

Quanto conta l'allergia alimentare nella genesi della dermatite atopica?

Alla ricerca di una risposta basata sulle evidenze e, magari, motivatamente oltre esse

STEFANO MICELI SOPO

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Si esce da questa lettura un po' disorientati. Quante cose sono state lette e scritte e credute vere, in questi vent'anni, su un argomento comune, corrente, atopico anche nel nome, cose che in realtà non resisterebbero a un processo formale? Ma resta nel fondo della testa anche un altro sospetto: sarà vero che questa nuova teologia, questa fede nella EBM, nella Cochrane, nel doppio cieco sono la strada per la VERITÀ? È proprio vero che un'evidenza negativa (una non evidenza) vale quanto un'evidenza positiva (un'evidenza)? Le conclusioni "non indecenti" dell'Autore ci fanno capire che anche tra le pieghe del saio del teologo si annida il seme dell'eresia, e che bisogna mantenersi innocenti come colombe e astuti come i serpenti.

"So we still need to weight potential benefit against cost, case by case, mixing parental preference and other relevant clinical and psychosocial information into the clinical decision"

Chris Del Mar e Jenny Doust
BMJ 6 July 2002

Insomma, se tolgo il latte dalla dieta, scompare del tutto o almeno in grandissima parte la dermatite atopica? E se lo reinserisco, la dermatite ricompare? E se stabilisco che l'alimento è responsabile, quanto ci guadagna o ci perde il bambino in causa se consiglio di eliminarlo o di mantenerlo nella sua dieta? Questo mi interessa sapere, almeno per questa occasione.

E parto citando un incontestabile esperto italiano: "L'associazione della dermatite atopica con l'allergia alimentare è nota ma il suo peso nella patoge-

HOW MUCH IS ALIMENTARY ALLERGY RELEVANT IN ATOPIC DERMATITIS PATHWAY? (Medico e Bambino 2004;23:631-639)

Key words

Atopic dermatitis, Allergy, Avoidance diet

Summary

Available evidence is not conclusive about the aetiology of atopic dermatitis: studies which provide support to allergic aetiology are not exempt from methodological limitations and are counterbalanced by some negative evidence. What we can get from literature is that, at best, allergy is not the only cause of atopic dermatitis and that the weight of allergy as causal factor is likely to be more important during the first years of life. Therefore, a trial with avoidance diet is still worthwhile in cases where symptoms are important, provided that benefits and costs (included financial and psychological) of the intervention are thoroughly discussed with parents. Plans for suspension of the diet if no results are obtained, and for a new challenge if the diet is successful, should also be made.

nesi della malattia è fortemente dibattuto con percentuali variabili tra il 30 e il 75% a seconda della gravità della malattia". Questo scrivevano Alberto Vieucci et al.¹ nel 2003, una "forchetta" un po' troppo ampia per essere efficace-

mente utilizzabile. La quantificazione di una probabilità è molto importante per prendere una qualsiasi decisione clinica, e quanto più è precisa la quantificazione tanto più sarò fiducioso nel prendere la decisione. Prima di prose-

Box 1 - Due storie di bambini con dermatite atopica

Quintino

Quintino ha 9 mesi e ha assunto esclusivamente latte materno fino all'età di 6 mesi. La sua dermatite atopica, di grado lieve-moderato e in assenza di altri sintomi, è esordita all'età di 3 mesi e 1/2. La madre ha attuato una dieta rigorosamente priva di proteine del latte vaccino e dell'uovo di gallina, e la dermatite di Quintino è migliorata (ma non scomparsa) due mesi dopo l'inizio di tale dieta, coincidendo con l'arrivo dell'estate (mese di giugno). Nel mese di luglio l'allattamento materno è terminato e il bimbo ha praticato una dieta priva di proteine del latte vaccino e dell'uovo di gallina. La dermatite è ulteriormente regredita fino a scomparire, e Quintino è stato bene tutta l'estate. Ha fatto la sua ricomparsa alla fine di settembre, nonostante la dieta rigorosamente priva di proteine del latte vaccino e dell'uovo di gallina. Conosco Quintino a novembre. Ha una dermatite atopica modesta, la madre mi mostra il referto del dosaggio delle IgE sieriche specifiche, eseguito poco tempo prima, risultate positive nei confronti del latte vaccino e negative nei confronti dell'uovo di gallina. Eseguo un prick test con i due alimenti naturali che conferma i suddetti risultati.

Ignazio

Ignazio ha 16 mesi ed è stato allattato al seno materno fino all'età di 10 mesi. A 3 mesi è comparsa dermatite atopica lieve, localizzata solamente alle guance. Il trattamento suggerito è stato solamente topico senza restrizioni dietetiche per la madre nutrice, con miglioramento parziale. All'età di 5 mesi mangia per la prima volta in vita sua una farina latte e dopo circa mezz'ora compare intenso arrossamento al volto: il pediatra suggerisce la sospensione della farina latte ma non delle proteine del latte vaccino nella dieta della madre nutrice. La dermatite atopica persiste, controllata discretamente con i trattamenti topici (raramente steroidei). Dopo circa due mesi (siamo a dicembre) viene introdotto nella dieta del bimbo il brodo vegetale con l'aggiunta del parmigiano e ne risulta un modesto peggioramento della dermatite atopica, che rimane tuttavia localizzata sempre e solo alle guance. Nel marzo successivo, per un episodio di enterite acuta (*sic!*), viene consigliato di sospendere in maniera assoluta l'introduzione di proteine del latte vaccino, coincidentalmente termina l'allattamento materno e per un mese la dermatite scompare del tutto. Ricompare ad aprile dopo l'ingestione da parte di Ignazio nuovamente di parmigiano e di yogurt: e nuovamente viene suggerita l'esclusione di proteine del latte vaccino, stavolta in modo permanente. Da allora la dermatite non è più ricomparsa, Ignazio non assume più latte materno ma di soia e sta bene. Conosco Ignazio nell'ottobre successivo, eseguo un prick test con latte vaccino fresco che risulta positivo.

guiare diamo un'occhiata alle due storie racchiuse nel *Box 1*.

