

L'allergia alle proteine del latte: le Linee Guida DRACMA

A cura del coordinatore della Commissione GRADE della SIAIP

Luigi Terracciano (coordinatore), Enrico Compalati*, Massimo Landi**,
Alberto Martelli***, Alessandro Fiocchi



Parole chiave: APLV, DRACMA, GRADE

Negli ultimi anni vi sono state nuove acquisizioni sulla diagnosi e terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV). Nuove tecniche diagnostiche si sono affiancate ad un uso più articolato di quelle classiche, e nuove formule sostitutive sono disponibili per l'uso clinico. Per questo la WAO ha individuato nel 2008 la necessità di produrre una nuova linea guida mondiale sull'APLV, coinvolgendo un panel multidisciplinare di esperti in rappresentanza della pediatria, della gastroenterologia, dell'allergologia, della pediatria del territorio, e dei pazienti. Il panel è stato affiancato da epidemiologi, statistici, biochimici, esperti in EBM nella fase di redazione e revisione delle linee guida.

La linea guida denominata DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy*) consiste in una sezione basata sulla revisione della letteratura esistente, ed in una serie di quesiti riguardanti la diagnosi e la terapia, sviluppati e redatti seguendo la metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) a cura del Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Health Sciences, Hamilton.

Sviluppato secondo questo approccio integrato il documento DRACMA è diretto al pediatra, all'allergologo, al gastroenterologo, al dermatologo, al farmacologo, al dietista, fornendo uno strumento rigoroso ed allo stesso tempo duttile nel rispetto delle condizioni operative, dell'esperienza del medico e dei valori e preferenze del paziente. Nell'articolo è riportato un estratto delle sezioni del DRACMA sviluppate con metodologia GRADE, cioè quella sulla diagnosi e sulla terapia.

La traduzione integrale in italiano delle DRACMA sarà disponibile nei prossimi mesi.

Perché nuove Linee Guida sull APLV: le origini di DRACMA

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) ha visto negli ultimi anni alcune nuove indicazioni sia per quanto concerne l'aspetto diagnostico, sia per le nuove possibilità terapeutiche.

Per la diagnosi basterà ricordare la diffusione dei

challenge, l'utilizzo degli atopy patch test con latte vaccino, la ricerca continua di valori di cut off per la diagnostica cutanea ed in vitro allo scopo di eseguire meno challenges, e le nuove metodiche di allergologia molecolare. La terapia si è invece giovata sia dell'ingresso in commercio di nuove tipologie di alimenti sostitutivi, quali l'alimento con proteine idrolizzate

Melloni Pediatria, Milano; * Clinica Pneumologica Università di Genova, Ospedale San Martino, Genova; ** Pediatria di libera scelta, ASSL di Torino; *** Azienda Ospedaliera G. Salvini, Ospedale Santa Corona. Divisione di Pediatria, Garbagnate Milanese (MI)

terrycom1957@gmail.com

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

di riso e le formule e gli alimenti di proseguimento a base di aminoacidi liberi, sia di nuove tecniche per modulare l'acquisizione della tolleranza attraverso la desensibilizzazione orale. Nonostante ciò, mentre sono state pubblicate numerose linee guida sulla prevenzione, le linee guida sulla diagnosi e la terapia sono poche e datate.

In Australia sono state emanate linee guida assai circostanziate e recenti ¹, ma le ultime promulgate in Europa ed in America risalgono ormai ad oltre un decennio ^{2,3}. In questo vuoto, si sono inserite iniziative di gruppi autorevoli che hanno proposto linee guida assai circostanziate, ma non suffragate dalle società scientifiche ⁴. Questo è stato il segnale della maturità dei tempi per una linea guida globale. L'iniziativa è stata presa dalla *World Allergy Organization (WAO)*, società sotto il cui ombrello sono comprese le 5 grandi Società regionali di allergologia (*American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American College of Allergy Asthma and Immunology, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, Sociedad Latino-Americana de Alergia y Immunologia*) ed un'ottantina di società nazionali. WAO in precedenza ha pubblicato simili linee guida, che hanno avuto l'endorsement delle società affiliate ⁵, e ciò ha garantito loro una penetrazione ottimale.

