

MEDICO E BAMBINO

Rivista fondata da Franco Panizon nel 1982

Rivista di formazione e di aggiornamento professionale del pediatra
e del medico di medicina generale, realizzata in collaborazione
con l'Associazione Culturale Pediatri

www.medicoebambino.com

4515



FOCUS

IL REGISTRO ADHD DELLA REGIONE LOMBARDIA

Editoriale

La dieta non previene l'allergia ma la favorisce:
la prova del nove

News box

Indicatori demografici per l'Italia nel 2014

Problemi correnti

Alimentazione vegetariana in pediatria

Problemi speciali

Esotropia e diplopia a esordio tardivo nel bambino

La secrezione ematica dal capezzolo
sotto l'anno di vita

Ricerca

Il pediatra e le sindromi nella pratica:
dal dire al fare

Pediatria flash

L'uso del protossido d'azoto
per la sedazione procedurale

Oltre lo Specchio

Sarà quel che sarà

PAGINE ELETTRONICHE

INSPIEGABILI BERNOCCOLI

REVISIONE OMS DELLA CLASSIFICAZIONE E DEL TRATTAMENTO
DELLA POLMONITE

LA DIETA NON PREVIENE L'ALLERGIA MA LA FAVORISCE: LA PROVA DEL NOVE

Con la pubblicazione dello studio LEAP sull'ultimo numero di febbraio del *NEJM*¹, ad opera dell'équipe londinese capitanata da Gideon Lack, è finalmente arrivata la prova provata che attendevamo: la dieta di evitamento nel bambino con dermatite atopica è deleteria perché impedisce il normale sviluppo della tolleranza alimentare (vedi Pagina gialla di questo numero). In altre parole oggi non possiamo più avere dubbi sul fatto che non è l'allergia alimentare a causare la dermatite atopica, ma è la dermatite atopica che causa l'allergia alimentare. Una vera e propria "rivoluzione copernicana" come l'ha definita nel 2009 Federico Marchetti, in uno storico editoriale di *Medico e Bambino*², per sottolineare come le emergenti e sempre più forti evidenze imponevano ai pediatri di cambiare radicalmente le abitudini prescrittive riguardanti lo svezzamento del bambino a rischio allergico.

Un richiamo ad abbandonare l'errata convinzione che la ritardata introduzione degli alimenti allergizzanti possa essere la scelta giusta per prevenire le sensibilizzazioni. Questa, a cui oggi mettiamo la parola fine, è stata una lunga storia, durata più di trent'anni e che ci ha visto tutti coinvolti e, più o meno, colpevoli. Tutto inizia negli anni '70 quando, dall'osservazione che il bambino con dermatite atopica presentava facilmente sensibilità allergica verso alimenti comuni, nasce l'idea che sia questa la causa unica, o prevalente, della malattia. Da questo ad arrivare a escludere dalla dieta gli alimenti interessati, spesso ancor prima che fossero stati neppure introdotti, il passo è stato breve. È però nel 1978 che l'efficacia della dieta viene scientificamente sancita da uno studio crossover in doppio cieco, pubblicato sul *Lancet*, nel quale si dimostrava che, nel periodo di dieta senza latte e senza uovo, 14 bambini su 20 miglioravano il loro eczema contro soltanto uno nel periodo di dieta libera³.

Uno studio che oggi sarebbe censurato per i suoi *bias metodologici*⁴ (ricordo tra l'altro che l'esito favorevole della dieta era indipendente dalla prick positività dei bambini), ma che allora fece molto scalpore e, quel che più conta, avviò "ufficialmente" la stagione delle diete, dell'evitamento, dell'*avoidance*, del "*the later the better*". In quegli anni ognuno di noi riportava e pubblicava personali esperienze; nei congressi pediatrici il tema della dermatite atopica non mancava mai e si moltiplicavano le proposte di sempre nuove e più efficaci strategie dietetiche. È di allora la storica "dieta di Rezza" a base di agnello, riso e olio d'oliva, che tanto seguito ha avuto nel decennio successivo quando ancora non esistevano i "latte anallergici". Ancora in quegli anni venivano proposte e attivate sempre nuove soluzioni preventive allargando le inutili, quanto dannose, restrizioni dietetiche anche alla nutrice e alla donna in gravidanza. In altre parole è stata una stagione buia, durata tre decenni senza che a nessuno venisse in mente che stavamo sbagliando tutto. Ricordo che ancora nel 2006 venivano riprese le raccomandazioni ufficiali dell'*American Academy of Pediatrics* che per la prevenzione delle allergie alimentari suggerivano di ritardare all'anno di età l'introduzione del latte vaccino e di ogni suo derivato, ai due anni compiuti l'uovo e ai tre anni il pesce e la frutta secca⁵. Ma proprio in quegli anni diventano sempre più concreti i dubbi sulla reale utilità delle diete di prevenzione. Perplexità e dubbi sorti dalla semplice constatazione epidemiologica che la percentuale di allergici alle arachidi era 10 volte più alta nei Paesi (in particolare in USA