QUINTINO E IGNAZIO

Quintino e Ignazio hanno in comune la dermatite atopica (esordita pressoché nella stessa epoca di vita) e la presenza di IgE specifiche nei confronti delle proteine del latte vaccino. Ma in Quintino la dieta di eliminazione non ha sortito un effetto benefico e il miglioramento (non completo) rilevato da giugno a settembre è da attribuire probabilmente all'effetto della luce solare, come avviene spesso. Ignazio ha mostrato invece un netto migliora-

mento della dermatite quando ha osservato, in due periodi separati, una dieta rigorosamente priva di proteine del latte vaccino e ha pure effettuato dei test di provocazione orale (TPO) "casalinghi" che hanno rafforzato il sospetto di una responsabilità del latte vaccino nel determinismo della sua dermatite atopica.

Fin qui i due casi esplicativi, simbolici. Proviamo adesso a fare un breve giro nella letteratura inerente alla questione per capire quanti Quintino e quanti Ignazio ci sono su 100 bambini con dermatite atopica e se è possibile individuare dei fattori predittivi di "quintinità" o di "ignazicità". E magari anche per capire che fare con Quinti-

no e Ignazio riguardo alla loro dieta ancora priva di proteine del latte vaccino. E, come capita al lettore medio, partiamo dalla assolutamente casuale lettura di un articolo giunto tra le mie mani perché abbonato alla rivista che lo ha pubblicato, la *RIAP*. È interessante quanto riportato nel 2003 da Eleonora Nucera et al.².

ELEONORA E I SUOI AMICI

Questi Autori hanno provato a indurre la tolleranza verso l'alimento "colpevole" (con un protocollo di desensibilizzazione orale) in 39 bambini con allergia alimentare, di cui 13 con dermatite atopica. Tutti avevano altri sintomi oltre alla dermatite atopica, anche se gli Autori non ci dicono quali fossero. Di essi, 4 non hanno completato il protocollo per motivi vari (uno solo per effetti avversi relativi alla desensibilizzazione). Dei rimanenti 9 che completarono il protocollo con successo, solamente in 1 si ottenne anche la scomparsa della dermatite: negli altri 8 l'acquisizione della tolleranza ebbe un beneficio sugli altri sintomi ma non sulla dermatite atopica, che presentò periodiche riaccensioni come prima che fosse iniziata la desensibilizzazione. E gli Autori commentano: "Questo dato ci fa pensare che gli allergeni alimentari non sono coinvolti nella patogenesi della dermatite atopica, se non in pochi casi". In questo studio la diagnosi di allergia alimentare è stata confermata in 25 bambini, tra i quali alcuni (non sappiamo esattamente quanti) bambini con dermatite atopica, mediante un TPO in doppio cieco (in 14 non fu eseguito per un dosaggio molto elevato di IgE o per storia di reazioni gravi). Solamente due di essi ebbero tra i sintomi post-TPO la comparsa di eczema.

E A PROPOSITO DEL TPO ...

Molte volte negli studi scientifici si legge che il TPO, meglio se eseguito in doppio cieco, risulta positivo per qualche alimento in bambini con dermatite atopica. La positività del TPO è

spesso accompagnata dalla positività dei test allergometrici (prick test o ricerca delle IgE specifiche nel siero, *atopy patch test*) e dalla comparsa, a seguito del TPO, di sintomi non necessariamente di tipo eczematoso. La positività viene ammessa anche se compaiono sintomi più o meno "lontani" come vomito o dolore addominale, sintomi respiratori (asma e/o rinocongiuntivite), orticaria o comunque esantemi pruriginosi e così via.

Ma ciò dimostra che, in quel bambino con dermatite atopica, coesiste una allergia alimentare, non che quest'ultima incida in maniera determinante sulla sua dermatite: magari è responsabile "solo" di un'esacerbazione transitoria. Insomma, un'associazione non profondamente causale nei riguardi della dermatite atopica. Per dimostrare la causalità è fondamentale che la dermatite stessa scompaia o migliori drasticamente durante la dieta di eliminazione. E ricompaia dopo la reintroduzione dell'alimento incriminato.

LA DIETA È UN TRATTAMENTO

Si può assimilare la dieta di eliminazione a un trattamento (un trattamento dieto-terapeutico appunto) di una malattia, la dermatite atopica nel nostro caso. Al più elevato grado delle evidenze riguardo alla valutazione dell'efficacia di un trattamento (di qualunque natura esso sia) vi sono le revisioni sistematiche (RS) di studi clinici randomizzati, meglio se in doppio cieco. Se qualcuno ha avuto la bontà di rivedere la letteratura sull'argomento e lo ha fatto bene, perché lo dovrei rifare io?