WAO ha individuato nel 2008 la necessità di intervenire nella gestione e diagnosi della APLV, e da lì è nata l'idea di produrre una linea guida. Il progetto, chiamato "*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*" (DRACMA), è stato portato avanti da un panel multidisciplinare di esperti internazionali rappresentanti della pediatria, della gastroenterologia, dell'allergologia, dell'EBM, ma anche pediatri del territorio e rappresentanti dei pazienti. Frutto del lavoro di questo gruppo è una serie di raccomandazioni che sono state pubblicate nel *WAO Journal* e in un supplemento di *Pediatric Allergy and Immunology* nella prima parte del 2010 ⁶.

Il panel degli autori del DRACMA così come dei revisori è composto da allergologi, pediatri (generalisti e allergologi), gastroenterologi, dermatologi, epidemiologi, metodologi, dietologi, statistici, biochimici e da componenti di organizzazioni dei pazienti allergici. L'elenco completo del Panel è riportato nella bibliografia, alla voce 6.

Il risultato delle DRACMA è pertanto scaturito dalle opinioni dell'intero panel di esperti che ha deciso di usare la metodologia GRADE per definire alcune questioni diagnostiche e terapeutiche ⁷⁻¹¹.

Come sono fatte le Linee Guida DRACMA

Le Linee Guida sono state concepite come una revisione della letteratura sulla APLV, nella quale sono state incastonate le raccomandazioni GRADE. Questo è il più importante elemento di originalità del progetto: il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) è un processo di produzione e graduazione di raccomandazioni cliniche i cui punti di forza sono l'elevato coinvolgimento dei clinici e la trasparenza del processo decisionale. Il GRADE dovrebbe essere concettualizzato come un sistema per la graduazione della qualità dell'evidenza ed anche come un approccio sistematico e trasparente al processo di sviluppo delle raccomandazioni per la clinica pratica comprendendo anche l'indicazione della forza di queste raccomandazioni ¹²⁻¹⁷. Abbiamo già trattato di GRADE in un precedente articolo al quale rimandiamo, insieme alla letteratura citata, per una spiegazione più dettagliata della metodologia che sottende la valutazione della forza delle raccomandazioni e dalla qualità delle evidenze in GRADE. In questi anni il metodo è stato impiegato per diverse applicazioni, incluse quelle nel campo dell'allergia ^{18,19}. Tra le organizzazioni che lo hanno adottato, quasi tutte sono di assoluto prestigio internazionale ²⁰ (Tab. I).

Tab. I. Organizzazioni che hanno adottato il metodo GRADE.

World Health Organization
Endocrine Society Clinical Guidelines - USA
American College of Chest Physicians Guidelines - USA
Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario - Canada
American Thoracic Society - USA
American College of Physicians - USA
The Cochrane Collaboration - International
European Society of Thoracic Surgeons - International
International Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - USA
Society of Critical Care Medicine (SCCM) - USA
National Institute for Clinical Excellence (NICE) - UK
Norwegian Knowledge Centre for the Health Services - Norway
The University of Pennsylvania Health System Center for Evidence Based Practice - USA
BMJ Clinical Evidence - UK
EBM Guidelines - Finland
International Polish Institute for EBM - Poland
European Respiratory Society (ERS) - Europe
National Board of Health and Welfare - Sweden
The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canada
Infectious Diseases Society of America - USA

Sviluppato secondo questo approccio, DRACMA è diretto all'allergologo, al pediatra, al gastroenterologo, al dermatologo, al farmacologo, al dietista. Contiene 19 capitoli e 4 appendici (Tab. II).

Di seguito vi offriamo un estratto della parte che riguarda la diagnosi e la terapia e cioè le principali sezioni sviluppate con il metodo GRADE.

