

La dieta dei primi mesi e lo sviluppo dell'atopia

GIORGIO LONGO, FRANCO PANIZON¹

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

¹Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Questo contributo riassume una serie di acquisizioni abbastanza rivoluzionarie degli ultimissimi anni; in base a queste, il mito dell'astensione dalla somministrazione di alimenti diversi dal latte umano, noti per essere facili induttori di risposte IgE (come l'uovo, il pesce, le arachidi), viene rovesciato dalla regola seguente: "se vuoi evitare che tuo figlio abbia un'allergia alimentare, fagli assumere gli alimenti considerati pericolosi prima dei 6 mesi di vita".

Questo contributo è di fatto (come altri pubblicati l'anno scorso) una rilettura su un discorso aperto in passato sulle pagine di questa Rivista; un passato, a volte abbastanza lontano, stavolta un po' meno. Quello che affrontiamo oggi è infatti un discorso ancora *in fieri*, in piena fase di sviluppo, carico di novità che sono entrate nel nostro lavoro di tutti i giorni, e che anche per questo non ci sembrava di poter lasciare lì.

È il tempo di mettere in crisi, e forse di rinunciare ad alcune inveterate convinzioni, di ri-affrontare il problema in maniera più libera ma anche più scientifica, di parteciparvi direttamente.

Ma veniamo a noi. Esattamente sei anni fa, al principio del 2003, i due Autori pubblicavamo su *Medico e Bambino* una revisione critica della letteratura sui fattori protettivi e di rischio nei riguardi dell'asma, dal titolo, tentativamente provocatorio, "Asma: il gatto fa bene, il latte (materno) fa male"¹.

Il perché l'esposizione al gatto (il gatto nell'appartamento), così come l'esposizione ad animali di fattoria, faccia bene, era attribuibile all'effetto Th1-stimolante dell'esposizione inapparen-

DIET DURING THE FIRST FEW MONTHS AND THE DEVELOPMENT OF ATOPY

(*Medico e Bambino* 2009;28:162-167)

Key words

Diet, IgE, Atopy, Asthma, Eczema, Anaphylaxis

Summary

In the last few years, sufficient evidences have been collected to consider the delayed administration of heterologous and allergogenous food, in the hope of avoiding the IgE sensitization, useless and probably counterproductive. Actually, the passage of food through the oro-gastric-intestinal tract is indispensable for the production of the immunological tolerance with the activation, through GALT, of the Th1 system. In fact, the peanut allergy is common in those countries where peanuts are not consumed during the first few months or years of life, whereas it is rare where their consumption is abundant since infancy. Asthma, eczema and anaphylaxis are typical manifestations of the IgE-mediated atopy. Actually, both asthma and eczema are IgE-mediated only in some cases and in all cases they need specific organ sensitivity; only anaphylaxis is always IgE-mediated and has not a specific target organ. Atopic dermatitis represents another paradoxical condition: it is not the result of sensitization; it occurs consequentially and transcutaneously and is facilitated by any food avoidance that short-circuits the intestinal tolerogenous system. Observational and experimental data suggest that the best age to obtain the immunological tolerance is the forth-fifth month of life.

te all'endotossina batterica delle feci, cioè alla non-igiene.

Il perché il latte materno (in particolare il latte della madre asmatica) faccia male, ai bambini considerati a rischio proprio perché figli di quella ma-

dre, era meno facilmente spiegabile; e poteva tentativamente dipendere (banalità?) dal basso contenuto in acidi grassi polinsaturi a lunga catena del tipo omega-6 del latte di donna atopica e/o da una diversa quali- e quantitativa

concentrazione di citochine pro-Th2 nel colostro. Vero? Non vero? Credibile? Non credibile? Fatto sta che alle identiche conclusioni arrivavano almeno tre grossi studi, di cui due di coorte, uno dei quali, quello "famoso", di Tucson, condotto con particolare rigore: nei figli di madri asmatiche l'allattamento al seno esclusivo riduce di qualcosa l'incidenza di *viral wheezing* nei primi anni di vita, ma aumenta di molte volte (con un OR di 8,7!) il rischio di asma "vero" dopo i vent'anni (per tutta questa bibliografia si rimanda all'articolo del 2003).

