermediate ones has two possible explanations: the induction of tolerance or the coexistence of cat allergens with bacterial endotoxins which are able to shift the immunological balance towards Th1 response. Recent studies have also shown that breastfeeding is associated to higher risk of developing allergy and asthma in adult life, but this evidence is conflicting with protective effects shown in the first years of life. The biological rationale of these conflicting effects is still obscure.

vità che non cambiano il mondo ma soltanto alcuni punti di vista, anche questa novità, oltre che toglierci le poche certezze che avevamo, ha fatto rapidamente opinione e fa che tutti, noi compresi, ne parliamo.

IL GATTO E IL CANE

Come si è detto, la presenza di animali domestici in casa è stata da sempre considerata un fattore di rischio. Per non andare troppo indietro nel tempo e nella bibliografia, ci limiteremo

mo a citare una completa rassegna su questo tema specifico, pubblicata negli ultimi anni¹.

Poco prima un gruppo tedesco aveva studiato una coorte di 1314 bambini dalla nascita ai 3 anni, dimostrando una correlazione stretta tra concentrazione di antigeni dell'acaro e del gatto nella polvere di materasso e relativa sensibilizzazione; la "naturale", conseguente raccomandazione era di proteggere i bambini dalla precoce esposizione all'allergene². Tre anni dopo, lo stesso gruppo, rivisitando gli stessi bambini a 7 anni di età, e completan-

do la ricerca con lo studio della broncosensibilità, riconfermava una stretta correlazione tra esposizione precoce ad alte concentrazioni dell'antigene dell'acaro e cutisensibilità, e tra cutisensibilità e bronco-iperreattività (senza però trovare una relazione diretta tra esposizione e bronco-ipersensibilità); la relazione persisteva, ma alquanto più debole, per l'esposizione al gatto. Qualcosa, in tutto questo, doveva averli disturbati, perché non ribadivano le loro raccomandazioni sulla necessità di proteggere i bambini dalla precoce esposizione allergenica³.

Il primo lavoro che, in contrasto con le precedenti vedute, documenta l'inatteso effetto protettivo della presenza di animali domestici in casa, compare nel 1999, ed è frutto di una ricerca svedese. Un'inchiesta in due tempi, con questionario e prick test su una coorte di bambini studiati a 7-9 anni e poi di nuovo a 12-13 anni, dimostrava che i bambini esposti ad animali domestici nel primo anno di vita avevano una ridotta (dimezzata) incidenza di rinite allergica a 7 anni e di asma a 12 anni; inoltre i bambini esposti precocemente al gatto avevano una ridotta incidenza di cutipositività specifica a 12-13 anni, indipendentemente dal fatto che i genitori avessero o meno allontanato l'animale⁴.

A conclusioni simili è arrivato, sempre nel '99, un gruppo di ricercatori australiani, attraverso una ricerca trasversale⁵: la prevalenza di cutisensibilità al gatto è più bassa tra i soggetti con esposizione spinta che tra quelli con esposizione moderata, indipendentemente da altri fattori di rischio.

Il 2001 è l'anno del chiaro rovesciamento del fronte, con almeno 5 lavori importanti che parlano tutti nello stesso senso.

Nel 2001 Nafstad e collaboratori, norvegesi⁶, hanno seguito una coorte di 2531 bambini dalla nascita, osservando, nei bambini esposti ad animali domestici, una maggiore frequenza di bronco-ostruzione tra 0 e 2 anni di vita (OR 1,29), ma una minore incidenza di dermatite atopica a 0-6 mesi (OR 0,7), e una minore incidenza a 4 anni sia di asma (OR 0,79) che di rinite allergica (OR 0,6).

Un altro studio di coorte ha egualmente dimostrato che l'esposizione precoce al pelo di cane previene l'insorgenza di disturbi asmatici, anche se con minore evidenza nei soggetti con forte familiarità asmatica⁷.

Lo studio trasversale inglese su 2502 bambini ha dimostrato elegantemente che il rischio di sensibilizzazione al pelo di gatto, Fel d1, è ridotto sia per le concentrazioni molto alte che per quelle molto basse dell'allergene nella polvere ambientale, mentre sono le dosi intermedie che producono sensibilizzazione⁸.