Cerco dunque una RS su *PubMed* (al 21/6/04), digitando dapprima "atopic dermatitis and food allergy and systematic review" senza altri limiti: vengono fuori due citazioni non rilevanti. Generalizzo un po' la ricerca eliminando "and food allergy" e così facendo vengono fuori 93 titoli, di cui uno³ mi sembra rilevante, e già dalla lettura dell'abstract si può evincere che gli Autori hanno seguito le regole corrette per l'elaborazione di una RS.

La RS è stata pubblicata nel 2000, costituisce senz'altro un buon punto di

partenza; al più dovrò verificare se non siano stati pubblicati altri lavori negli ultimi 6 anni (considerando che la loro bibliografia è aggiornata al 1998).

DALL'ABSTRACT DELLA RS DI COLETTE HOARE ET AL.

«Gli studi clinici randomizzati (SCR) forniscono ragionevoli prove di efficacia per sostenere l'uso della ciclosporina per via orale, dei corticosteroidi topici, dell'approccio psicologico e della terapia con raggi ultravioletti.

Non ci sono invece prove sufficienti per raccomandare la dieta materna per la prevenzione della dermatite atopica, gli antistaminici per via orale, le erbe cinesi, le restrizioni dietetiche per la cura della dermatite, l'omeopatia, la prevenzione ambientale nei confronti dell'acaro, i massaggi, l'ipnosi, l'olio di borraggine, le creme emollienti». Una conclusione abbastanza chiara.

Si badi bene: non è scritto che vi è evidenza chiara che la dietoterapia non è efficace. È scritto che non vi è sufficiente evidenza che essa sia efficace. E non è la stessa cosa.

Per inciso e in apparentemente incomprensibile antitesi, Lisa Ellman-Grunther e Ugo Sampson⁴ nel 2002 hanno invece scritto: «Ci sono chiari e convincenti dati che dimostrano come la ipersensibilità agli alimenti giochi un ruolo significativo nella sintomatologia della dermatite atopica in un sottogruppo di bambini con malattia di entità da moderata a severa».

LA RS DI COLETTE ET AL.

A proposito degli interventi di restrizione dietetica, gli Autori prendono in considerazione 7 studi su bambini, o comprendenti bambini, e pubblicati sino al 1998, che hanno valutato il beneficio apportato da una dieta di eliminazione sui sintomi della dermatite atopica e l'eventuale ricomparsa degli stessi a dieta "prolungatamente" libera, piuttosto che quelli che hanno riportato solamente la positività "istantanea" del

TPO in bambini con dermatite atopica.

Gli Autori sottolineano già nel riassunto che gli studi circa questo intervento terapeutico peccano dell'uno o dell'altro dei seguenti difetti metodologici non da poco: randomizzazione non ben nascosta, dubbia cecità, elevate percentuali di perdite al follow-up, mancata analisi *intention to treat*, gruppi di controllo non adeguati. E sono gli studi migliori disponibili!

Colette et al. così concludono: «Le elevate percentuali di pazienti che abbandonano gli studi riflettono la difficoltà nel mantenere una dieta di eliminazione rigorosa, persino nell'ambito di un ambiente particolarmente motivato a farlo quale è quello del setting di uno studio clinico. Vi è scarsa evidenza a supporto di una dieta priva di latte vaccino e/o di uovo in pazienti con dermatite atopica non altrimenti selezionati. Non vi è evidenza a supporto dell'uso di una dieta elementare o con pochi cibi nella dermatite atopica. Vi è qualche evidenza a supporto dell'uso di una dieta priva di uovo in bambini piccoli (*ndr: "infants"*) con sospetta allergia all'uovo che abbiano IgE specifiche nei confronti dell'uovo positive».

I SINGOLI STUDI DELLA RS

Adesso uno bravo dovrebbe controllare se:

- Colette et al. hanno veramente selezionato tutti i migliori studi disponibili⁵⁻¹¹;
- l'analisi di questi studi effettivamente consente le conclusioni che sopra ho trascritto.

Insomma, uno bravo dovrebbe ripercorrere la loro strategia di ricerca (molto correttamente riportata), seguire i loro criteri di inclusione e di esclusione degli studi e vedere se ottiene gli stessi risultati.

Poi dovrebbe leggersi uno a uno tutti gli studi e vedere se quanto legge lo porta a conclusioni simili a quelle di Colette et al.

L'ho fatto, per pignoleria l'ho fatto, lo confesso. Ma di fronte a una RS che, come quella di Colette et al., sembra ri-

Box 2 - Sintesi estrema degli studi inclusi da Colette Hoare et al.³ con le pecche metodologiche da me rilevate