e UK) dove erano state adottate le misure nazionali di prevenzione basate sull'evitamento, rispetto ai Paesi che non lo avevano fatto, come per esempio Israele, dove le arachidi (burro di) vengono offerte ai bambini già nel primo anno di vita⁶. Successivamente, sempre per merito dei ricercatori del *Children's Allergies Department*, del St. Thomas' Hospital, capitanati da Gideon Lack, veniva dimostrato che queste differenze non erano legate a fattori genetici, in quanto anche gli ebrei di Londra, contrariamente agli ebrei residenti in Israele, avevano gli stessi alti tassi di allergia alle arachidi dei londinesi doc⁷. Prendeva così sempre più corpo la "*dual-allergen-exposure hypothesis*" che suggeriva, anche in base a concrete esperienze sull'animale, che il contatto dell'alimento con il sistema immunitario può avvenire, e avviene inevitabilmente, per due vie diverse: l'esposizione per via orale porta fisiologicamente alla tolleranza, mentre l'esposizione, a basse dosi, per via cutanea induce la sensibilizzazione allergica^{8,9}.

Un'ipotesi illuminante che ha permesso di comprendere e spiegare il mistero delle frequenti e precoci sensibilizzazioni del bambino con dermatite atopica: l'eczema, che oggi sappiamo essere l'espressione fenotipica di un difetto di barriera cutanea, geneticamente determinato, rende infatti facile e inevitabile il passaggio transcutaneo delle molecole alimentari presenti nell'ambiente domestico; e se questo contatto con le cellule immunocompetenti dell'epidermide (Langerhans e TH2) precede l'esposizione orale con il sistema immunitario tollerogenico intestinale, l'allergia alimentare IgE mediata è inevitabile. Una sensibilizzazione che, di conseguenza, non può che interessare gli alimenti comuni, quelli abitualmente consumati dagli altri componenti della famiglia, e più alta è la quantità e frequenza del loro utilizzo, maggiore è la probabilità che il bambino diventi allergico⁹. Questo spiega facilmente perché le arachidi siano uno dei principali allergeni in causa nei Paesi anglosassoni (dove si fa largo consumo del burro di arachidi) mentre il latte vaccino e l'uovo lo sono da noi; ma se in una famiglia si consumano abitualmente il pesce, o la Nutella e/o la frutta secca saranno anche il pesce, la nocciola e la noce a poter sensibilizzare il bambino se a lui questi alimenti sono proibiti e/o rimandati all'età successiva. Facile così inoltre spiegare perché la sensibilizzazione sia tanto più precoce e multipla quanto più importante è la dermatite (difetto di barriera) e perché più si ritarda l'introduzione di nuovi alimenti più crescono e si moltiplicano le sensibilizzazioni verso gli alimenti esclusi. Non aver saputo vedere e comprendere queste cose, che pur avevamo chiare sotto i nostri occhi, ha comportato, in meno di vent'anni, un aumento fino a 6 volte degli episodi di anafilassi registrati nei pronto soccorso pediatrici in tutti i Paesi industrializzati^{8,10}. "*From avoidance to tolerance*" così scrivevano gli Autori finlandesi stendendo il razionale scientifico alla base del programma nazionale 2008-2018 di prevenzione delle allergie¹¹. Su queste emergenti evidenze, già a partire dal 2008, tutte le Linee Guida internazionali^{12,13} hanno fatto un rapido "indietro tutta" per sancire che non vi è alcuna evidenza di un effetto preventivo nel ritardare l'introduzione dei cibi solidi dopo i 4-6 mesi, nemmeno quelli considerati più allergizzanti e nemmeno nei soggetti a rischio allergico: dal "*later is better*" all'"*earlier is better*".