Sempre nello stesso anno Ownby e collaboratori⁹, su una coorte di 473 bambini seguiti dalla nascita fino a 6-7 anni, hanno potuto dimostrare nei soggetti con alta esposizione al gatto una migliore funzionalità respiratoria e una minore prevalenza di cutisensibilizzazione rispetto ai controlli poco esposti.

Ancora nel 2001 il gruppo statunitense di Platts-Mills¹⁰, confrontando gli effetti della esposizione all'antigene dell'acaro, Der p1, e a quella del gatto, Fel d1, ha ottenuto risultati simili, ma più completi e coerenti, in uno studio trasversale su 226 bambini, di cui 47 asmatici. Una pesante esposizione all'acaro si accompagna a una elevata prevalenza di sensibilizzazione sia all'acaro che al gatto; invece una pesante esposizione al gatto si accompagna a una bassa prevalenza di sensibilizzazione e a un basso rischio di asma, e a questa situazione corrisponde un'alta concentrazione di IgG e di IgG4 specifiche antigatto. Questi dati vengono interpretati come l'effetto di una tolleranza da shift Th2 > Th1 per iperesposizione all'antigene, non sostanzialmente diversa da quella che si ottiene mediante l'iposensibilizzazione terapeutica¹¹.

Quest'anno infine, un gruppo olandese¹², seguendo i protocolli di intervista dello studio internazionale su asma e allergia nei bambini (ISAACS), ha effettuato una ricerca trasversale su 3000 bambini delle scuole primarie mediante questionario, prick test, dosaggio delle IgE specifiche e misurazione della broncosensibilità alla soluzione ipertonica. Le conclusioni sono

in linea con quanto riferito sinora, solo che qui non è solamente l'aver avuto animali domestici nella prima infanzia, ma anche il continuare a convivere con loro, che sembra rappresentare un fattore protettivo.

Tra i bambini che, da piccoli, e anche attualmente, sono proprietari di gatto e di cane c'è una minore prevalenza di sensibilizzazione al gatto (OR 0,69), al cane (OR 0,63), ma anche agli altri allergeni domestici (OR 0,64) e a quelli outdoor (OR 0,60), una minore prevalenza di febbre da fieno (OR 0,66) e una minore prevalenza di rinite (OR 0,76). Invece, nei bambini appartenenti a famiglie che avevano avuto un animale di compagnia e se ne erano poi liberate, l'asma è presente quasi al doppio che nei controlli; e più in generale, sia la cutisensibilità che le manifestazioni atopiche sono più comuni¹².

Tutto questo ci lascia un po' confusi, incerti sui suggerimenti da dare, oltre che desiderosi di una spiegazione¹³.

Ce ne sono almeno due. Una, la più semplice, è quella a cui si appella Platts-Mills¹⁰: l'effetto specificamente tollerogeno, e genericamente Th1-orientato dalla elevata concentrazione di allergeni ambientali. L'altra è l'ipotesi che più che l'allergene Fel d1 a proteggere dalla sensibilizzazione e dall'asma sia la endotossina batterica associata alla presenza in casa dell'animale di compagnia¹⁴.

A sua volta l'effetto protettivo della endotossina è largamente dimostrato, anche se non completamente spiegato, e viene sempre attribuito, forse senza prove sufficienti, alla deriva Th1 del sistema immunitario più rudemente e aspecificamente stimolato: l'endotossina batterica è infatti un potente stimolatore della risposta Th1¹⁵.

NB: Va da sé che sia l'esposizione diretta al gatto in soggetti sensibilizzati sia l'esposizione diretta alla tossina rimangono fattori asmogeni e flogogeni, dai quali un asmatico "fatto" deve proteggersi¹⁴⁻¹⁶.

Un altro punto merita un approfondimento: il diverso comportamento dell'organismo di fronte alla stimola-

zione con l'allergene dell'acaro Der p1 e con l'allergene del gatto, Fel d1; il primo sembra essere comunque un fattore di rischio, tanto maggiore quanta è maggiore la sua concentrazione nella polvere d'ambiente¹⁷; il secondo (così come l'endotossina batterica) ha un effetto asmogeno iniziale e un effetto protettivo nel tempo.