- Per la importante percentuale di pazienti esclusi dall'analisi finale (> del 20%), ad esempio, sono da "escludere" (non ci aiutano nella decisione clinica insomma):
 - Atherton et al.⁵, con risultati positivi ottenuti con la dieta
 - Neild et al.⁶, con risultati negativi
 - Mabin et al.⁹, con risultati negativi
- Per inadeguatezza della popolazione studiata, sono da "escludere":
 - Isolauri et al.⁸, con risultati positivi, senza un gruppo di controllo lasciato a dieta libera
 - Majamaa et al.¹⁰, con risultati positivi, senza un gruppo di controllo lasciato a dieta libera
- Rimangono utilizzabili:
 - Cant et al.⁷, con risultati negativi e riguardante la dieta di eliminazione nella madre nutrice
 - Lever et al.¹¹, con risultati positivi e riguardante la dieta priva di uovo in bambini con dermatite atopica e IgE specifiche nei confronti dell'uovo

spondere ai criteri di una buona RS non dovrebbe essere fatto. E infatti non ho trovato altri studi che loro avrebbero potuto includere. Anzi, devo dire che molti di quelli che loro hanno pur incluso, io li avrei esclusi. Ed erano tutti studi con il miglior disegno possibile, randomizzati e in doppio cieco. E quindi, invece di darvi tutti i dettagli di ogni singolo studio (che lo spazio non lo consente, ma per chi vuole sono a disposizione, basta scrivermi), vi sottolineo, per alcuni di essi, quelle che io ritengo delle pecche metodologiche rilevanti, tali da non consentirmi di giurare sull'affidabilità dei loro risultati.

Guardate il *Box 2*. In sintesi, condendo le conclusioni che Colette et al. fanno in base alle migliori evidenze scientifiche disponibili al momento della chiusura della loro revisione. Ma l'*Evidence Based Medicine* ci rammenta che una buona decisione clinica non si prende solamente sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili, ma anche tenendo conto della propria esperienza personale e delle necessità del singolo paziente, in modo che sia attuata la massima contestualizzazione possibile.

E così, alla fine, vi esporrò una mia proposta gestionale che va "oltre le evidenze".

C'È QUALCOSA DI NUOVO NEGLI ULTIMI 6 ANNI?

La RS di Colette et al. comprende studi pubblicati sino al 1998, quindi apro *PubMed* (al 21/6/04), digito nella stringa "atopic dermatitis and food allergy", seleziono nei limiti "all child", "clinical trial", e cerco negli ultimi 6 anni. Ottengo 22 citazioni, di cui mi sembra apparentemente rilevante lo studio di Bodo Niggeman et al.¹², che però hanno comparato un gruppo di bambini alimentato con un idrolisato esteso di proteine del latte vaccino con un altro gruppo alimentato con una miscela di aminoacidi liberi. Manca, insomma, il fondamentale gruppo di controllo alimentato con una dieta libera, e poi lo studio non è né randomizzato né tanto meno in cieco. Nulla di fatto.

Mi sembra poco. La revisione di Colette et al.³ ha selezionato solamente 7 studi comprendenti bambini (più uno su soli adulti, con risultati negativi). Di essi, 5 non sarebbero, secondo me, utilizzabili per importanti problemi metodologici; dei due rimanenti uno ha risultati negativi e uno positivi; su questo "patrimonio" risicato dovrei prendere la mia decisione clinica. Inoltre, a ridurre ulteriormente l'importanza delle informazioni in mio possesso, in quasi tutti gli studi selezionati da Co-

lette et al.³ erano permessi co-trattamenti (non misurati), tra cui steroidi topici, e ciò potrebbe aver ridotto il beneficio indotto dalla dieta di eliminazione.

Non è che mi sono perso qualcosa? La ricerca delle evidenze necessita di una buona abilità, può darsi che la mia non sia stata sufficiente. In ogni caso faccio un altro controllo e, senza annoiarvi con l'ennesima strategia di ricerca, vi dico solamente che nelle mie peregrinazioni dentro *Medline* ho trovato 3 revisioni, pur narrative, scritte da indiscussi esperti^{13,15}. In particolare la prima ha un titolo molto attraente, sembra fatta apposta per le mie esigenze. E, comunque, in queste revisioni narrative potrei trovare degli studi rilevanti e sfuggiti alle mie precedenti ricerche.

LE TRE REVISIONI NARRATIVE

Ugo Sampson¹³. Ha proprio un paragrafo intitolato "Clinical studies of food hypersensitivity and atopic dermatitis". Ugo parte da lontano, dalle prime segnalazioni del 1915, a testimonianza del tentativo dell'Autore di fornire un completo panorama dell'argomento. Egli scrive: «Il peso delle evidenze assolve al postulato di causalità di Koch, sostenendo un ruolo patogenetico per l'ipersensibilità alimentare in un sottogruppo di bambini e adolescenti con dermatite atopica: l'eliminazione dell'agente causale porta alla risoluzione della malattia, l'introduzione dell'agente causale provoca la malattia, e l'evitamento dell'agente causale previene la malattia». Tutto liscio, sembra.

L'Autore cita 6 studi che hanno valutato l'efficacia della dieta di eliminazione in bambini con dermatite atopica. Tre di essi sono compresi nella RS di Colette et al.³, e cioè quelli di Atherton et al.⁵, di Neild et al.⁶ e di Lever et al.¹¹. Del primo si scrive solamente che ha riportato "effetti benefici nella eliminazione dei cibi sospettati di provocare i sintomi in bambini con dermatite atopica". Del secondo e terzo si riportano succintamente i risultati negativi e positivi, rispettivamente, e in particolare del terzo si precisa che si trat-

ta di uno studio clinico randomizzato.