Ma, ai fini dello svezzamento precoce e in particolare del soggetto a rischio atopico, la domanda che oggi possiamo ancora farci è: "quanto presto non è troppo presto?"¹⁴. A questa domanda si può già rispondere che, ai fini dell'allergia alimentare IgE mediata, non esiste un troppo presto: il bambino allattato

con formula fin dalla nascita potrebbe sviluppare (raramente) una enteropatia allergica intestinale, ma non diventa prick positivo al latte¹⁵. Segnalo ancora che in alcune popolazioni di Paesi non sviluppati è prassi comune avviare lo svezzamento, già a partire dai primi due mesi di vita, con la metodica della premasticazione⁸. La saliva contenuta nell'alimento premasticato è ricca di mediatori che favoriscono la tolleranza alimentare, come l'IL-10, il TGF-beta, ma anche IgA secretorie e IgG4 alimento-specifiche: tutte componenti della risposta immune che troviamo ben rappresentate anche nel latte materno^{8,16} che dovrebbe pertanto sempre accompagnare le fasi dello svezzamento. Detto così, tutto appare molto chiaro e naturale, tanto da farci apparire oggettivamente anacronistiche e goffe le rigide e ancora vigenti raccomandazioni che categoricamente sconsigliano l'introduzione di qualsiasi alimento complementare al latte materno prima del sesto mese compiuto¹⁷. A chiarire ulteriormente questi aspetti, nel 2015 dovrebbe arrivare a conclusione lo studio EAT (*Enquiring about Tolerance*; www.eat-study.co.uk), sempre del gruppo londinese di Gideon Lack, che ha arruolato 1400 bambini, non selezionati per rischio atopico, per valutare l'esito ai fini delle sensibilizzazioni allergiche dell'introduzione precoce, a partire dal terzo mese di vita (*sic*), di sei alimenti tra i più allergizzanti (latte vaccino, uovo, riso, frumento, burro di arachidi, sesamo). I bambini, tutti allattati al seno, sono stati randomizzati per ricevere una metà i 6 alimenti in aggiunta al latte materno e l'altra metà per continuare con il solo latte materno fino ai sei mesi compiuti (come da Linee Guida per lo svezzamento in vigore in Inghilterra).

In conclusione, negli ultimi anni il capitolo delle allergie alimentari, in particolare per quel che riguarda gli interventi di prevenzione, è radicalmente cambiato. Le vecchie raccomandazioni che prevedevano uno svezzamento cauto e tardivo si sono dimostrate sbagliate senza possibilità di appello e non possono pertanto più essere mantenute e accettate.

A questo proposito mi piace riprendere le parole del nostro grande maestro, Franco Panizon, quando in un articolo che scrivemmo insieme su questo argomento¹⁸ volle concludere con questa affermazione: "...mamme e nonne, continuate a fare come avevate sempre fatto, che così andava bene". Semplicemente si tratta di svezzare mantenendo l'allattamento al seno, senza im-

pedire però al bambino di condividere la nostra tavola quando spontaneamente si dimostra interessato e pronto a farlo; presto quindi e con ogni alimento disponibile. Tutto questo lo troviamo raffigurato in una delle tante, inarrivabili, vignette del prof. Panizon, con la quale voglio concludere perché particolarmente bella e geniale in quanto riesce a riassumere con naturalezza tutto quello che sullo svezzamento dovremmo sapere, e saper consigliare, e che intitolerei appunto: "earlier is better".