Il nostro contributo, al di là dei suoi contenuti, è stato allora accolto e pubblicato con qualche prudenza, accompagnato da un editoriale più che cauto², e seguito da un autorevole commento³ più che dubbioso (avevamo messo in discussione, oltre che la sacralità del latte materno, anche decenni di raccomandazioni, tese a ridurre l'insorgenza di asma mediante la ridotta esposizione precoce a trofoallergeni e a pneumoallergeni). Infatti, negli ultimi trent'anni, la pediatria mondiale, e con particolare diligenza e conformismo quella italiana (ma non trascurando quella finlandese, più ferrea), si sono sprecate nel sogno di prevenire la patologia atopica, intervenendo con più o meno feroci protocolli di *avoidance* sulla dieta materna prima e dopo il parto.

Ma, a poco a poco, il castello edificato sulla protezione per *avoidance* di trofoallergeni, in sostanza di latte vaccino formulato e di "cibi solidi" complementari, è venuto indebolendosi, non senza incontrare una robusta resistenza interiore da parte dei *teocon* del latte materno. I dati concreti, in effetti, dimostrano soltanto modesti effetti positivi del latte materno nel breve termine sull'eczema e sul wheezing della prima infanzia, mentre i dati riguardanti il (sorprendente) effetto peggiorativo sul rischio di asma "vero" dei tre lavori citati (Wright; Sears; Bergmann) vengono sostanzialmente dimenticati. Citeremo, per ora, soltanto, le conclusioni, almeno in parte dissimili, entrambe del 2008, di un *Amendment to previous published articles in Pediatric Allergy and Immunology*, prodotto dal

gruppo di esperti *by the section on Pediatrics European Academy of Allergy and Clinic Immunology*⁴ e di una *Guidance for the Clinician in rendering Pediatric Care* della *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition*⁵.

Nel primo *statement* si legge che *"in base all'analisi degli studi osservazionali o di intervento, pubblicati e sottoposti a revisione da parte di gruppi di pari, si deve concludere che vi sono ancora indicazioni per cui l'allattamento al seno vada caldamente raccomandato per tutti i bambini, irrispettivamente da un'ereditarietà atopica; e che un regime dietetico è efficace per la prevenzione di patologia allergica nei bambini ad alto rischio, per lo meno nella prima infanzia e con particolare riguardo all'allergia alimentare e all'eczema"*.

Nel secondo, si legge che *"non vi sono evidenze che sostengano l'ipotesi di un ruolo di qualche rilievo per le restrizioni dietetiche in corso di gravidanza o di allattamento [...] mentre vi sono prove che l'allattamento al seno per almeno 4 mesi, in un confronto con le formule a base di latte vaccino, prevenga o almeno ritardi la comparsa di dermatite, allergia al latte, e wheezing nella prima infanzia [...] ma che, per ora, i dati che documentino un effetto protettivo nei riguardi dello sviluppo di malattie allergiche di qualunque intervento dietetico al di là dei 4-6 mesi sono da considerare insufficienti."*

Su *Medico e Bambino* l'argomento dell'ipotizzato pericolo dell'aggiunta di cibi complementari alla dieta del lattante è stato trattato in una recente controversia^{7,8}, formalmente inconclusiva, ma nella sostanza, e nel commento epicroitico della rivista⁹, non lontana da queste ultime conclusioni.

Ci è sembrato comunque che l'argomento meritasse una revisione più sistematica e nello stesso tempo più vissuta.

ASMA, DERMATITE ATOPICA, ANAFILASSI: TRE DIVERSE FORME DI ATOPIA

Sono le tre condizioni che possono essere comprese nel capitolo delle ma-

lattie atopiche: tutte e tre accompagnate, sostenute e caratterizzate da una facile sensibilizzazione specifica e da un alto livello di IgE. Ma non sono tre malattie uguali; e forse averle considerate assieme, anche solo sotto l'aspetto dei fattori di rischio e dei fattori protettivi, poteva essere, e a nostro avviso è stato, un equivoco.