Gli altri tre^{16,18} non comprendono popolazioni di controllo (tranne un piccolo gruppo formatosi per mancata aderenza alla dieta proprio nello studio di Sampson del 1988), né, pertanto, possono essere randomizzati e in doppio cieco: ma Ugo non lo esplicita, lo scopro andando a cercare e leggere i singoli abstracts. Sono studi "prima-dopo" (prima e dopo la dietoterapia) su gruppi di bambini con dermatite atopica. E in tutti e tre questi studi la dieta ha avuto un effetto molto positivo nella maggioranza dei pazienti. Ugo descrive questi sei studi senza sottolinearne le differenze metodologiche, mettendoli sullo stesso piano quanto a forza della evidenza. Certo gli studi non randomizzati, e persino quelli senza un gruppo di controllo hanno comunque un loro valore, ma esso è di gran lunga inferiore a quello degli studi clinici randomizzati. E se dispongo di questi ultimi, devo tenere in conto principalmente dei loro risultati.

Le conclusioni di Ugo¹³ e quelle di Colette et al.³ vanno in direzioni opposte, ma quelle di Colette et al. sono basate su una ricerca "sistematica" delle evidenze e su una loro rigorosa (ed esplicita) valutazione metodologica. Sinceramente, sento di poterci fare più affidamento.

La revisione di Ugo mi ha aiutato, in ogni caso, a essere più sicuro che dopo lo studio di Lever et al.¹¹ null'altro di utile è stato pubblicato.

Leung et al.¹⁴ Ci dicono che gli allergeni alimentari inducono esantemi cutanei nel 40% dei bambini con dermatite atopica moderato-severa. E che le allergie alimentari in pazienti con dermatite atopica possono indurre dermatite e contribuire alla severità della malattia in alcuni pazienti, mentre in altri possono indurre reazioni orticarioidi o anche sintomi non cutanei. Ma non supportano queste due affermazioni con voci bibliografiche. Ancora, gli Autori aggiungono che l'eliminazione degli alimenti che hanno causato sintomi in TPO controllati ha dato esito a miglioramento della dermatite. Quest'ultima affermazione, fondamentale per la nostra questione e incoraggiante sep-

pur alquanto generica (non è molto "quantificante"), è supportata, nell'articolo, da due voci bibliografiche di cui una è un'altra revisione narrativa di Ugo Sampson¹⁹, non uno studio clinico dunque, e l'altra uno studio clinico sull'efficacia di una formula elementare²⁰.

E Leung et al.¹⁴ appena dopo ci dicono che le diete elementari, a causa di possibili deficit nutrizionali a cui possono esporre, sono molto poco usate.

Wesley Burks¹⁵. Non cita studi nuovi rispetto a quelli riportati da Hoare et al.³ e, come nella revisione di Ugo Sampson¹³, la validità metodologica degli studi riportati non è commentata in dettaglio studio per studio. Ma in compenso Wesley scrive: «I risultati complessivi di questi studi sostengono il ruolo dell'allergia alimentare nelle esacerbazioni della dermatite atopica, ma la maggioranza di essi non ha effettuato il controllo di altri fattori scatenanti, come pure non ha valutato l'effetto placebo o l'errore sistematico dell'investigatore (*ndr*: mancanza di cecità)».

MA ALLA FINE ...

"Quanto conta l'allergia alimentare nella genesi della dermatite atopica?"

Impossibile quantificare, con quanto ottenuto da questa ricerca non riesco a dare una quantificazione più o meno precisa, che pure sarebbe auspicabile, non riesco a indicare la percentuale di bambini con dermatite atopica in cui gli alimenti giocano un ruolo determinante né a quantificare di quanto possa mediamente migliorare la dermatite atopica nel singolo bambino in seguito a una dieta di eliminazione (la responsabilità degli alimenti è comunque ben lontana dall'essere "totale") né tantomeno a individuare categorie selezionate a "particolare" rischio di genesi alimentare.

Mi piacerebbe leggere uno o più studi con le caratteristiche esposte nel *Box 3*, ma nel frattempo che faccio, non prendo nessuna decisione?

È possibile individuare un percorso decisionale "nonostante" le insufficienti informazioni di cui sembriamo disporre? "Non vi è evidenza chiara che la dietoterapia non sia efficace, ma non vi è neppure sufficiente evidenza che essa sia efficace", scrivevo prima parafrasando Colette et al.³ E a questa considerazione aggiungo che è importante tener conto della questione della validità metodologica degli studi disponibili (che non è eccezionale), e del fatto che l'EBM non è certo fatta solo

Box 3 - Belli e impossibili

Studi che verificassero, previa randomizzazione e in doppio cieco ben condotti, l'efficacia della dieta di eliminazione e della successiva reintroduzione dell'alimento eliminato sui sintomi della dermatite atopica:

- in bambini (in numero adeguato) se possibile con un unico e preciso sospetto di allergia alimentare (e quindi dieta senza latte vaccino a chi ha una storia suggestiva o un test allergometrico positivo)
- stratificando i bambini arruolati a seconda dell'età
- stratificando i bambini arruolati a seconda della severità della dermatite
- stratificando i bambini a seconda dell'esito positivo o negativo del test allergometrico verso l'alimento sospettato
- misurando l'utilizzo dei cointerventi (come i topic steroidi)
- cercando il bilanciamento nei due gruppi di altri possibili co-fattori
- includendo la valutazione della compliance alla dieta e tenendone gran conto
- prediligendo l'uso delle proporzioni a quello delle medie per rappresentare i risultati circa gli esiti studiati (quanti bambini hanno avuto il loro eczema migliorato di almeno il 40% rispetto al valore basale?)
- altro?