Giorgio Longo

Bibliografia

1. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372(9):803-13.
2. Marchetti F. La rivoluzione copernicana possibile per il pediatra: la dieta non previene le allergie. *Medico e Bambino* 2009;28:347.
3. Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, Wells RS, Chilvers CE. A double-blind controlled cross-over trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1(8061):401-3.
4. Miceli Sopo S. Quanto conta l'allergia alimentare nella genesi della dermatite atopica? Alla ricerca di una risposta basata sulle evidenze e, magari, motivatamente oltre esse. *Medico e Bambino* 2004;23:631-9.
5. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Adverse Reactions to Foods Committee; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(1):10-20.
6. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1331-6.
7. 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(5):984-91.
8. Lack G, Penagos M. Early feeding practices and development of food allergies. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2011;68:169-83.
9. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):417-23.
10. Warner JO. Anaphylaxis; the latest allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(1):1-2.
11. von Hertzen LC, Savolainen J, Hannuksela M, et al. Scientific rationale for the Finnish Allergy Programme 2008-2018: emphasis on prevention and endorsing tolerance. *Allergy* 2009;64(5):678-701.
12. 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(1):99-110.
13. 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(1):183-91.
14. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet* 2013;382(9905):1656-64.
15. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):77-82.
16. Penttila IA. Milk-derived transforming growth factor-beta and the infant immune response. *J Pediatr* 2010;156(2 Suppl):S21-5.
17. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827-41.
18. Longo G, Panizon F. La dieta nei primi mesi e lo sviluppo dell'atopia. *Medico e Bambino* 2009;28:162-7.



Disegno di F. Panizon. Da Lucio Piermarini, "Io mi svezzo da solo".

Colpo di grazia alla dieta di eliminazione! Ne stiamo discutendo da molto tempo. Più di uno studio retrospettivo ce lo lasciava immaginare. Adesso ne abbiamo la certezza: la prolungata esclusione di un allergene dalla dieta del lattante aumenta significativamente il suo rischio di sviluppare una allergia alimentare specifica. Ce lo dice uno straordinario quanto irripetibile studio prospettico su seicentoquaranta lattanti inglesi considerati a rischio di allergia alle arachidi perché affetti da dermatite atopica grave (età media all'ingaggio nello studio 7 mesi) e randomizzati a ricevere da subito almeno 6 grammi/settimana di proteine di arachidi o a escluderle completamente dalla dieta per tutto il tempo dello studio (5 anni). Nel 15% dei casi era già presente una positività del prick test per arachidi inferiore a 4 mm (quelli con test cutaneo più fortemente positivo sono stati esclusi "per prudenza"). I numeri, come si dice, si commentano da soli: una allergia clinicamente espressa (*challenge* positivo con 5 grammi di arachidi) è nel complesso presente a 5 anni nel 17,2% dei lattanti sottoposti a dieta di esclusione e nel 3,2% dei lattanti lasciati liberi di assumere da subito e con continuità le proteine delle arachidi (Du Toit G, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13). Le differenze restano estremamente significative se si considerano separatamente i casi negativi al prick test all'inizio dello studio (13,7% vs 1,9%) e quelli in partenza positivi (35,3% vs 10,6%). Nel complesso l'offerta precoce e continua delle arachidi dai primi mesi di vita nel lattante inglese con grave dermatite atopica comporta una riduzione (dico una riduzione) dell'allergia alle arachidi stesse dell'86%. Lo studio ci dice anche che la pratica di offrire l'allergene nel lattante non aumenta il rischio di reazioni allergiche gravi, mentre inibisce l'aumento delle IgE specifiche e favorisce l'aumento delle IgG4, tipo di anticorpi cui viene attribuito classicamente un effetto tollerogenico. Gli Autori, così come l'editoriale che accompagna l'articolo (Gruchalla RS, Sampson HA. Preventing peanut allergy through early consumption-ready for prime time? *N Engl J Med* 2015;372:875-7), rimarcano l'importanza dello studio, in particolare per quel che riguarda la strategia specifica da adottare per la prevenzione dell'allergia alle arachidi. Allergia che, nei Pa-

si anglosassoni, da quando è stata messa in atto la prevenzione con la dieta di esclusione, è aumentata di 5 volte in 10 anni (Bunyavanich S, et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:753-5), diventando anche la causa più frequente di morte per anafilassi negli USA (Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002;346:1294-9). Quello che a noi sembra più rilevante però è il significato concettuale dello studio rispetto al catastrofico errore agito stolidamente negli ultimi venti anni: quello di prescrivere la dieta di esclusione proprio ai lattanti che più avevano bisogno di forzare la tolleranza assumendo l'alimento per bocca. Non ci sono più alibi per chi volesse continuare a sbagliare.