Questo potrebbe essere dovuto alla diversa natura dei due allergeni: il primo infatti, oltre che un allergene, è anche un potente enzima proteolitico, ed esercita un effetto direttamente lesivo sulle giunzioni strette intercellulari dell'epitelio bronchiale¹⁷: questo potrebbe comportare un effetto flogogeno diretto e un effetto di facilitazione per altre sensibilizzazioni. Non possiamo nascondervi che queste spiegazioni semplici possano essere in realtà troppo semplici, e nascondere invece qualche verità più vera, più sottile e più nascosta.

IL LATTE MATERNO E IL LATTE DI BIBERON

Almeno tre importanti studi del passato ci hanno fatto considerare pressoché indiscutibile l'effetto protettivo del latte materno (molto più che non la mancata esposizione ad allergeni alimentari eterologhi) contro lo sviluppo dell'asma, quanto meno dell'asma grave.

Un primo studio, di Blair¹⁸, parte dal follow-up di bambini asmatici, studiati una prima volta a 5 anni e rivalutati in età adulta: quelli che avevano ricevuto almeno 3 mesi di allattamento al seno, a 20 anni stavano molto meglio di quelli che non lo avevano ricevuto.

Il secondo studio è di McConockie¹⁹, e ugualmente dimostra un effetto protettivo in età adulta sia sulla incidenza che sulla gravità dell'asma.

Il terzo, relativamente recente, è quello di Saarinen, che dimostra un effetto protettivo da parte del latte materno nei riguardi dell'asma, effetto che ha la massima evidenza all'ultimo controllo, effettuato ai 17 anni²⁰.

Tutto questo sembra dover essere ridimensionato alla luce di una serie in-

calzante di osservazioni recenti.

Un lavoro prospettico del gruppo di Martinez (Tucson) del 1995 su 1246 bambini seguiti dalla nascita fino ai 6 anni dimostra una bassa prevalenza (3,1% versus 9,7%) di asma ricorrente nei bambini non atopici allattati al seno rispetto ai bambini allattati al poppatoio, mentre, inattesamente, questo effetto protettivo non è più riconoscibile negli atopici²¹. L'editore commenta questo articolo con le seguenti parole: «Here's yet another study to support breastfeeding; it's amazing to me that we continue to need human-generated proof that nature is best». Imprudente e ingenua dichiarazione di sorpresa: in realtà la sorpresa doveva riferirsi semmai al fatto che l'allattamento al seno proteggesse dall'asma i bambini non al rischio ma non funzionasse là dove occorreva, cioè sui bambini atopici. Come vedremo, il proseguimento dello studio sulla stessa coorte ha dimostrato, contro il pregiudizio dell'editore, che il latte di donna asmatica, al figlio atopico, fa veramente male.

Lo stesso anno, intanto, Zeiger e collaboratori (San Diego)²² confermano il mancato effetto protettivo dell'allattamento al seno nei bambini ad alto rischio di atopia (mentre rimane accertato essere fattori di rischio il sesso maschile, l'asma materno, il fumo dei familiari, la precoce sensibilizzazione a trofoallergeni, le IgE alte, la eosinofilia e la basofilia nasale).

Nel 1997 Vandenplas²³ prende di petto il problema sulla base dei dati della letteratura a disposizione, con un titolo apparentemente spregiudicato ("Myths and facts about breastfeeding: does it prevent later atopic disease?") e arriva a conclusioni incerte: «However, it is uncertain whether breastfeeding also reduces the incidence of later atopic disease, since its aetiology is multifactorial».

Questa incertezza si mantiene negli anni seguenti; in questo lasso di tempo, almeno un accurato lavoro di meta-analisi²⁴, prendendo in considerazione 12 studi prospettici (di cui però solo 4 protratti per almeno 6 anni), concludeva in favore di un effetto protettivo del latte materno, con un OR attorno allo 0,5.

Per converso, una ricerca italiana

poli-centrica, su 16.333 bambini di 6-7 anni, mostrava un lieve effetto protettivo dell'allattamento materno > 6 mesi nei riguardi del wheezing precoce e transitorio, che si trasforma però in fattore di rischio (OR 1,41) nei riguardi dell'asma a esordio più tardivo²⁵.