P

con le evidenze scientifiche e magari solo quelle metodologicamente robuste. A queste dobbiamo sempre affiancare la nostra esperienza personale e i bisogni del singolo paziente, in questo modo ogni decisione clinica è ben motivata e contestualizzata, unica, e magari anche più discutibile.

E allora se devo proprio fare il pignolo, io penso che degli studi metodologicamente più robusti se ne salva particolarmente uno, quello di Lever et al.¹¹, che mi dice che la dieta di eliminazione (per la quale l'alimento da eliminare è stato scelto sulla base di una diagnosi allergologica che prevede la ricerca delle IgE specifiche e il TPO) conduce a un importante miglioramento (non completa risoluzione) dell'eczema in bambini "piccoli" (di età inferiore ai 2 anni) e con dermatite di grado moderato-severo (ad esempio con il punteggio SCORAD, *SCORing Atopic Dermatitis*, > 25). Vero è che lo studio di Lever et al.¹¹ ha riguardato solo la dieta di eliminazione nei confronti dell'uovo ma, nella pratica clinica e valutando la decisione per ogni singolo caso, non è possibile traslare i risultati di Lever ottenuti su bambini con allergia all'uovo a bambini con altre allergie alimentari? Se ne vale la pena, naturalmente.

Breve digressione sullo SCORAD

Lo SCORAD è il più diffuso sistema di quantificazione della severità della dermatite atopica.

In generale i sistemi di quantificazione della severità di una malattia sono utili (ciò vale, per esempio, anche per la bronchiolite acuta del lattante), se ben rispecchiano la realtà, per meglio poter pesare, ad esempio, l'efficacia di una terapia, perché i medici si intendano parlando la stessa lingua. Lo SCORAD tiene conto di fattori obiettivamente dell'estensione dell'eczema, della intensità dell'eritema, dell'essudazione, della lichenificazione, per la valutazione dei quali ci si fa guidare dalla comparazione con fotografie di bambini con dermatite atopica, la cui quantificazione è stata concordata da un gruppo di "esperti". Ma tiene conto anche di fattori soggettivi, come l'intensità del prurito e la perdita di sonno.

Un punteggio SCORAD <25 definisce una dermatite atopica di grado lieve, tra 25 e 50 di grado moderato, >50 di grado severo.

I BISOGNI DEL PAZIENTE (QUANDO NE VALE LA PENA)

In ogni caso una decisione la dobbiamo prendere: o tentiamo una dieta di eliminazione (diagnostica) o non la tentiamo.

Le evidenze sui benefici non sono molte, abbiamo visto, almeno quelle che riguardano direttamente il miglioramento clinico dell'eczema a seguito di una dieta di eliminazione.

Ma non è impossibile, anche se non troppo probabile, che proprio il paziente che ho davanti, il miglioramento del suo eczema lo ottenga, riducendo la necessità dell'impiego di farmaci. Al

prezzo di non mangiare un dato alimento. Purché ne valga la pena.

E quindi leggetevi la mia proposta "indecente" nel *Box 4*.

Fatto? Adesso considerate anche che una dieta di eliminazione terapeutica comporta degli effetti avversi:

- "vita difficile" con rinunce alimentari che provocano sofferenze tanto maggiori quanto maggiore è l'età del bambino (la Nutella!) e quanto più è comune e importante l'alimento escluso;
- costi economici per l'acquisto dei sostituti in caso di eliminazione del latte vaccino
- possibili problemi nutrizionali in caso di diete prolungate.

Quindi ne deve valere la pena. Devo essere sicuro che senza quel determinato alimento la dermatite migliori considerevolmente e che la stessa sia

Box 4 - Una proposta "indecente"

Prenderei in considerazione un periodo di dieta di eliminazione "diagnostica" di 4-6 settimane in un paziente:

- che abbia una dermatite atopica con SCORAD almeno > 25, in modo che il costo della dieta (quella terapeutica) sia ripagato dall'alleviarsi di disturbi di una certa entità
- che abbia una età inferiore ai 3 anni, in modo che la probabilità di adesione al programma dietetico sia abbastanza elevata
- in cui sia possibile avere un sospetto fondato (per motivo della storia e/o dei risultati delle prove allergometriche) che un particolare alimento sia responsabile, in tutto o in parte, dei sintomi della sua dermatite atopica

E allora...

- misurerei lo SCORAD e i co-interventi prima e dopo il periodo di dieta
- se il miglioramento dello SCORAD dopo le prime 4-6 settimane di dieta sarà >40% rispetto al valore basale (la mia soglia decisionale), effettuerò un TPO in ambiente adeguato per quei bambini con IgE specifiche positive nei riguardi dell'alimento eliminato, e comunque reinserirò l'alimento nella dieta per altre 4-6 settimane (a meno di reazioni di tipo immediato al TPO che sconsigliano decisamente una reintroduzione dell'alimento nella dieta del bambino) perché le coincidenze sono sempre possibili
- come detto, misurerò ancora una volta lo SCORAD e, nel caso di ripristino, o quasi, della situazione basale, discuterò con i genitori del bambino (e con il bambino stesso, se possibile) l'opportunità di riprendere e proseguire la dieta adesso "terapeutica" per circa un altro anno (dopo il quale verrà ritentata la reintroduzione dell'alimento escluso), pesandone insieme a loro i vantaggi e gli svantaggi (che hanno un peso diverso per ciascun individuo) e valutando a fondo l'alternativa che consiste essenzialmente nel controllare la dermatite atopica con un moderno steroide topico, mantenendo l'alimento "colpevole" nella dieta del bambino

MESSAGGI CHIAVE

□ Non esiste una letteratura esauriente e perfettamente convincente sulla eziologia atopica della dermatite che porta questo nome, o meglio le prove concrete in favore di questa eziologia (eliminazione e scatenamento) non sono esenti da critiche e sono controbilanciate da almeno altrettante prove in sfavore.