Sia l'asma che l'eczema devono tenere conto di un "secondo fattore" patogenetico, identificabile in uno o più difetti costituzionali determinanti, riguardanti l'organo bersaglio (rispettivamente una iper-reattività bronchiale da ipersensibilità dei sensori neurovegetativi e/o una anomalia primitiva del muscolo, per l'asma; una fragilità dello strato corneo e/o un eccesso di enzimi proteolitici attivi sui desmosomi dei cheratinociti per l'eczema (vedi anche il Digest sul numero di gennaio).

Nell'anafilassi il difetto sembra invece "puro", "diretto": riguarda soltanto la deregolazione del sistema T-B linfociti e la produzione di IgE: sembra avere anch'essa un'espressione apparente in alcuni organi bersaglio (glottide, tegumenti, polmone, digerente), mentre il bersaglio vero risiede piuttosto in un sistema senza confini, il circolo; e ha un unico mediatore semplice, prodotto direttamente dai mastociti, l'istamina. Per il suo aspetto più francamente episodico, per la facilmente riconoscibile dipendenza da singoli allergeni (per lo più alimenti) è stato fino all'anno scorso relativamente trascurato, e in sostanza sembra essere quello che più ci ha rimesso, nella diffusa politica dell'*avoidance*.

Per molti versi, sembra essere la malattia atopica più strettamente legata a un'allergia alimentare (sensibilizzazione ad alimenti, tolleranza immunologica non riuscita) e costituisce comunque l'espressione più "vera" della "vera" allergia alimentare. Su questo capitolo e in particolare in questi ultimi anni, la Clinica Pediatrica di Trieste si è attivata sia sul versante operativo per mettere a punto un protocollo di desensibilizzazione orale specifica per gli allergici al latte, uovo e frumento^{10,11}, che su quello conoscitivo contribuendo significativamente alla comprensione dei meccanismi implicati, dei mo-

menti eziopatogenetici e soprattutto dei fatti, di cui il principale e più pericoloso (anche per la vita) è proprio la *avoidance* dell'alimento "colpevole"^{12,13}. Nella nostra casistica degli allergici più gravi ("superallergici"), abbiamo potuto verificare che nel 56% dei casi il latte era stato sospeso quando già era entrato nella dieta del bambino senza causare sintomi anafilattici: nella maggior parte dei casi per cercare di migliorare la dermatite atopica, ma anche, più semplicemente, per disturbi minori, quali le coliche gassose, o l'insonnia, o semplicemente per il solo riscontro di una prick positività¹² per quella che abbiamo etichettato "la fabbrica dei superallergici"¹³.

L'ALLERGIA ALIMENTARE, L'ANAFILASSI, E LA RIVOLUZIONE DEL 2008

Nel 2008 (con qualche raro anticipo negli anni appena precedenti) è comparsa una serie di contributi internazionali sull'aumento dell'allergia alimentare e sui vantaggi dell'introduzione precoce di cibi complementari versus la politica della *strict avoidance*.

Basterebbero i titoli: "Food allergy: is strict avoidance the only answer?"¹⁸; "Epidemiologic risk for food allergy"¹⁴; "Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection?"¹⁵; "A novel model of sensitisation and oral tolerance to peanut protein"¹⁶; "The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies"¹⁷; "High level of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding food later in life"¹⁸; "Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy"¹⁹; "Maternal and infant diets for prevention of allergic diseases: understanding menu changes in 2008"²⁰; "Fish consumption during the first year of life and the development of allergic disease during childhood"²¹.

In sintesi, tutti questi contributi ci dicono:

a) Che la politica di *avoidance* non è stata seguita da alcun effetto epidemiologico utile, semmai da una moltiplicazione di nuovi casi di allergia

alimentare di tipo prevalentemente anafilattico; che nei Paesi dove madri e figli lattanti mangiano noccioline americane (*peanuts*) senza scrupoli, come in Israele, l'allergia alle arachidi non c'è o è ridotta a piccolissimi numeri: mentre dove si seguono regole di prudenza stretta, come negli States, questa allergia è esplosa con i caratteri di una epidemia.