L'APLV: diagnosi

La diagnosi di CMA inizia con sospetto e si conclude con un test da carico, effettuato sotto il controllo di uno specialista. Dati i limiti di affidabilità e le difficoltà della dieta di esclusione - reintroduzione e dei diari dietetici e sintomatologici, gli strumenti da usare sono i test di sensibilizzazione (skin prick test e valutazione delle IgE specifiche per il latte) e i test di provocazione. DRACMA ha individuato dei quesiti clinici che sono stati oggetto di valutazione con metodo GRADE. Cinque domande pertinenti sono state individuate dal panel, e per la loro valutazione sono stati esaminati 3.877 articoli¹⁹.

Le domande considerate rilevanti dal panel sono state le seguenti:

Domanda 1. Possiamo – dobbiamo utilizzare gli skin prick tests per la diagnosi dell'APLV IgE-mediata nei pazienti con sospetta APLV?

Domanda 2. Possiamo – dobbiamo utilizzare la determinazione in vitro delle IgE per la diagnosi dell'APLV IgE-mediata nei pazienti con sospetta APLV?

Domanda 3. Possiamo – dobbiamo utilizzare la determinazione in vitro delle IgE per la diagnosi dell'APLV IgE-mediata nei pazienti con sospetta APLV ed un risultato positivo di uno SPT per il latte?

Domanda 4. Possiamo – dobbiamo utilizzare la determinazione in vitro delle IgE per la diagnosi dell'APLV IgE-mediata nei pazienti con sospetta APLV ed un risultato negativo di uno SPT per il latte?

Domanda 5. Possiamo – dobbiamo utilizzare un microarray o la component-resolved diagnosis per la diagnosi dell'APLV IgE-mediata nei pazienti con sospetta APLV?

Si tratta di domande quotidiane, come si vede. Le raccomandazioni globali che ne sono scaturite sono le seguenti.

Domanda 1.

Raccomandazione 1.1.

In ambienti dove il test da carico è considerato un requisito irrinunciabile per fare una diagnosi di APLV IgE-mediata, si consiglia di utilizzare l'OFC come uni-

Tab. II. Composizione delle Linee Guida DRACMA.

1. Introduzione e definizioni
2. DRACMA: metodologia
3. Epidemiologia dell'APLV
4. Gli allergeni del latte vaccino
5. I meccanismi immunologici dell'APLV
6. La storia e sintomi clinici dell'APLV
7. La diagnosi di APLV secondo le precedenti Linee Guida
8. La dieta di eliminazione nell'iter diagnostico dell'APLV
9. Raccomandazioni GRADE per la diagnosi dell'APLV
10. Il test da carico orale nella diagnosi dell'APLV
11. La storia naturale dell'APLV
12. Il trattamento dell'APLV secondo le precedenti Linee Guida
13. Quando possono essere eliminate le proteine del latte dalla dieta senza sostituire il latte di mucca?
14. Raccomandazioni GRADE per la scelta della formula di sostituzione
15. Latti di altre specie come sostituti del latte di mucca
16. Aspetti nutrizionali nel trattamento dell'APLV
17. Scelta della formula appropriata in diverse presentazioni cliniche
18. Raccomandazioni GRADE per l'immunoterapia dell'APLV
19. Bisogni insoddisfatti. Raccomandazioni per la ricerca

Appendice 1: Algoritmi di ricerca della letteratura sulla APLV

Appendice 2: Profili di evidenza: la diagnosi di APLV

Appendice 3: Profili di evidenza: il trattamento dell'APLV

Appendice 4: Profili di evidenza: l'OIT per il trattamento della APLV

co test, senza eseguire un prick test come test di triage o di conferma diagnostica (raccomandazione forte – evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato all'evitare il consumo di risorse ed al rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente come non allergici utilizzando solo un prick test. Essa assegna un valore minore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, gestibili da personale esperto quando il test da carico viene eseguito. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore ad evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati da un prick test come allergici al latte vaccino.