□ Dalle macerie della letteratura rimane che l'eziologia allergica non può comunque essere considerata esclusiva e che probabilmente ha un peso maggiore nei primi anni di vita.

□ L'ipotesi non può, peraltro, nemmeno considerarsi del tutto smontata o infondata.

□ Di fronte a un bambino con dermatite atopica sufficientemente fastidiosa, una prova di eliminazione può essere ancora ragionevole, ma solo ad alcune condizioni: considerare e condividere coi genitori i pro e i contro pratici (costi economici, gestionali, psicologici); limitare l'osservazione nel tempo, interrompendola se i risultati non sono adeguati alle aspettative e, se seguita invece da successo, confermarne il significato probatorio con una reintroduzione protetta dell'alimento.

difficilmente controllabile da un trattamento farmacologico con pochi effetti avversi. E che il paziente preferisca questa scelta.

"QUINTINITÀ" E "IGNAZICITÀ"

Ho detto che proporrei una dieta di eliminazione diagnostica a un bambino piccolo e con dermatite atopica moderato-severa, ma non perché li ritengo provati elementi di "ignazicità". In letteratura vi sono "prove", apparentemente in contrasto tra loro e di cui non esamineremo qui la robustezza metodologica, per la definizione di categorie particolarmente a rischio. Ad esempio, Businco et al.²¹ riportano una miglior risposta alla dieta nei bambini più piccoli, mentre altri fattori, come la severità o il livello di IgE specifiche, non influenzavano la risposta. Al contrario, Guillet et al.²² trovano una forte relazione tra severità dei sintomi di dermatite atopica e positività a uno scree-

ning per allergia alimentare (comprendente anche la dieta di eliminazione e il TPO), indipendentemente dall'età del bambino.

CONCLUSIONI?

Tutto quanto scritto si basa sull'assunto che Quintino e Ignazio, o un qualunque altro bambino, non abbiano altri motivi, oltre alla dermatite atopica, per dover eliminare dalla loro dieta il latte vaccino o un qualunque altro alimento.

Con le evidenze scientifiche attualmente disponibili è impossibile "pesare" il ruolo degli alimenti nella genesi della dermatite atopica, ruolo che, tuttavia, è esercitato in alcuni, probabilmente pochi, bambini con dermatite atopica. Non vi è modo di predire, con buone probabilità di "prenderci", la "quintinità" o "ignazicità" del singolo bambino con dermatite atopica: 4-6 settimane di dieta di eliminazione mirata diagnostica sono un sacrificio accettabile e proponibile se il "guadagno" possibile è congruo e se l'adesione alla dieta è e sarà realisticamente mantenibile. La "congruità" del guadagno può variare da individuo a individuo e, quindi, in linea con il miglior "stile" EBM, esso andrà pesato con ogni singolo bambino e i suoi genitori, per cui potrebbero variare il limite che ho apposto allo SCORAD (>25), così come quello dell'età (<3 anni).

Sia a Quintino che a Ignazio porrò un TPO con latte vaccino in regime di day hospital per escludere reazioni "immediate" con un carico adeguato di allergene.

Se il TPO dovesse risultare negativo per reazioni "immediate", consiglierò a entrambi la reintroduzione dell'alimento. Ricordate la loro storia?

Li ho conosciuti entrambi che la dieta già la facevano, consigliata da altri, e da tempo: Quintino senza apparente beneficio e Ignazio con apparente beneficio. Potrei quindi dire alla mamma di Quintino che il latte vaccino non c'entra con la sua dermatite e di riprenderlo, ma il bimbo ha le IgE specifiche positive e quindi, prudentemente, ho deciso che la prima reintrodu-

zione la faccia in un ambiente adeguatamente attrezzato a far fronte a eventuali reazioni avverse di tipo immediato. La dermatite di Ignazio sembra invece trarre vantaggio dalla sua dieta e ha fatto dei TPO "casalinghi" che sembrano confermare la responsabilità del latte vaccino nella genesi della sua dermatite. Ma non ha mai fatto una valutazione un po' più "formale" degli esiti della reintroduzione di questo alimento e, per consigliare se continuare a eliminarlo, voglio quantificare accuratamente questi eventuali esiti (ne deve valere la pena, sempre!). Sempre per la positività delle IgE specifiche, anche per Ignazio la reintroduzione avverrà in regime di day hospital.

Opinatemi!

Post-scriptum

A dirla tutta, il procedimento ipotizzato è già avvenuto. Quintino ha reintrodotta e ben tollerato il latte vaccino (riguardo a reazioni immediate intendo), lo beve con piacere e la sua dermatite atopica viene adeguatamente controllata dall'applicazione occasionale di una crema steroidea. Ignazio, invece, dopo aver bevuto pochi millilitri di latte vaccino, ha presentato orticaria al volto e al tronco, rinorrea, iperemia congiuntivale e prurito generalizzato. E così sta ancora a dieta priva di latte; per questo motivo, la sua dermatite non è più ricomparsa.

