

Trattamento della dermatite atopica nella popolazione pediatrica

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La **dermatite atopica** è una delle più comuni affezioni del bambino: la sua prevalenza va dal 10 al 20%.

Una recente pubblicazione sul *Pediatrics* di ottobre 2008 (Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122:812-24) riguarda lo STATO DELL'ARTE. La sua lettura offre considerazioni teoriche e pratiche di grande interesse, anche per chi sia già uso a trattare la dermatite atopica del bambino.

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica della cute, altamente pruriginosa.

Il bambino è colpito da questa affezione circa 10 volte più spesso dell'adulto: ha una prevalenza del 10-20% contro l'1-3% dell'adulto. Nel periodo compreso tra il 1997 e il 2004 i pazienti pediatrici con DA (dalla nascita a 18 anni) hanno richiesto 7,4 milioni di visite, solo negli Stati Uniti.

La malattia colpisce bambini nel primo anno di età nel 60% dei casi e nell'85% sul totale dei pazienti nei primi 5 anni.

EZIOLOGIA

Le manifestazioni cliniche della DA sono il risultato di una complessa interazione di:

- Fattori genetici
- Fattori immunologici
- Fattori metabolici
- Fattori infettivi
- Fattori neuroendocrini
- Fattori ambientali

I difetti della funzione della barriera epidermica e l'infiammazione della cute sono i due pilastri della DA.

La difettosa funzione della barriera epidermica si pensa sia dovuta a una scarsa funzione del gene del rivestimento corneificato, come la proteina aggregante i filamenti, la filaggrina, i ridotti livelli di ceramide, gli aumentati livelli di enzimi proteolitici endogeni e l'aumentata perdita di acqua trans-epidermica. La funzione di barriera può essere inoltre danneggiata dalla mancanza di alcuni inibitori delle proteasi endogene nella cute atopica, dalle proteasi esogene dello *Staphylococcus aureus* e degli acari della polvere di casa, e dall'uso di sapone e detergenti che possono aumentare il pH

locale e aumentare l'attività delle proteasi endogene, come l'enzima chimotriptico dello strato corneo. La diminuita funzione di barriera dell'epidermide, nei pazienti con DA, contribuisce facilmente all'assorbimento degli allergeni, attraverso la cute, e alla colonizzazione microbica.

L'infiammazione della cute atopica è mediata, almeno in parte, da una complessa espressione temporo-spaziale di citochine e chemochine (Nota 1).

Nota 1. Le citochine (o linfocine o monochine) sono delle proteine, rilasciate da una popolazione cellulare (per esempio linfociti T attivati) venuta a contatto con un antigene specifico, che agisce come mediatore intercellulare, analogamente a quanto avviene nella risposta immune. Esse mediano le risposte cellulari. Le chemochine sono un gruppo di citochine a basso peso molecolare (come l'interleuchina 8), identificate sulla base della loro capacità d'indurre chemiotassi dei leucociti nell'infiammazione. Anch'esse funzionano come regolatrici del sistema immune e possono giocare un ruolo nel sistema circolatorio e nel sistema nervoso.

In un bambino con DA il trauma meccanico, l'infezione o anche semplicemente il grattamento, stimolano la produzione locale di citochine infiammatorie primarie come l'interleuchina 1 (IL-1) e il tumor necrosis factor α (TNF- α). Queste citochine si legano ai recettori dell'endotelio vascolare, attivano i segnali cellulari, inducono la formazione delle molecole di adesione vascolare delle cellule endoteliali e portano alla fuoriuscita dai vasi delle cellule infiammatorie nella cute.

L'espressione delle citochine sembra essere diversa nella DA acuta e nella cronica.

La **DA acuta** si associa con la produzione di citochine T helper tipo 2 (Th2) come l'IL-4 e l'IL-13, che mediano il cambiamento immunologico (switching) verso la sintesi delle immunoglobuline E (IgE) e aumentano l'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali. Le lesioni della DA acuta contengono anche elevati livelli di IL-17, una citochina che induce la liberazione di mediatori proinfiammatori dai macrofagi e dai fibroblasti.