Nota

Si tratta di una raccomandazione che si applica in ambito di pratica clinica: in contesti di ricerca ci possono essere motivi validi per eseguire prick test, anche se viene eseguito un challenge con latte vaccino.

Raccomandazione 1.2.

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito irrinunciabile per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con alta probabilità pre-test di APLV si consiglia di utilizzare un prick test, con un valore di cut-off di ≥ 3 mm, come test di triage per evitare l'OFC in caso di prick test positivo (raccomandazione debole – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato a ridurre il carico di lavoro, il consumo di risorse e le altamente probabili reazioni anafilattiche durante l'OFC (evita ~ il 50-70% dei tests da carico). Essa assegna un valore più basso al trattamento non necessario di circa uno su 20 pazienti erroneamente classificati come allergici al latte vaccino (5-6% di falsi positivi al test cutaneo).

Nota

Un'elevata probabilità pre-test di CMA (~ 80%) può essere stimata sulla base della storia e rappresenterebbe, per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato.

Raccomandazione 1.3.

In ambienti dove il test da carico non è considerato un

requisito irrinunciabile per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con media probabilità pre-test di APLV si consiglia di utilizzare un OFC come unico test, senza eseguire un prick test né per screening né per diagnosi (raccomandazione forte – evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore elevato da una parte all'evitare il consumo di risorse, dall'altra all'evitare il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente come non allergici mediante un prick test da solo. Essa assegna un valore più basso alle reazioni anafilattiche che possono avvenire durante l'OFC in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore all'evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati come allergici da un prick test positivo da solo.

Nota

In pratica, una probabilità pre-test di APLV media (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi; il pannello ritiene che questa situazione sia la più comune.

Raccomandazione 1.4.

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito irrinunciabile per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con bassa probabilità pre-test di CMA si consiglia di utilizzare un prick test con un valore di cut-off di ≥ 3 mm come test di triage per evitare l'OFC nei pazienti nei quali il risultato sia negativo (raccomandazione debole – evidenza di bassa qualità).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare oneri ed utilizzo delle risorse con un OFC (~ 70% degli OFC viene evitato). Essa pone un valore inferiore ad evitare una reazione allergica (in ogni caso probabilmente lieve) in circa 1 su 25-50 pazienti erroneamente classificati come non allergici al latte, che in realtà lo sarebbero (2-4% di falsi negativi).

Nota

Una bassa probabilità pre-test di APLV (~ 10%) può essere stimata sulla base della storia e comprendereb-

be, ad esempio, i pazienti con sintomi gastrointestinali inspiegabili (es. quelli con reflusso gastroesofageo).

Domanda 2.

Raccomandazione 2.1.

In ambienti dove il test da carico è considerato un requisito irrinunciabile per fare una diagnosi di APLV IgE-mediata, si consiglia di utilizzare l'OFC come unico test, senza eseguire un dosaggio di IgE specifiche come test di triage o di conferma diagnostica (raccomandazione forte – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato da una parte all'evitare il consumo di risorse, dall'altra all'evitare il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente come non allergici solo in base al dosaggio di IgE specifiche. Essa assegna un valore minore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, gestibili da personale esperto quando il test da carico viene eseguito. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore ad evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati allergici al latte vaccino mediante un solo dosaggio positivo di IgE specifiche.

Nota

Si tratta di una raccomandazione che si applica in ambienti di pratica clinica. In contesti di ricerca ci possono essere motivi validi per dosare le IgE specifiche anche se viene eseguito un challenge con latte vaccino.

Raccomandazione 2.2.