Simili conclusioni raggiungeva un secondo studio del gruppo di Tucson sulla coorte di 1246 bambini che abbiamo già incontrato sulla nostra strada a proposito degli animali domestici²⁶: l'allattamento al seno si dimostrava protettivo solo nei riguardi dell'asma transitorio dei primi 2 anni di vita, quello da infezione (OR 0,45); invece per l'asma "vero", che è a esordio più tardivo, il tipo dell'allattamento è indifferente quando si tratta di bambini senza storia familiare di asma; il latte materno costituisce addirittura un forte fattore di rischio (OR 8,7) se la madre è essa stessa asmatica (condizione che a sua volta rappresenta il principale fattore di rischio genetico e quindi, fino a ieri, il più forte motivo per raccomandare calorosissimamente l'allattamento al seno).

Questa variabile, sinora non evidenziata, apre un nuovo quesito di non ovvia soluzione, e una nuova strada per la ricerca: ma come farà a nuocere il latte di una mamma atopica? Da quando in qua l'asma, oltre che ereditario, è anche contagioso? Alcuni tentativi di risposta sono tuttavia già disponibili: a) la madre atopica ha meno IgA nel latte, ed è meno in grado di bloccare i trofoallergeni che "passano" nel latte (NB: ma questi allergeni non dovrebbero essere tollerogeni?); b) il figlio allattato da madre atopica produce meno IgA; c) il figlio allattato da madre con IgE basse avrà anche lui, a 6 anni, IgE più basse del controllo che è stato allattato al poppatoio, mentre il figlio di madre con IgE alte, a sua volta, avrà le IgE più alte se allattato al seno che se allattato al poppatoio²⁷.

Tutto questo, il livello di IgA e IgE nel colostro e poi nel bambino allattato, è associato alla qualità delle citochine del colostro. Un'alta concentrazione di IL-6, di IL-10 e di TGF-beta è correlata a un'alta concentrazione di IgA. Il livello di IL-4, IL-5 e IL-13 è più elevato nel colostro delle madri atopiche. Il TGF, attivato dal pH basso dello stomaco, è poi ritenuto poter limitare la

produzione di IgE nel lattante; per altro verso, infine, la IL-6 e la IL-10 sono ritenute poter sostenere la produzione di IgA²⁸.

Un altro fattore, mai preso in considerazione a questo proposito, riguarda il contenuto in acidi grassi non esterificati a lunga catena (LCPUFA).

Nel lontano 1937, Hansen²⁹ aveva potuto accertare l'esistenza di un basso livello di acido arachidonico (AA C20; 4n6) nel siero dei bambini atopici e la correggibilità dei sintomi mediante una correzione dietetica.

Molto più recentemente si è potuta osservare un'alterazione costituzionale del metabolismo degli acidi grassi, presente già nel sangue cordonale^{30,31}, consistente nel difetto di conversione dei precursori a 18 atomi in LCPUFA, probabilmente dovuto a ipoattività della delta6-desaturasi³².

Questo difetto si esprime anche nella composizione del latte e, in effetti, il colostro e il latte delle donne atopiche³³, così come il latte ricevuto dai bambini con eczema dalle loro madri (evidentemente a loro volta con costituzione atopica)³⁴, risultano avere un profilo con specifiche anomalie, indicative di tale ridotta conversione (alto rapporto tra acido linoleico e i suoi metaboliti). Questo latte presenta inoltre un alto rapporto omega 6/omega 3^{35,36}.

Infine, secondo un recentissimo lavoro, su una larga coorte seguita fino a 26 anni, il latte materno esclusivo, mantenuto per almeno un mese, produce un significativo aumento delle cutipositività per polvere e gatto, e un raddoppio della prevalenza di asma, e questo indipendentemente dalla storia familiare di atopìa. Peraltro quanto più lunga è la durata dell'alimentazione al seno, maggiore risulta la prevalenza sia di cutipositività sia di asma³⁷.