Al contrario, nella DA cronica le lesioni si associano all'IL-5, che interessa lo sviluppo e la sopravvivenza degli eosinofili, la produzione di citochine TH1-simili come la IL-12 e IL-18 e molte altre citochine associate al rimodellamento, come l'IL-12 e il fattore di trasformazione β 1 della crescita. Le ricerche in corso sul ruolo delle citochine e del complesso immunologico della DA possono fornire ulteriori insegnamenti sullo sviluppo e infine sul trattamento della malattia.

LA DIAGNOSI DI DERMATITE ATOPICA

La diagnosi si basa sulla presenza di una combinazione di (vedi Tabella 1):

- Aspetti clinici essenziali
- Aspetti clinici importanti
- Aspetti clinici associati

La diagnosi può presentare difficoltà per l'ampiezza della diagnosi differenziale. Quando il pediatra diagnostica DA egli deve assolutamente escludere la possibilità di altre patologie cutanee (vedi tabella 1).

Tabella 1. Considerazioni diagnostiche per la dermatite atopica del bambino

Aspetti essenziali (debbono essere sempre presenti)

prurito

dermatite eczematosa (acuta, subacuta e cronica)

morfologia tipica e aspetti specifici per l'età

anamnesi

Aspetti importanti (presenti nella maggior parte dei casi e utili come aiuto alla diagnosi)

- inizio nelle prime età della vita
- atopia: storia personale o familiare, reattività IgE
- xerosi (= secchezza della cute)

Aspetti associati (suggeriscono la diagnosi di DA ma sono troppo poco specifici per essere usati come criteri di definizione/riconoscimento per la ricerca e gli studi epidemiologici)

- risposte vascolari atipiche (pallore del volto, dermografismo bianco, risposta tardiva di pallore)
- cheratosi pilare/palme iperlineari/ittioli
- modificazioni oculari/periorbitali
- altri reperti regionali (modificazioni periorali, lesioni periauricolari)
- accentuazione perifollicolare/lichenificazione/lesioni da prurito

Condizioni da escludere

- dermatite da contatto
- dermatite seborroica
- scabbia
- psoriasi
- impetigine
- eruzioni da farmaci
- dermatite periorale
- ittiosi e disordini delle cheratinizzazione (sindrome di Netherton)
- linfoma cutaneo
- sindromi da deficienze immuni (sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome da iper-IgE)
- deficienza di zinco (acrodermatite enteropatica)

Varianti potenziali/caratteristiche associate alla DA

- ittiosi volgare
- cheratosi pilare
- eczema nummulare
- pitiriasi alba

Quando la diagnosi è stata fatta, è necessario fare delle frequenti rivalutazioni durante il decorso clinico per assicurare l'accuratezza della diagnosi, la prevenzione delle lesioni, come la superinfezione, per rinforzare il trattamento chiave con i genitori e con i pazienti e per valutare e aggiustare il trattamento in accordo con la risposta clinica e la tollerabilità.

Queste misure sono particolarmente importanti per i pazienti più piccoli.

SIGNIFICATO DEL TRATTAMENTO PRECOCE ED EFFICACE

È importante che i clinici riconoscano la DA come una minaccia diretta verso il fisico e il benessere sociale del bambino e come una malattia che colpisce la dinamica della famiglia.

Il prurito, uno dei sintomi più comuni della DA, spesso porta al circolo vizioso prurito/lesioni da grattamento, che può compromettere la barriera epidermica, con conseguente perdita di acqua, xerosi, colonizzazione microbica e infezione secondaria.

Le modificazioni fisiche della DA possono interessare il paziente in età pediatrica in vario modo, come mancanza di sonno, scarso rendimento scolastico, problemi comportamentali, bassa stima di se stesso, presa in giro da parte dei compagni, ridotta partecipazione agli sport e ad altre attività sociali, stress e ansietà. Anche le famiglie possono soffrire per gli effetti fisici, emozionali e funzionali della malattia.

Nei bambini con DA è aumentata la prevalenza di asma, di rinocongiuntivite allergica, di esofagite eosinofila e di gastroenterite. Spesso la DA è la prima affezione della triade atopica, che si estrinseca con la "marcia atopica" (asma e/o rinite allergica nelle età successive).