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito irrinunciabile per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con alta probabilità pre-test di APLV si consiglia di utilizzare un dosaggio di IgE specifiche, con un valore di cut-off di 0,7 UI/L come test di triage per evitare l'OFC in caso di test positivo (raccomandazione debole – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato all'evitare gli oneri, il consumo di risorse e le altamente probabilmente reazioni anafilattiche durante l'OFC (che potrebbe essere evitato in

~ il 50% dei pazienti che dimostrano un dosaggio di IgE specifiche positivo). Essa assegna un valore più basso al trattamento non necessario di circa uno su 20 pazienti erroneamente classificati come allergici al latte vaccino (5% di falsi positivi al test).

Nota

Un'alta probabilità pre-test di CMA (~ 80%) può essere stimata sulla base della storia e rappresenterebbe, per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato.

Raccomandazione 2.3.

Se il test da carico non è considerato un requisito irrinunciabile per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con media probabilità pre-test di APLV si consiglia di utilizzare un OFC come unico test, senza misurare le IgE specifiche né per screening né per diagnosi (raccomandazione condizionale – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore elevato da una parte all'evitare il consumo di risorse, dall'altra all'evitare il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero classificati erroneamente come non allergici in base al solo dosaggio delle IgE specifiche. Essa assegna un valore più basso alle reazioni anafilattiche che possono avvenire durante l'OFC in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura. Questa raccomandazione assegna anche un alto valore ad evitare eventuali trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero erroneamente classificati come allergici in base ad un dosaggio di IgE specifiche positivo.

Nota

In pratica, una probabilità pre-test di APLV media (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi; il pannello ritiene che questa situazione sia la più comune. Se si utilizzano valori di cut-off più alti (ad esempio 2,5 UI/L) si potrebbero evitare un numero maggiore di diete inutili, ma le prove a disposizione sono troppo deboli per sostenere qualsiasi raccomandazione in tal senso.

Raccomandazione 2.4.

In ambienti dove il test da carico non è considerato un requisito irrinunciabile per far diagnosi di APLV IgE-mediata, in pazienti con bassa probabilità pre-test

di CMA si consiglia di utilizzare un dosaggio di IgE specifiche con un valore di cut-off di 0,35 UI/L come test di triage per evitare l'OFC qualora il risultato sia negativo (raccomandazione debole – evidenza di bassa qualità).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare oneri ed utilizzo delle risorse indotti da un OFC (~ 50-70% degli OFC viene evitato). Essa assegna un valore inferiore ad evitare una reazione allergica (in ogni caso probabilmente lieve) in circa 1 su 20-50 pazienti erroneamente classificati come non allergici al latte, che in realtà lo sarebbero (2-5% di falsi negativi).

Nota

Una bassa probabilità pre-test di APLV (~ 10%) può essere stimata sulla base della storia e comprenderebbe, ad esempio, i pazienti con sintomi gastrointestinali inspiegabili (es. quelli con reflusso gastroesofageo).

Domanda 3.

Raccomandazione 3.1.

In pazienti con una bassa probabilità iniziale di APLV IgE-mediata ed un risultato positivo di skin prick test (≥ 3 mm), si consiglia di utilizzare l'OFC piuttosto che eseguire un dosaggio di IgE specifiche con cut-off $\geq 0,35$ IU/L (raccomandazione condizionale – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare trattamenti non necessari in pazienti che sarebbero classificati erroneamente mediante il dosaggio di IgE specifiche da solo. Essa assegna un valore minore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, gestibili da personale esperto quando il test da carico viene eseguito.

Raccomandazione 3.2.

In pazienti con una probabilità iniziale di APLV IgE-mediata media o alta ed un risultato positivo di skin prick test (≥ 3 mm), si consiglia di eseguire un dosaggio di IgE specifiche con cut-off $\geq 0,35$ IU/L evitando di fare un OFC qualora il risultato di questo dosaggio sia positivo (raccomandazione condizionale – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente elevato ad evitare l'uso di risorse e l'onere di un OFC (~ 20% dei challenges sarebbero evitati in pazienti con probabilità iniziale di APLV media, e ~ 40% in quelli con alta probabilità iniziale). Essa assegna un valore minore al trattamento non necessario di una piccola porzione di pazienti che sarebbero erroneamente classificati come affetti da APLV (3% di falsi negativi nei pazienti con media probabilità iniziale e 1% in quelli con alta probabilità iniziale).