Abbiamo parlato sinora di asma, ma quasi le stesse cose le potremmo dire per la dermatite atopica. Anche per questa espressione clinica dell'atopia la maggior parte della letteratura, fino a tutti gli anni Novanta (non senza rilevanti eccezioni), depone per un effetto protettivo dell'allattamento al seno; ma il vento, oggi, sembra spirare nella direzione opposta, e Bergmann e collaboratori³⁸, su una coorte di 1314 lattanti seguiti dalla nascita ai 7 anni (gli stessi già presi in considerazione per l'effetto protettivo del gatto), han-

no trovato nei bambini a rischio una sorprendente correlazione quantitativa tra il numero dei mesi di allattamento al seno e la incidenza di eczema: con un incremento costante per ogni anno di età (OR 1,05) e per ogni mese di allattamento (OR 1,03).

Le contraddizioni tra questo "sapere" presente e il nostro "credere" passato sono dure da spiegare. Possono solo in parte essere spiegate, con diversi tempi di osservazione (molto lungo per la coorte neozelandese, in genere più breve negli altri studi): in effetti, se accettiamo che l'esposizione a Fel 1 (o all'endotossina batterica) sia un fattore di rischio di bronco-ostruzione per i primi anni e un fattore di protezione per le età successive, non avremo poi una grandissima difficoltà concettuale ad accettare che, viceversa, un fattore di protezione nell'età del lattante, come l'allattamento al seno, possa trasformarsi in un fattore di rischio per la dermatite atopica dell'età scolare e per l'asma dell'età adulta. Ma i primi tre lavori di cui abbiamo fatto cenno (Blair, McConockie e Saarinen) arrivavano anch'essi fino all'età adulta, e proprio in questa età dimostrano l'effetto protettivo del remoto allattamento al seno.

Forse bisogna accettare, più umilmente, che quello che era vero ieri, in una diversa situazione sociosanitaria, economica, igienica, non sia vero oggi, o che quello che è vero in Finlandia o in Scozia non sia più vero in Nuova Zelanda o negli Stati Uniti, che cioè ci sfuggano dei fattori confondenti, che in realtà potrebbero essere invece i veri fattori determinanti.

CONSIDERAZIONI PIÙ O MENO PERTINENTI

Una prima considerazione riguarda la fragilità delle nostre conoscenze. Le deduzioni che si possono trarre dai dati epidemiologici, se questi non sono più che forti, finiscono per risultare futili e, al limite, dannose. I fattori confondenti che ci fanno credere in questa o in quella evidenza sono, a volte, troppo numerosi per poter essere ripuliti se non dopo aver raccolto altre

conoscenze, a loro volta confuse.

Nel caso dell'asma e dell'atopia i fattori a cui si può attribuire un ruolo patogeno o protettivo rilevante, e che si intrecciano tra di loro, sono numerosi e potenti: vanno dal peso alla nascita al livello socio-economico, al numero dei fratelli (NB: tra i soggetti della coorte neozelandese prevalevano i primogeniti, i benestanti, i nati di basso peso), alla frequenza o non frequenza all'asilo nido, all'igiene della casa, al tipo del riscaldamento, al fumo passivo (che rimane forse l'unico, vero, fattore di rischio eliminabile), alla data e al luogo di nascita, alla dieta, tanto che rimetterli in ordine è spesso impossibile.

C'è poi il fattore tempo: ciò che sembra un fattore di rischio nei primi anni di vita, come l'infezione o l'esposizione all'endotossina, o al pelo di gatto, o al latte vaccino, diventa un fattore di protezione più tardi; e viceversa, se l'esposizione avviene tardivamente, torna a essere un fattore di rischio.

A tutto questo si sovrappongono i pregiudizi sui quali ci siamo formati, la nostra innata tendenza a uniformare e a generalizzare (mentre nessuna cosa è la stessa: non sono la stessa cosa la esposizione al gatto e l'esposizione all'acaro, non è la stessa cosa avere come genitore atopico il padre oppure la madre, e non è indifferente che l'atopia del genitore sia di tipo asmatico o di tipo dermatitico, o che il latte venga da una madre atopica o da una madre non atopica).

In più c'è la forza di inerzia del conformismo, che non dovrebbe modificare i fatti, le osservazioni; ma l'osservatore non è mai senza pregiudizi; le interpretazioni e anche le conclusioni seguono la via di minore resistenza, e questa linea può essere ispirata dalla tradizione, ma anche dalla moda. Certo che tutto questo rappresenta una dura lezione.