b) Che questo è dovuto proprio alla mancata assunzione dell'alimento, e alla conseguente mancata induzio-

ne di tolleranza immunologica; la tolleranza, infatti, è connessa all'assunzione oro-gastro-intestinale dell'alimento e alla conseguente attivazione del GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*), che tendenzialmente attiva il sistema Th1, con produzione di IgG, e specialmente di IgG4, protettive nei riguardi della risposta atopica (*Figura 1a*).

c) Che, in base a dati sperimentali e ad alcune considerazioni forse discutibili, l'epoca migliore per sviluppare questa tolleranza potrebbe essere

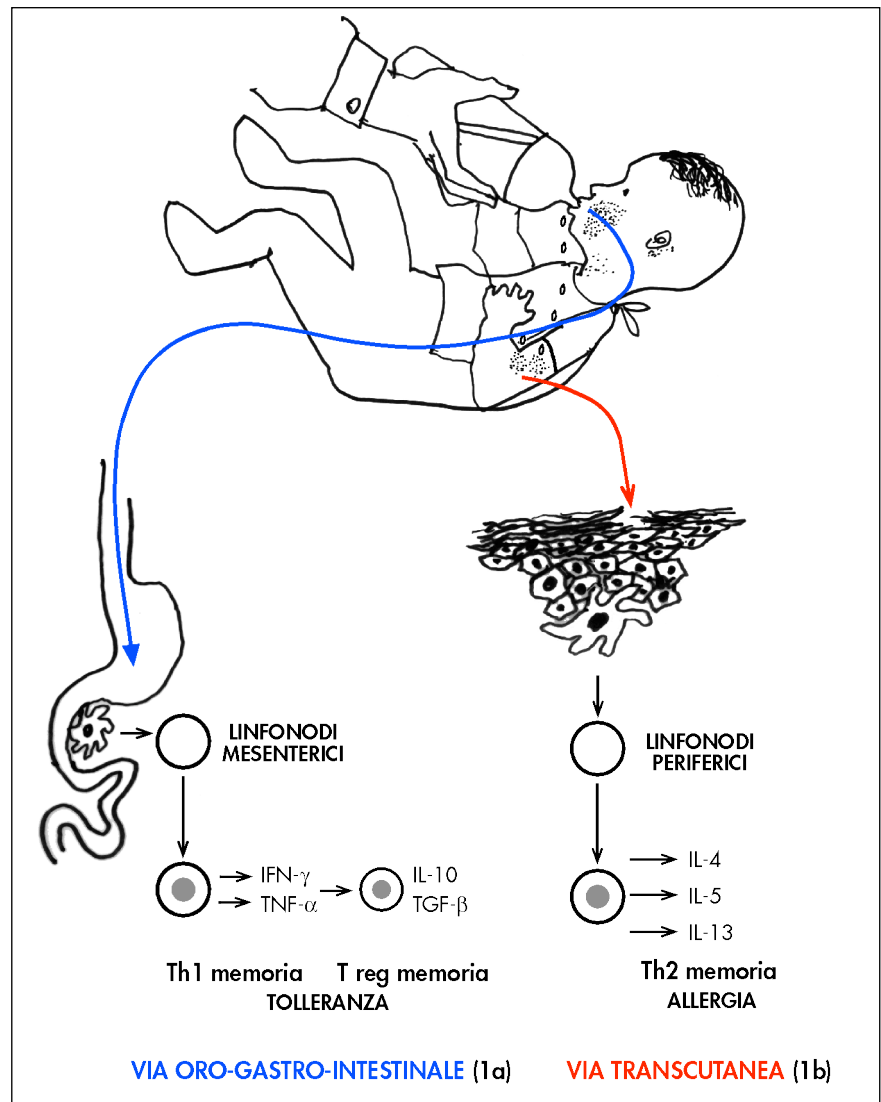


Figura 1. Ipotesi della doppia esposizione. L'esposizione all'alimento per via naturale, gastrointestinale, mette in moto il processo immunologico (Th1, T regolatori) che porta alla tolleranza; al contrario, l'esposizione per via cutanea (accentuata nel bambino con dermatite per il difetto di barriera cutanea che lo caratterizza) attiva l'immunità Th2 che porta alla sensibilizzazione allergica (da Lack G. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1331, modificata).

collocata in un periodo "finestra" tra i 3 e i 6 mesi; la contemporanea assunzione di latte materno e forse di altri alimenti vegetali come la mela facilita l'acquisizione della tolleranza^{22,23}, mentre l'arrivo di molecole alimentari per altra via, come la via epicutanea (sicuramente importante, come vedremo oltre, per la sensibilizzazione della dermatite atopica), cortocircuita il GALT e induce una risposta Th2-mediata²⁴ (Figura 1b).