Circoncisione. Se non lo sapevate, sulla base delle evidenze che indicano che i soggetti circoncisi hanno un minor rischio di contrarre l'HIV e l'AIDS, nel 2012 l'*American Academy of Pediatrics* ha cambiato la sua politica in favore della circoncisione dei neonati (www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-1989). Ma il bilancio del rapporto costi/benefici viene oggi messo in crisi dalla dimostrazione, apparentemente bizzarra, che esiste una correlazione diretta tra circoncisione e sviluppo di autismo. Ce lo dice uno studio danese su una coorte di 340.000 nati tra il 1994 e il 2003 di cui 5000 (1,5%) sono stati diagnosticati come ASD (*Autistic Spectrum Disorders*) durante il follow up. Lo studio (da cui emerge tra l'altro l'interessante dato che solo lo 0,15% dei bambini di origine non musulmana nati in Danimarca viene circonciso ma che la percentuale dei circoncisi è relativamente bassa anche tra i musulmani, 10%) dimostra in concreto che il rischio di sviluppare autismo tra i circoncisi è di una volta e mezzo più grande. Nessuna correlazione con altre malattie croniche (come l'asma) è stata invece trovata così come vengono ragionevolmente esclusi possibili *bias* ambientali, visto che nessun aumento di autismo è stato trovato nelle sorelle dei bambini circoncisi (Frisch M, Simonsen J. Ritual circumcision and risk of autism spectrum disorder in 0- to 9-year-old boys: national cohort study in Denmark. *J R Soc Med* 2015 Jan 8. pii: 0141076814565942 [Epub ahead of print]). Si ipotizza che alla base di questa relazione ci sia proprio l'esperienza dolorosa data ai neo-

nato dalla circoncisione eseguita senza adeguata analgesia (del dolore ci si dimentica, dell'aver sofferto no...). Rimane il fatto che, si dica quel che si vuole, è probabile che, sulla pratica della circoncisione, sono destinate a pesare maggiormente la tradizione e la cultura che le evidenze scientifiche sulle sue possibili conseguenze.

Per quali polmoniti vengono ricoverati i bambini? Se lo sono domandato negli USA dove il ricovero per polmonite acquisita in comunità rappresenta una delle principali cause di ospedalizzazione del bambino (Lee GE, et al. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics* 2010;126:204-13). Lo studio (prospettico) ha coinvolto 2638 bambini (età inferiore a 18 anni) ricoverati con sintomatologia respiratoria e/o settica, di cui 2358 (89%) ha avuto conferma radiologica di polmonite in tre aree diverse degli USA (Nashville, Salt Lake City, Memphis). In tutti i casi sono state eseguite ricerche virologiche e microbiologiche estese su sangue, espettorato, liquidi biologici. Il quadro che si ricava dallo studio è che i bambini ricoverati per polmonite sono in genere piccoli (metà dei casi hanno meno di due anni), sono gravi (21% transitano dalla rianimazione), presentano nella metà dei casi un quadro di interstiziopatia (e "solo" nel 13% evidenza di versamento pleurico o empiema) con una mortalità inferiore all'1%. Nel complesso l'incidenza del ricovero per polmonite in età pediatrica nelle tre aree si attesta sul 15 per centomila ma sale al 60 per centomila se si considerano i bambini sotto i due anni. Almeno un agente patogeno è stato individuato nell'81% dei casi (ma quanto hanno speso?) ma solo nell'8% si trattava di un agente batterico. Il virus respiratorio sinciziale, l'adenovirus e il metapneumovirus fanno la parte del leone e il loro isolamento è significativamente più frequente nel bambino piccolo (rispettivamente 37%, 15% e 15% prima dei 5 anni rispetto all'8%, 3% e 8% nelle età successive). Come prevedibile, andamento contrario ha il *Mycoplasma pneumoniae* che raggiunge il 19% dei casi dopo i cinque anni. Lo pneumococco è stato individuato nel 3% dei casi ma gli Autori rimarcano i limiti di sensibilità dei metodi utilizzati. Una coinfezione virale e batterica era presente nel 7% dei casi e una coinfezione batterica (ad esempio pneumo-