E pensare che su premesse ancora molto più deboli metà dei clinici italiani si erano messi in testa di prevenire l'atopia togliendo il latte di vacca alla madre durante la gravidanza, o il latte di formula al figlio, o a tutti e due, di tutto e di più. Fortuna che allora come ora ci voleva altro che la presunzione

MESSAGGI CHIAVE

□ L'esposizione precoce, in particolare ad alte concentrazioni, al pelo di gatto costituisce un fattore protettivo nei confronti del rischio di sensibilizzazione e dell'insorgenza di asma.

□ Non solo la precocità ma anche la durata dell'esposizione agli animali domestici sembrano costituire un fattore protettivo.

□ I risultati degli studi sull'associazione tra esposizione al latte materno e sviluppo di allergia e asma sono contrastanti; gli studi più recenti suggeriscono un maggior rischio di allergia e asma nell'età adulta in bambini allattati al seno.

di onnipotenza dei medici per modificare il comportamento delle famiglie nel quotidiano.

Bibliografia*Cani e gatti*

- Murray CS, Woodcock A, Custovic A. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(5):407-12.
- Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Jun;99(6 Pt 1):763-9.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet* 2000;356(9239):1392-7.
- Hesselmar R, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611.
- Roost HP, Kunzli N, Schindler C, et al. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1999;26:211.
- Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJK. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 2001;36:307.
- Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, et al. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:509.
- Custovic A, Hallam CL, Simpson BM, et al. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:537.

- Ownby DR. Exposure to cats and dogs during the first year of life reduces atopy and improve lung function in boys. *ATS 2001, San Francisco. 97° Internat Conference, Abst* 126228.
- Platts-Mills TEA, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752.
- Platt-Mills TAE, Perzanowski M, Woodfolk JA, Lunback B. Relevance of early or current pet ownership to the prevalence of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2002;32:335.
- Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, et al. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002;32:361.
- Marks GB. What should we tell allergic families about pets? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:500.
- Gereda JB, Leung DYM, Tathayatikon A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000;355:1680.
- Reed CE, Milton DK. Endotoxin-stimulated innate immunity: a contributing factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:157.
- Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats after indirect exposure to cat at school. *Amer J Respir Crit Care Med* 2001;163:694.
- Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104(1):123-33.

Latte

- Blair H. Natural history of childhood asthma 20 years follow up. *Arch Dis Child* 1977;52:613.
- McConockie KM, Roghmann KJ. Breast-feeding and maternal smoking as predictors of wheezing in children ages 6 to 10 years. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:260.
- Saarinen UM, Kajosaari M. Breast-feeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995;346:1065.
- Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:758.
- Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179.
- Vandenplas Y. Myths and facts about breastfeeding. Does it prevent later atopic disease? *Acta Paediatr* 1997;86:1283.
- Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139(2):261-6.
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1617.
- Wright AQJ, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192.
- Wright AL, Sherrill D, Holberg J, et al. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:589.
- Boettcher MF, Jenmalm MC, Garofalo RP, et al. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers. *Pediatric Research* 2000;47:157.
- Hansen AE. Serum lipids in eczema and other pathologic conditions. *Am J Dis Child* 1937;53:933.
- Galli E, Picardo M, Chini L, et al. Analysis of polyunsaturated fatty acid in newborn seer: a screening tool for atopic disease? *Br J Dermatol* 1994;130:755.
- Yu G, Kijllmenn N-IM, Bjorksten B. Phospholipid fatty acids in cord blood: family history and development of allergy. *Acta Paediatr* 1996;85:579.
- Harrobin DF. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of Δ-6-desaturase. *Am J Clin Nutr* 1993;57:S372.
- Yu G, Duchon K, Bjorksten B. Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic and atopic mothers during the first 6 months of lactation. *Acta Paediatr* 1998;87(7):729-36.
- Wright S, Bolton C. Breastmilk fatty acids in mothers of children with atopic eczema. *Br J Nutr* 1989;62:693.
- Businco L, Ioppi M, Morse NL, et al. Breastmilk from mothers of children with newly developed eczema has low levels of long chain polyunsaturated fatty acids. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1134.
- Hamosh M. Atopic disease and milk fatty acid composition. *Acta Paediatr* 1998;87:719.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901.
- Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O. Breastfeeding duration in a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002;32:205.