Indirizzo per corrispondenza:

stefano.micelisopo@poste.it

Bibliografia

1. Vierucci A, Pucci N, Monte MT. L'allergia alimentare. In: Vierucci A. (ed). Allergologia Pediatrica. Selecta Medica, 2003:169.
2. Nucera E, Schiavino D, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Bartolozzi F, Buonuono A, Patriarca G. La terapia desensibilizzante specifica per via orale nei pazienti pediatrici con allergia alimentare. RIAP 2003;XVII:52-61.
3. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technology Assessment 2000;4:1-203.
4. Ellman-Grunther L, Sampson HA. Atopic

dermatitis and foods. In: Bieber T, Leung DYM (eds). Atopic dermatitis. 2002:375-400.
 5. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1:401-3.
 6. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986;114:117-23.
 7. Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D. Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:231-3.
 8. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550-7.
 9. Mabin DC, Sykes AE, David TJ. Controlled trial of a few foods diet in severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1995;73:202-7.
 10. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel

approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
 11. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomized controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:13-9.
 12. Niggeman B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:78-82.
 13. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:183-92.
 14. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
 15. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617-24.
 16. Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of infantile atopic dermatitis with a strict elimi-

nation diet. *Clin Allergy* 1978;8:493-500.
 17. Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin Allergy* 1982;12:313-5.
 18. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:635-45.
 19. Sampson HA. Food allergy. Part 1. Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
 20. Woodmansee DP, Christiansen SC. Improvement in atopic dermatitis in infants with the introduction of an elemental formula. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:309.
 21. Businco L, Businco E, Cantani A, Galli E, Infussi R, Benincori N. Results of a milk and/or egg free diet in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 1982;10:283-8.
 22. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.

LE GIORNATE DI MEDICO E BAMBINO

Bologna, 15-16 aprile 2005 - Hotel Sheraton

Venerdì 15 aprile

8.45 Saluto dei Presidenti del Congresso
 prof F. Panizon e prof E. Cacciari

I Sessione (modera F. Panizon)

09.00-9.30 Tre presentazioni per tre specializzandi
9.30-11.00 PROBLEMI CORRENTI
Quando gli esami "ci vengono addosso"
 Autoanticorpi per caso (R. Cimaz, Milano)
 Le cisti ovariche all'ecografia (G. Tonini, Trieste)
 "Helicobacter positivo" (G. Magazzù, Messina)
 Piastrine "alte e basse" (P. Paolucci, Modena)

II Sessione (modera A. Cicognani)

11.20-11.50 Cardiologia pediatrica 2005: di tutto, di più (F. Picchio)
11.50-13.00 Pagina gialla: le ultimissime dalla letteratura (A. Ventura)
 L'articolo dell'anno raccontato dall'Autore:
 G. Maggiore racconta storie di gatti e Bartonelle

III Sessione (modera A. Ventura)

14.30-14.50 Due presentazioni "giovani"
14.50-16.00 "La Gazzetta dell'Emilia Romagna"
 Il caso del dott. A. Lambertini
 Il caso del dott. L. Loroni
 Il caso della dott.ssa M. Marani
 Il caso della dott.ssa S. Brusa
 Il caso del dott. L. Reggiani

IV Sessione (conducono F. Marchetti e M. Fontana)

16.20-18.30 AL DI QUA (...E OLTRE) LO SPECCHIO
Riabilitazione nutrizionale (e non solo) del bambino cerebroleso
 Di che cosa stiamo parlando: il colpo d'occhio epidemiologico (S. Amarrì)
 Di che cosa stiamo parlando: una storia, un'esperienza concreta (S. Leoni)
 Di che cosa stiamo parlando: un genitore racconta

Quando tutto è difficile: mangiare, respirare...vivere (A. Tedeschi)

Risposte "vere" a problemi "veri": il caso della famiglia del bambino cerebroleso (B. Sacher)

Cosa vorrebbe sapere un pediatra... detto da un pediatra di famiglia

Cosa dovrebbe sapere un pediatra... detto da un fisioterapista

Le parole al (del) chirurgo: PEG, Nissen, Laparoscopia (J. Schleaf)

Definizione di linee guida da costruire e condividere "in tempo reale" (S. Martellosi e A. Ventura propongono in PowerPoint con correzioni e integrazioni dal vivo)

Sabato 16 aprile

I Sessione (modera G. Longo)

09.00-9.30 Tre presentazioni "giovani"

09.30-10.30 **Due farmaci**
 I beta2-stimolanti (M. Masi)
 La ciprofloxacina (F. Marchetti)

10.30-11.00 **Una malattia:**
 La sindrome surreno-genitale (A. Cicognani)

II Sessione (introduce e modera G. Tamburlini)

11.20-12.45 Tavola Rotonda: La Pediatria cerca se stessa
1. Cosa fa e cosa vorrebbe fare un pediatra ospedaliero (F. Pesce)

2. I difficili rapporti tra pediatra generalista e centro specialistico (G. Longo)

3. Che cosa vorrebbe fare un pediatra di famiglia (T. dall'Osso)

12.45 Premiazione dei poster
 Editoriale del prof Panizon

13.15 Chiusura dei lavori



SEGRETERIA SCIENTIFICA: A. Cicognani, A. Lambertini, G. Longo, F. Marchetti, F. Panizon, G. Tamburlini, A. Ventura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas

via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE Tel. 040 773737-363586; Fax 040 7606590 e-mail: congressi@quickline.it