- d) Che, nell'animale da esperimento, la singola introduzione orale nel tempo "giusto" di una dose ragionevolmente elevata di arachidi o di uova risulta effettivamente protettiva nei riguardi della successiva ipersensibilità specifica per tutto il tempo della vita²⁵.
- e) Che questo vale anche per alimenti che in Italia sono tra i più pericolosi per manifestazioni di anafilassi anche per minime quantità di molecole "volanti", cioè il pesce, che invece, dato liberamente come alimento nel primo anno, al di là di un effetto protettivo nei riguardi di una sensibilizzazione specifica, dimezza il rischio generico di atopia^{21,26}.

Quanto all'ultimo aspetto che abbiamo voluto citare, quello sul pesce, che viene somministrato senza riserve nel primo anno di vita, con l'effetto di un dimezzamento di ogni tipo di patologia atopica per il secondo anno, questo va forse visto sotto una luce particolare: da una parte, quello della tolleranza immunologica, ma dall'altro quello dell'effetto, più volte chiamato in causa come fattore protettivo, della ricchezza in grassi acidi a lunga catena, omega-6. Infatti questa protezione si mantiene, nei soggetti che continuano ad avere una dieta ricca di pesce, per tutta la vita^{27,28}.

DERMATITE ATOPICA E ASMA

Per la dermatite atopica e per l'asma, che sono in realtà i bersagli maggiori della dieta di evitamento e quelli su cui c'è più letteratura, le cose sono, come si è detto all'inizio, meno lineari,

ma vanno nello stesso senso. Più rivoluzionari, in realtà, per la dermatite atopica (che è poi la patologia sulla quale qualche effetto protettivo si era potuto constatare); più banali per l'asma.

Anche per la dermatite atopica cominceremo con una piccola *hit parade* di titoli recenti e molto espliciti: "New visions for atopic eczema: an iPAC summary and future trends"²⁹; "Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response"³⁰; "Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions"³¹; "New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene environment interactions"³²; "Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy"³³.

In sintesi, questi articoli ci dicono:

- a) Che il "secondo fattore", in realtà il fattore permittente e necessario della dermatite atopica, riguarda la cute e può essere identificato in una (o quasi certamente più di una) disfunzione della barriera epidermica, meglio dello strato corneo (vedi anche il Digest su questo numero a pag. 181).
- b) Che la sensibilizzazione ad allergeni esterni, anche alimentari avviene, quando avviene, piuttosto per via epicutanea che per via oro-gastro-intestinale^{33,34}.
- c) Che (come si è già anticipato) questa sensibilizzazione epicutanea cortocircuita la via gastrointestinale e dunque il GALT, attivatore di una risposta prevalentemente Th1-mediata, non di tipo atopico, e incontra invece un sistema, quello delle cellule di Langerhans, che attiva una risposta prevalentemente Th2-mediata, atopica (Figura 1a, 1b).
- d) Che l'introduzione di un cibo complementare al momento "giusto" è quindi, almeno in teoria, anticipatamente protettiva anche nei riguardi della sensibilizzazione epicutanea.
- e) Che, viceversa, i modesti effetti protettivi della dieta di esclusione possono essere attribuiti alla conse-

guente mancata presenza nell'ambiente dell'alimento escluso; nel caso specifico al mancato contatto epicutaneo, o per via inalatoria, con l'alimento o con sue molecole volatili.

Per l'asma, la faremo più breve. Non ripeteremo i titoli riportati nel primo paragrafo, che riguardano tutte le patologie atopiche, ma sempre, tra queste, l'asma; ricorderemo soltanto che le evidenze di un effetto protettivo del latte materno sono deboli e riguardano solo il wheezing del primo anno e le bronchiti asmatiche dei primi anni di vita (per il più che probabile effetto antinfettivo) e che semmai ci sono non trascurabili segnalazioni di un effetto di rischio per l'asma vero, quello tardivo^{35,36}.