Latte e asma

GEORGE EDWARD POLLY PER IL QP WORKING GROUP

Centre for Child Health Research, Department of Pediatrics, Duval University, Montreal, Canada

Il QP (Qualità in Pediatrics) Working Group è un gruppo di lavoro di pediatri ed epidemiologi pediatri, costituitosi allo scopo di migliorare la qualità delle cure in pediatria e salute del bambino attraverso la diffusione di revisioni critiche su temi di attualità. Ne fanno parte docenti ricercatori e dottorandi.

Siamo ancora lontani dalla comprensione degli effetti dell'allattamento al seno sullo sviluppo di asma e di allergie. Il dibattito in merito ha seguito negli anni un andamento pendolare, dipendendo dall'entrata in scena di studi dai risultati conflittuali. Non pare proprio che lo studio effettuato da Sears e coll. su una coorte di bambini neozelandesi nati tra il 1972 e il 1973 sia in grado di chiarire il problema - cui, semmai, aggiunge nuovi interrogativi - né tanto meno di fornirci indicazioni di valore pratico.

Innanzitutto, e come in tutti gli studi basati sull'analisi retrospettiva, non si sa bene di che cosa si è misurato l'effetto: lo studio si è basato sul confronto tra prevalenza dell'asma e dell'atopia tra i 9 e i 26 anni di vita tra "allattati" e "non allattati"; ma, in assenza di definizioni e criteri precisi per la rilevazione dell'allattamento al seno, entrati in vigore due decenni dopo, gli allattati sono definiti come quelli - circa metà dei bambini - che hanno ricevuto latte materno per più di 4 settimane. Gli Autori riconoscono che la maggior parte dei bambini allattati aveva anche ricevuto latte formulato a partire dai primissimi giorni di vita. Quindi, cosa si è valutato in realtà? L'effetto dopo 20 anni di un'esposizione, per lo più breve (solo il 20% dei soggetti è stato allattato per più di 4 mesi), al latte materno? O non piuttosto quello dell'esposizione, negli stessi

soggetti, a piccole quantità di allergeni (quelli del latte vaccino in epoca precocissima, e altri già dai primi mesi?). O forse quello di qualche altro fattore associato all'allattamento ma non considerato - né considerabile, in quanto ignoto - nell'analisi multivariata?

In secondo luogo, non è detto che il confronto tra allattati per più di 4 (o anche 8 o 12 settimane) e i non allattati sia quello appropriato: quale razionale ci può far pensare che essere allattati per soli 1, 2 o 3 mesi possa influire sulla prevalenza di asma a 20 anni? Infatti, se si confrontano, come sarebbe logico, i bambini non allattati e quelli allattati per almeno sei mesi, la differenza tra i due gruppi si riduce alquanto. In ogni caso, tra i criteri per ammettere un rapporto di causalità, c'è l'evidenza di un effetto dose-risposta che nella coorte neozelandese non compare, né considerando come endpoint l'asma a 26 anni né l'asma a 9 anni né l'allergia al gatto o all'acaro.

Infine, anche ammettendo che la relazione trovata non sia spuria, cosa ci fa pensare che questa stessa relazione possa essere valida per popolazioni nate negli anni Novanta o all'inizio del terzo millennio, cioè quelle di cui siamo chiamati ad occuparci? Da quanto sappiamo, le caratteristiche della dieta, e la conseguente composizione della flora batterica intestinale, potrebbero gioca-

re un ruolo importante², e di conseguenza il ruolo del latte materno potrebbe essere diverso in popolazioni diverse a seconda delle diverse abitudini dietetiche dei bambini. Ora, è probabile che la dieta tipo dai primi mesi ai primi anni di vita sia stata alquanto diversa nella Nuova Zelanda dei primi anni Settanta da quella che è la nostra dieta attuale. Sono inoltre cambiate una serie di condizioni ed esposizioni ambientali, da quelle immunologiche (infezioni naturali e vaccini) a quelle degli inquinanti: basti pensare che la mortalità infantile nella coorte neozelandese era di parecchie volte superiore a quella, ad esempio, degli studi prospettici effettuati su coorti contemporanee (vedi più avanti). Appare dunque comunque azzardato un trasferimento dei risultati dello studio neozelandese ai giorni nostri.