Il trattamento deve essere rivolto all'educazione dei pazienti e delle loro famiglie, per ridurre i segni e i sintomi della malattia, prevenendo e riducendo il grado di frequenza delle riacutizzazioni, modificando il decorso complessivo della malattia e rallentando la marcia atopica. E' indispensabile una strategia comprensibile di lunga durata, che preveda l'educazione, l'evitare le condizioni scatenanti, con una cura e un trattamento eccellente della cute (farmacologico e non farmacologico).

L'allergologo, il dermatologo e il pediatra debbono sviluppare una strategia di trattamento personalizzata e tagliata su misura a seconda dell'età e delle necessità del bambino, all'estensione e alla localizzazione della DA, alla presentazione e al decorso complessivo della malattia. E' necessario che il medico sia sensibile alle necessità e all'ansia dei genitori per la malattia e per gli effetti avversi reali o percepiti del trattamento a disposizione. Per questa ragione l'efficacia e i profili di sicurezza, le indicazioni, le controindicazioni e le limitazioni sono importanti considerazioni per valutare il trattamento farmacologico. Un trattamento efficace si basa anche sullo stretto monitoraggio delle modificazioni della malattia e sull'adeguamento del trattamento alla situazione clinica.

EDUCAZIONE COME INTERVENTO

L'educazione è fondamentale come intervento primario per creare aspettative realistiche, basate sulla conoscenza che la DA che è una malattia cronica complessa.

In primo luogo spetta al pediatra o ad altro medico di primo intervento assumersi la responsabilità dell'educazione del paziente e della sua famiglia nei confronti della DA.

EVITARE I FATTORI SCATENANTI (TRIGGER)

I fattori scatenanti sono diversi da un paziente all'altro: essi debbono sempre essere evitati quando questo sia possibile (Tabella 2).

Tabella 2. Potenziali fattori scatenanti la dermatite atopica

Contatto diretto

- articoli da toilette contenenti alcol, astringenti o profumi
- detergenti e saponi forti
- vestiti ruvidi (di lana o sintetici)

Infezioni, condizioni ambientali e psicologiche

- infezioni (specialmente da *Staphylococcus aureus*, virus e funghi)
- surriscaldamento/sudorazione
- stress psicologici

Alimenti

- allergeni alimentari, presenti nel latte vaccino, uova, noccioline, noci, soia, frumento, pesce, molluschi

Il ruolo degli aeroallergeni, come gli acari e la "forfora" di animali, è ancora poco chiaro.

Sebbene sia impossibile eliminare del tutto gli aeroallergeni, vanno prese delle misure per ridurre l'esposizione a questi fattori nei pazienti, nei quali si sospetti giochino un ruolo causale. Copri-materassi e copri-cuscini e giocattoli che non producano "forfora", possono essere efficaci, particolarmente nei bambini che insieme alla DA abbiano asma e/o rinite.

Anche gli allergeni alimentari possono servire come "trigger" per alcuni pazienti, ma i genitori debbono avere una estrema cautela nei confronti di restrizioni dietetiche che possono non solo risultare inutili, ma che possono portare a vere e proprie malnutrizioni.

Va sottolineato che evitando specifici fattori scatenanti si può non ottenere la scomparsa della DA; tuttavia evitare possibili conosciuti condizioni di rischio è a volte ragionevole.

ALLATTAMENTO AL SENO

Il ruolo svolto dall'allattamento al seno nella prevenzione della DA è ancora oggetto di discussione. Le ragioni di questa controversia risiedono in differenze metodologiche, da limiti nel disegno degli studi (cioè mancanza di controllo dei fattori confondenti, problemi nella formula studiata e insufficiente

aderenza ai protocolli prescritti per la dieta), dalla complessità immunologica del latte umano e dalle differenze genetiche fra i pazienti.

Nel gennaio 2008 l'Accademia Americana di Pediatria (*Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology*) ha pubblicato delle linee guida per l'allattamento al seno, che hanno preso il posto delle vecchie linee guida del 2000; Il nuovo Comitato conclude che mancano le prove a sostegno del ruolo principale, nella DA, delle restrizioni dietetiche materne durante la gravidanza e l'allattamento.

La Commissione riporta anche che per lattanti ad alto rischio di sviluppare dermatite atopica, l'allattamento esclusivo per almeno 4 mesi (in confronto alle formule a base di latte vaccino) riduce l'incidenza cumulativa di DA nei primi due anni di vita; l'allattamento esclusivo al di là di questa età non sembra portare ad ulteriori benefici nell'incidenza della DA.