Nota

Da notare che una media probabilità pre-test di CMA (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi di presentazione, e rappresenta la maggioranza delle situazioni cliniche; un'alta probabilità (~ 80%) può essere stimata sulla base della storia (per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato).

Domanda 4.

Raccomandazione 4.1.

In pazienti con una bassa probabilità iniziale di APLV IgE-mediata ed un risultato negativo dello skin prick test, raccomandiamo una misurazione delle IgE specifiche come test di triage per evitare il challenge in pazienti in cui il risultato delle IgE specifiche per il latte risultasse negativo (raccomandazione forte – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto ad evitare il peso e l'impiego di risorse di un test da carico orale (si evitano circa il 60% dei tests). Assegna un valore minore all'evitare una reazione allergica (probabilmente lieve) in circa 1:50 pazienti misclassificati come non allergici da un risultato falsamente negativo del test.

Nota

Una bassa probabilità pre-test di APLV (~ 10%) può essere stimata sulla base della storia e comprenderebbe, ad esempio, i pazienti con sintomi gastrointestinali inspiegabili (es. quelli con reflusso gastroesofageo).

Raccomandazione 4.2.

In pazienti con una probabilità iniziale media di APLV IgE-mediata ed un risultato negativo allo skin prick

test, raccomandiamo un challenge piuttosto che la misurazione delle IgE specifiche (raccomandazione condizionale – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto ad evitare l'uso di risorse ed il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in pazienti che sarebbero erroneamente classificati come non affetti da APLV dal test cutaneo e dal dosaggio delle IgE specifiche. Assegna un valore più basso alle reazioni anafilattiche che possono avvenire durante l'OFC in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura.

Nota

Una probabilità media pre-test di CMA (~ 40%) può essere stimata sulla base della storia e dei sintomi di presentazione, e rappresenta la maggioranza delle situazioni cliniche.

Raccomandazione 4.3.

In pazienti con un'alta probabilità iniziale di APLV IgE-mediata ed un risultato negativo di skin prick test, raccomandiamo un challenge orale piuttosto che la misurazione delle IgE specifiche (raccomandazione forte – evidenza di qualità bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto ad evitare il consumo di risorse ed il rischio di reazioni anafilattiche a domicilio in una grande proporzione di pazienti che sarebbero erroneamente classificati come non affetti da APLV dallo skin prick test e dal dosaggio delle IgE specifiche per il latte. Assegna un valore inferiore alle reazioni anafilattiche in ambiente controllato, che possono essere gestite da personale esperto durante la procedura.

Nota

Un'alta probabilità pre-test di CMA (~ 80%) può essere stimata sulla base della storia e rappresenterebbe, per esempio, pazienti che hanno avuto una reazione anafilattica in passato.

Domanda 5.

Raccomandazione 5.1.

Suggeriamo di eseguire dosaggi allergenici mediante

microarrays esclusivamente nel contesto di studi ben disegnati e ben eseguiti, volti a valutare la accuratezza dei kits commercialmente disponibili rispetto al test da carico orale col latte in pazienti con sospetta APLV.

Raccomandazione 5.2.

Suggeriamo di eseguire ulteriori studi ben disegnati ed eseguiti per valutare la component-resolved diagnosis rispetto al test da carico orale col latte in pazienti con sospetta APLV.

Conclusioni sui problemi della diagnosi

Come si può notare, la linea guida è adattabile alle situazioni in cui il test da carico in doppio cieco non viene eseguito regolarmente. In Italia il test da carico in doppio cieco viene eseguito in pochi centri ²¹, negli USA esso non è fattibile nella maggioranza degli Stati dell'Unione e in molti altri paesi nel mondo esso non viene eseguito.