CONCLUSIONI

Le conclusioni devono essere ancora, a nostro avviso, provvisorie e prudenti.

Comunque, sulla base di quanto sopra, e di alcuni altri dati meno forti sui quali non abbiamo ritenuto di trattare il lettore, ma che vengono riportati in bibliografia, in sostanziale "non disaccordo" con le posizioni ufficiali (che nel 2008, in linea con le nuove evidenze, sono uscite tutte, o quasi, con un'edizione aggiornata e rivista delle raccomandazioni sul *timing* dei cibi solidi³⁷⁻³⁹), ci sentiamo di affermare quanto segue:

1. L'allattamento al seno va raccomandato, nel bambino a rischio atopico, come, ma non più o non meno, che per tutti i bambini. In particolare, e per restare nell'ambito del più assoluto conformismo, possiamo qui limitarci a ripetere le conclusioni dell'autorevole *American Academy*: "i dati che documentano un effetto protettivo nei riguardi dello sviluppo di malattie allergiche, di qualunque intervento dietetico al di là dei 4-6 mesi sono da considerare insufficienti."
2. In linea di principio, l'assunzione di cibi eterologhi costituisce un tempo essenziale per l'attivazione e il mantenimento della tolleranza immunologica. Alcune indicazioni suggerir-

MESSAGGI CHIAVE

□ Negli ultimi anni sono state raccolte sufficienti evidenze per considerare inutili e probabilmente controproducenti tutte le pratiche che tendono a ritardare la somministrazione di cibi eterologhi o comunque allergogeni, nella speranza di evitare una sensibilizzazione IgE. In realtà è proprio il passaggio di un alimento per la via oro-gastro-intestinale che è indispensabile per la produzione di una tolleranza immunologica, mediante l'attivazione, attraverso il GALT, del sistema Th1.

□ In effetti l'allergia per arachidi è molto comune nei Paesi dove ci si astiene dal mangiarne nei primi mesi o anni, e molto rara dove se ne consuma presto e senza riguardi.

□ L'asma, l'eczema e l'anafilassi sono le manifestazioni tipiche dell'atopia IgE-mediata. In realtà sia l'asma che l'eczema sono IgE-mediati solo in una parte dei casi e in tutti i casi hanno bisogno di una specifica sensibilità d'organo; solo l'anafilassi è sempre IgE-mediata e non ha uno specifico organo bersaglio.

□ La dermatite atopica rappresenta un'altra condizione paradossale: essa non è frutto della sensibilizzazione; questa si verifica secondariamente, per via transcutanea, ed è facilitata da ogni politica di astensione alimentare che cortocircuita il sistema tollerogeno intestinale.

□ Dati osservazionali e sperimentali suggeriscono che l'età migliore per ottenere la tolleranza immunologica si possa collocare nel quarto-quinto mese di vita.

scono che il periodo migliore per iniziare la somministrazione sia la finestra tra il terzo e il sesto mese: questo spingerebbe ad accettare il quinto-sesto mese, indicato anche dall'*American Academy*, come l'epoca "giusta" per l'aggiunta di cibi complementari; questo è d'altronde il periodo che corrisponde alla tradizione, quando non alla necessità. (NB. Questo vale per qualunque alimento eterologo. Per l'aggiunta di latte formulato, questa verrà semplicemente iniziata in qualsiasi momento in cui l'aggiunta appaia op-

portuna, in sostanza in presenza di ipogalattia certa).

3. L'assunzione concomitante di latte materno sembra rinforzare l'effetto tollerogeno verso i cibi nuovi: l'alimentazione mista, quando possibile e come natura vuole, corrisponde dunque a una buona alleanza dietetica.
4. Le indicazioni semi-ufficiali per spostamenti in là, dopo i 6, 12, o 24 mesi di vita per l'introduzione di alcuni alimenti "allergizzanti", non sono basate su alcuna concretezza scientifica e cozzano contro le evidenze più recenti. Vanno abbandonate definitivamente.
5. Nel caso della dermatite atopica, lo sforzo maggiore deve essere diretto prioritariamente nei riguardi della cura/protezione delle lesioni cutanee (uso tempestivo e non al risparmio dei corticosteroidi topici + idratazione) che non della restrizione dietetica, che ostacola l'effetto tollerogeno del GALT, facilita la sensibilizzazione IgE-mediata e non offre reali vantaggi, almeno nel lungo termine.