I vantaggi dell'allattamento al seno per molte altre ragioni rimangono tutti validi per cui, indipendentemente dalla DA, il pediatra deve SEMPRE consigliare l'allattamento al seno.

MOMENTO D'INTRODUZIONE DEI CIBI SOLIDI

Non ci sono prove a sostegno di una ritardata introduzione di cibi solidi al di là del sesto mese di vita sulla DA e sulla sensibilizzazione atopica a 2 anni di età. I risultati sono meno chiari quando i solidi vengono introdotti oltre il quarto mese di vita e non ci sono prove per stabilire l'effetto protettivo di una ritardata introduzione di solidi nei confronti di tutte le conseguenze per i bambini con DA.

Nel gennaio 2008 l'Accademia Americana di Pediatria (*Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology*) stabilisce che non ci sono prove convincenti che ritardare l'introduzione di cibi solidi da 4 a 6 mesi di età abbia un significativo effetto protettivo sullo sviluppo delle malattie atopiche; questa considerazione riguarda anche il ritardo nell'introduzione di quei cibi che si pensa siano fortemente allergizzanti come il latte vaccino, il pesce, le uova e le noccioline.

Ulteriori studi sono necessari per documentare l'effetto a lungo termine degli interventi dietetici nella DA.

PROBIOTICI

Sono conflittuali fino a oggi le prove sull'utilità dei probiotici nel prevenire o modificare la DA. Alcuni studi riportano una riduzione del rischio di DA, mentre altri più recenti (Taylor ALK et al, *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184-91) dimostrano che la supplementazione precoce con probiotici non riduce il rischio di DA in lattanti ad alto rischio ma, al contrario, può risultare associata a un'aumentata sensibilizzazione.

ATTENZIONE ALLA CUTE

Un buon trattamento topico rappresenta un punto essenziale nella cura della DA. Sebbene esistano dati limitati a sostegno degli emollienti e degli idratanti nel diretto miglioramento della DA, questi prodotti sono largamente utilizzati (Tabella 3) perché migliorano la xerosi (cioè la secchezza della cute), associata alla DA. In generale gli unguenti contengono

alte concentrazioni di lipidi e sono generalmente più efficaci delle creme e delle lozioni, che sono a base di acqua e che, d'altra parte, possono lasciar secca la pelle dopo che siano evaporate. Sono anche utili i prodotti ricchi di ceramide. Recentemente nuovi prodotti barriera sono stati approvati dalla *Food and Drugs Administration*(FDA), come il "510 medical devices": essi contengono anche ingredienti che possono aiutare a ridurre il prurito, la sensazione di ustione e il dolore, associati alla DA. Sono in corso studi per valutare la loro efficacia nella DA.

Tabella 3. Differenti trattamenti per alcuni aspetti della dermatite atopica

Altro

antistaminici

efficacia molto limitata sul prurito; possibile effetto sedante che può favorire il sonno (diminuendo il grattamento notturno e la successiva escoriazione della cute)

Ci sono poche prove perché venga raccomandato un emolliente al posto di un altro. In generale i genitori dei pazienti usano idratanti incolori e inodori, da applicare almeno due volte al giorno, successivamente a un trattamento farmacologico topico con un farmaco attivo che dimostri un buon effetto sulla cute.

IL BAGNO

Il valore del bagno è ancora controverso. Il beneficio principale consiste nell'idratazione e nella pulizia della cute. Il bagno può anche migliorare la penetrazione di farmaci locali e può aiutare a migliorare una DA infettata. Il bambino viene posto a bagno per qualche minuto in acqua tiepida, una o due volte al giorno, rispettivamente per le forme lievi o gravi di DA. L'uso di idratanti ripulenti è da preferire, mentre sono da evitare saponi profumati o bagni di schiuma. Dopo il bagno la madre deve dolcemente asciugare il bambino (tamponamento), stando attenta a non strusciare fortemente sulla cute con l'asciugamano. Abbondanti quantità di emollienti debbono poi essere applicate per ottenere la massima ritenzione degli idratanti.

Nella seconda parte verranno esposti i farmaci (cortisonici e calcineurina inibitori) utili per il trattamento della dermatite atopica.