Se il challenge è a disposizione, questo è il test principe. Se il challenge è ritenuto irrinunciabile per la diagnosi, si consiglia di eseguirlo come unico test: il prick ed il dosaggio delle IgE specifiche non rendono il processo diagnostico più preciso. Se il test non può essere eseguito DRACMA dice quando è necessario rivolgersi ad un centro diagnostico (magari lontano, magari oberato) e quando bastano tests di sensibilizzazione per fare la diagnosi indicando il rischio di diagnosi sbagliata per la mancanza del test da carico, e viene proposto un range di accettabilità di questo rischio in determinati casi.

Inoltre viene indicato il contesto in cui utilizzare o non utilizzare la combinazione dello skin prick test e del dosaggio delle IgE specifiche per confermare o escludere la diagnosi di APLV IgE mediata.

L'APLV: le formule sostitutive

Le Linee Guida correnti definiscono un latte in formula terapeutico solo se ben tollerato da almeno il 90% dei bambini ²².

Questi criteri sono soddisfatti da alcuni latti altamente idrolizzati sia di siero proteine che di caseina del latte di mucca, di soia, di riso e formule a basi di aminoacidi.

Dal punto di vista terapeutico abbiamo a disposizione i seguenti lattini in formula:

- a. aminoacidi (AAF);
- b. proteine del latte di mucca altamente idrolizzate (eHF);
- c. soia (SF);
- d. proteine di riso altamente idrolizzate (RHF);
- e. proteine della soia altamente idrolizzate (SHE);
- f. lattini di altri mammiferi.

Nella sezione GRADE dopo valutazione della letteratura a disposizione si sono presi in considerazione i primi 4 items in quanto per le proteine idrolizzate della soia e i lattini di mammiferi la letteratura è carente di informazioni.

Pertanto dopo la valutazione di 1579 studi randomizzati e di 2954 studi osservazionali il panel di esperti ha dovuto dare una risposta ai quesiti riassunti nella domanda seguente:

- le formule a base di aminoacidi, di proteine di latte vaccino altamente idrolizzate, di soia, di idrolisato di riso possono essere usate nei bambini affetti da allergia IgE mediata alle proteine di latte vaccino?

Sono state emesse delle raccomandazioni specifiche per i differenti quesiti compresi nella domanda, e le riportiamo di seguito.

Raccomandazione 7.1.

In bambini con alto rischio di reazione anafilattica (pregressa storia di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule a base di aminoacidi (a meno che non stiano già utilizzando formule altamente idrolizzate) (raccomandazione condizionale – evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al rischio di una reazione anafilattica ed un valore relativamente basso al costo delle formule a base di aminoacidi.

Nota

In ambienti controllati si può considerare appropriato un pasto di prova con formula altamente idrolizzata.

Raccomandazione 7.2.

In bambini con basso rischio di reazione anafilattica (non storia precedente di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate (raccomandazione condizionale – qualità dell'evidenza molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al costo delle formule a base di aminoacidi in situazioni dove il costo è elevato.

In situazioni in cui il costo degli aminoacidi è basso, entrambi possono essere usati.

Commento del Panel

Si sottolinea inoltre che ogni nuova formula di idrolisati debba essere testata in studi clinici prima di essere usata. Se si introduce una nuova formula si deve accuratamente monitorare l'evenienza di una qualsiasi forma di reazione dopo la prima somministrazione.

Raccomandazione 7.3.

In bambini con allergia IgE mediata alle proteine del latte si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate piuttosto che formule di soia (raccomandazione condizionale – qualità dell'evidenza molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto all'evitare reazioni avverse alle proteine della soia ed un valore relativamente basso all'accettazione ed al costo dell'idrolisato. In situazioni in cui questo non sia un problema la scelta può essere ragionevolmente equivalente.

Commento

La soia non dovrebbe essere usata prima dei sei mesi per rischi nutrizionali.

Raccomandazione 7.4.