Qualche lume maggiore sulla relazione tra latte materno e sviluppo di asma lo possiamo ottenere guardando ad altri studi, in particolare quelli che hanno seguito prospetticamente, quindi in modo più attendibile, coorti più recenti, e nei quali definizioni più precise relative all'allattamento al seno sono state adottate. Da questi ci possiamo attendere risultati più validi e, cosa non secondaria, una maggiore generalizzabilità alle popolazioni di cui ci dobbiamo occupare oggi.

Sembra, ad esempio, ormai associato il ruolo protettivo del latte materno

nei confronti del sintomo wheezing nei primi anni di vita, così come riconfermato dallo studio australiano di Oddy e coll. (3000 bambini, 25% in più di asma a 6 anni nei non allattati)³ e dallo studio svedese di Kull e coll. (4000 bambini, 30% di asma in più a 2 anni nei non allattati, così come anche più dermatite atopica e più sintomi da allergia alimentare)⁴. Qui il razionale biologico, o almeno un razionale, c'è, ed è relativo alla protezione offerta dal latte materno nei confronti di tutte le infezioni nei primi anni di vita, e di conseguenza alla protezione offerta nei confronti del wheezing legato ad agenti infettivi.

Lo studio americano di Wright e coll. (1200 bambini)⁵ conferma la minor frequenza di asma nei primi due anni negli allattati rispetto ai non allattati ma rileva anche, nei primi, una maggior frequenza di asma a 13 anni, limitata però ai figli atopici di madri asmatiche (da notare che questo effetto differenziato nello studio di Sears non è stato rilevato).

In conclusione, lo stato dell'arte attuale ci consente di ritenere che esista un effetto protettivo del latte materno nei confronti della sintomatologia di tipo asmatico per i primi 2-6 anni di vita. I risultati in questo senso sono sufficientemente consistenti in studi effettuati in

epoche diverse e in Paesi diversi; esiste un rapporto dose/risposta, e uno dei razionali biologici, l'effetto antinfettivo del latte materno, è ormai ben consolidato. Poco ancora si può dire sull'effetto a lungo termine, per il quale probabilmente sono da attendersi lumi maggiori da studi effettuati seguendo prospettivamente coorti più recenti.

La crescita costante della prevalenza dell'asma nelle ultime decadi ha probabilmente a che fare con le alterazioni nella risposta immune dell'ospite, a loro volta in relazione alla minore esposizione ambientale a batteri (ipotesi igienica)⁶ e, forse, con la maggior esposizione ad agenti irritanti e allergeni. Il ruolo che l'allattamento al seno può giocare in questa vicenda alquanto complessa è, evidentemente, da considerarsi non univoco, e si può ipotizzare che la relazione possa non essere lineare, o ancora, che possa essere diversa in presenza di popolazioni, e di singoli individui, con diversa suscettibilità genetica, diversa dieta e diversa esposizione ambientale a componenti microbiche.

In pratica, gli effetti a lungo termine del latte materno sullo sviluppo di asma e allergie non vanno allo stato annoverati né tra i molti buoni motivi per raccomandare l'allattamento al seno

esclusivo e prolungato, né tra i pochi ben definiti motivi per i quali non raccomandarlo.

Bibliografia

1. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and the development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:90.
2. Sepp E, Julge K, Vasar M, et al. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86: 956-61.
3. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al. Association between breastfeeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999;319:815-9.
4. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breastfeeding and allergic diseases in infants: a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002;87:478-1.
5. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.
6. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354(suppl):1215.



GASTROENTEROLOGIA ESTREMA E NUTRIZIONE CLINICA IN PEDIATRIA

Trieste, 23-24-25 ottobre 2002

Il Congresso ha ottenuto 10 crediti dalla Commissione Nazionale ECM

CONFRONTI IN PEDIATRIA

UNA MALATTIA, UNA TERAPIA

Trieste, 6-7 dicembre 2002

Il Congresso ha ottenuto 9 crediti dalla Commissione Nazionale ECM