Rileggendo queste, che dovrebbero essere le conclusioni, almeno provvisorie, di una specie di rivoluzione culturale, viene in mente che si potrebbero riassumere in una sola raccomandazione: "mamme e nonne, continuate a fare come avevate sempre fatto, che così andava bene".

Indirizzo per corrispondenza:

Giorgo Longo
e-mail: longog@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Longo G, Panizon F. Asma: il gatto fa bene, il latte materno fa male. *Medico e Bambino* 2003;22:35-9.
2. Tamburini G. La legge inversa dell'evidenza. *Medico e Bambino* 2003;22:7-8.
3. Polly GE. Latte e asma. *Medico e Bambino* 2003;22:40-1.
4. Host A, Haiken S, Muraro A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:1-4.

5. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.

6. Fiocchi A. Alimenti solidi, evidenze liquide? Non direi. *Medico e Bambino* 2008;27:27-31.

7. Miceli Sopo S. I cibi solidi nella dieta del bambino. Serve tardarne l'introduzione ai fini della prevenzione delle allergie? *Medico e Bambino* 2008;27:21-6.

8. Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. Food allergy: is strict avoidance the only answer? *Pediatr Allergy Immunol* 2008 Sep 15 [Epub ahead of print].

9. Longo G. Serve ritardare l'introduzione di cibi solidi per prevenire le allergie? *Medico e Bambino* 2008;27:7-8.

10. Longo G, Barbi E, Meneghetti R, et al. Anafilassi da allergia alle proteine del latte vaccino: clinica, storia naturale, challenge e desensibilizzazione orale. *Medico e Bambino* 2004;23: 20-29.

11. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.

12. Barbi E, Berti I, Longo G. Food allergy: from the of loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008;2:212-4.

13. Longo G, Berti I. La fabbrica dei superallergici: chiude i battenti o apre nuove filiali? *RIAP* 2006;6:11-5.

14. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-6.

15. Hammelmann K, Beyer KI, Gruber C, et al. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy* 2007;38:233-45.

16. Strid J, Thomson M, Hourihane J, et al. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 2004;113:293-303.

17. Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy and Immunol* 2008;19:375-80.

18. Tomcic S, Norman G, Faeth-Magnusson K, et al. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:35-41.

19. Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006; 117:2175-82.

20. Sicherer SH, Burks AW. Maternal and infants diets for prevention of allergic diseases: understanding menu changes in 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:29-33.

21. Kull I, Bergstroem A, Lilja G, et al. Fish consumption during the first year of life and the development of allergic diseases during childhood. *Allergy* 2006;61:1009-15.

22. Penttila I. Effects of transforming growth factor-beta and formula feeding on systemic

- immunoresponses to dietary beta-lactoglobulin in allergy-prone rats. *Pediatr Res* 2006;59:650-5.
23. Akiyama H, Sato Y, Watanabe T, et al. Dietary unripe apple polyphenol inhibits the development of food allergies in murine models. *FEBS Lett* 2005;579:4485-91.
24. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
25. Strid J, Thomson M, Hourihane J, et al. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 2004;113:293-303.
26. Alm B, Aberg N, Erdes L, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child* 2009;94:11-5.
27. Laerum BN, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, et al. Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1616-23.
28. Calvani M, Alessandri C, Miceli Sopo S, et al; Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:94-102.
29. Rancé F, Boguniewicz M, Lau S. New visions for atopic eczema: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(S19):17-25.
30. Strid J, Hourihane J, Kimber I. Disruption of stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol* 2004;34:2100-9.
31. Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther* 2006;19:97-103.
32. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:3-21.
33. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984-91.
34. Lack G, Fox D, Northstone K, et al.; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
35. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:526-9.
36. 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;360:901-7.
37. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
38. Høst A, Halken S, Muraro A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Amendment to previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1-4.
39. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.