In bambini con allergia IgE mediata alle proteine del latte si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate piuttosto che formule altamente idrolizzate di riso (raccomandazione condizionale/qualità dell'evidenza molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto alla ampia disponibilità nel mondo degli idrolisati estensivi in confronto all'idrolisato di riso.

Raccomandazione 5

Si suggerisce che si eseguano trials randomizzati, correttamente progettati ed eseguiti per comparare la soia e gli idrolisati di riso nei pazienti affetti da APLV.

Commenti

Vi è una modesta evidenza che l'uso di idrolisati estensivi sia vantaggioso rispetto alla soia, ma queste osservazioni devono essere confermate da ulteriori ricerche.

In conclusione si può ipotizzare un latte per ogni fenotipo di APLV?

Dalla domanda su quale latte possa essere scelto come sostituto abbiamo visto che emergono 5 raccomandazioni di cui 2 possono essere applicate a fenotipi diversi.

Fenotipo A: alto rischio di reazione anafilattica (pregressa storia di anafilassi e non ancora fatto uso di eHF) si consiglia uso di formula a base di aminoacidi.

Fenotipo B: basso rischio di reazione anafilattica (non storia di anafilassi o già in terapia con eHF). Si suggerisce l'uso di eHF.

Si tratta di una evidente semplificazione, una sorta di regola grezza ma solida se non si ha il tempo di percorrere finemente le raccomandazioni, cosa che comunque consigliamo caldamente, per poter adattare le scelte terapeutiche alle singole specifiche situazioni del paziente, del contesto economico e sociale e del mercato.

Conclusione

In questo articolo abbiamo cercato di condensare i punti principali delle Linee Guida DRACMA, e più precisamente quelli che sono stati oggetto di valutazione con metodo GRADE. Rimandiamo alle Linee Guida in estenso, disponibili gratuitamente nel sito del WAO *Journal*, per tutti gli argomenti che abbiamo riportato nell'indice e per motivi di spazio non sono stati trattati.

Concludiamo con l'annuncio che la traduzione integrale in italiano delle Linee Guida DRACMA sarà disponibile nei prossimi mesi, per una consultazione diretta a disposizione di tutti i pediatri italiani.

Bibliografia

- 1 Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. *Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion*. Med J Aust 2008;188:109-12.
- 2 Høst A. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition*. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
- 3 American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Hypoallergenic Infant Formulae*. Pediatrics 2000;106:346-9.
- 4 Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants*. Arch Dis Child. 2007;92:902-8.
- 5 Canonica GW, Baena Cagnani C, Bousquet J, et al. *Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce*. Allergy 2007;62:317-24.
- 6 Fiocchi A, Schunemann H, Bahna SL, et al. *Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy. The WAO DRACMA Guideline*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(Suppl 21):1-125.
- 7 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. *Incorporating considerations of resources use into grading recommendations*. BMJ 2008;336:1170-3.
- 8 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies*. BMJ 2008;336:1106-10.
- 9 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2008;336:924-6.
- 10 Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions*. Allergy 2009;64:669-77.
- 11 Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies*. Allergy 2009;64:1109-16.
- 12 Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. *Use of*

- GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive.* BMJ 2008;337:a744.
- ¹³ Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. *Incorporating considerations of resources use into grading recommendations.* BMJ 2008;336:1170-3.
- ¹⁴ Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies.* BMJ 2008;336:1106-10.
- ¹⁵ Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. *Going from evidence to recommendations.* BMJ 2008;336:1049-51.
- ¹⁶ Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. *What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?* BMJ 2008;336:995-8.
- ¹⁷ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.* BMJ 2008;336:924-6.
- ¹⁸ Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions.* Allergy 2009;64:669-77.
- ¹⁹ Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies.* Allergy 2009;64:1109-16.
- ²⁰ www.GradeWorking-group.org
- ²¹ Martelli A, Bouygue GR, Fiocchi A, et al. *Oral food challenges in children in Italy.* Allergy 2005;60:907-11.
- ²² Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity.* Pediatr Allergy Immunol 2004;15:103-11.