

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione
Fabio Cardinale, Giovanni Cerimoniale,
Silvia Di Michele, Marina Macchiaiolo,
Daniele Radzik, Luigi Terracciano

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Editore
Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Luciana Indinnimeo

Past President
Francesco Paravati

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Iride Dello Iacono

Consiglieri
Fabio Cardinale, Stefano Miceli Sopo,
Giuseppe Pingitore, Daniele Radzik

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

www.riap.it

01

febbraio 2010 • anno XXIV



EDITORIALI

1-2

ASMA

Ma c'è l'asma in Africa?

Diletta Valentini, Alberto E. Tozzi, Renato Cutrera

5



ALLERGIE

Diagnosi differenziale delle congiuntiviti allergiche

a cura della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP

Neri Pucci, Giuseppe Pingitore, Sergio Arrigoni, Gabriele Di Lorenzo, Gian Luigi Marseglia, Giovanni Simeone, Anna Zicari

11



IMMUNOLOGIA

Cellule T_H 17 nella patologia umana: buone o cattive?

Ruolo della nuova linea cellulare nelle patologie infiammatorie croniche e autoimmuni dell'uomo

Clementina Canessa, Alberto Vierucci, Chiara Azzari

19



VACCINI

I correlati immunologici di protezione indotti dalle vaccinazioni

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Gofi degli Atti, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Franco Giovanetti, Milena Lo Giudice

27



STRUMENTI

L'Italian Pediatric Allergy Network: un'opportunità di ricerca per i clinici

32



Evidence-Based Medicine: come raccogliere e graduare l'evidenza

Luigi Terracciano, Holger Schünemann, Jan Brozek

34

NEWS



3

Da questo numero ogni articolo presenterà una o più etichette relative alle caratteristiche di stile e di contenuto del contributo realizzato.



- Revisione sistematica



- Autore/i di età inferiore a 40 anni



- Autori stranieri o argomenti internazionali



- Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



- Materiale iconografico



- Caso clinico



- Commissione SIAIP



- Critical Appraised Topic



- Contributo originale

INFOGRAPHICS

44

RIAP ONLINE

45

L'approccio interdisciplinare dell'immunoallergologia



Gli studi sulle malattie allergiche e lo sviluppo dell'immunologia si sono inestricabilmente mescolati sin da quando Noon, per la prima volta, tentò, nel 1911, di immunizzare pazienti affetti da febbre da fieno con estratti di polline dell'erba. Prausnitz e Kustner in seguito descrissero la trasmissione passiva di una reazione di tipo immediato da una persona sensibilizzata ad una non sensibilizzata attraverso il siero. Il norvegese Arent de Besche, ripeté questo esperimento con il siero prelevato da pazienti affetti da varie allergie, e attribuì il fenomeno a "corpi anafilattici".

Da questi dati preliminari si è sviluppata fino ad oggi una impressionante massa di informazioni riguardanti la patogenesi delle malattie allergiche, la comprensione di molti meccanismi immunopatologici, nonché nuovi percorsi diagnostici e terapeutici.

Conoscendo le influenze genetiche ed ambientali che portano alla comparsa delle malattie allergiche, in futuro sarà possibile trovare strumenti capaci di prevenire la sensibilizzazione allergica.

Attualmente viviamo in un'era di medicina specialistica e, in medicina accademica, in un'era di superspecializzazione. Gli specialisti sono oggi quelli più impegnati nella frontiera della ricerca di base e della ricerca clinica e tendono a comunicare prevalentemente con gli specialisti della loro stessa materia. Anche i giornali di medicina generale pubblicano spesso articoli su argomenti specialistici con l'intento di espandere la conoscenza di base degli specialisti di primo livello.

Le istituzioni di finanziamento della ricerca sono soprattutto orientate a finanziare ricerche di tipo specialistico, mentre i finanziamenti interdisciplinari rappresentano ancora oggi qualcosa di difficile da concettualizzare e da promuovere. Una conseguenza importante di tutto questo è che dalla sommità di questa conoscenza super-specialistica si tende a perdere di vista o ad ignorare quegli elementi eziologici e/o patogenetici che molte affezioni possono avere in comune. La focalizzazione sugli organo-sistemi, in particolare nel campo dell'autoimmunità, rallenta la progressiva applicazione delle conoscenze di base e persino dei principi di farmacoeconomia tra le varie specialità. Ancora oggi si tende a parlare di integrazione tra le specialità, mentre in realtà si portano avanti disegni orientati ad interessi di singole parti.

A scopo esemplificativo cito il ruolo che la vitamina D sta assumendo rispetto a numerose affezioni autoimmunitarie, in quanto potrebbe avere importanza nel giustificare la variabilità geografica della prevalenza di molte affezioni autoimmuni; tuttavia non esiste una teoria unificante per la patogenesi immunomediata e non è stato valutato a fondo dalle varie specializzazioni il potenziale effetto terapeutico della vitamina D.

È mia convinzione che da sforzi di autentica ricerca integrata interdisciplinare potrebbero scaturire importanti risultati per molte singole specializzazioni.

Per tornare con i piedi per terra, è sempre più necessario aprire vie di comunicazione tra le varie esperienze e competenze di immunoallergologia che non solo appartengono agli immunoallergologi, ma anche ad altre specializzazioni, nell'ambito della medicina universitaria, ospedaliera e dell'attività del pediatra di famiglia. Ciò dovrebbe portare ad una visione più integrata per una ricerca più efficace ed efficiente.

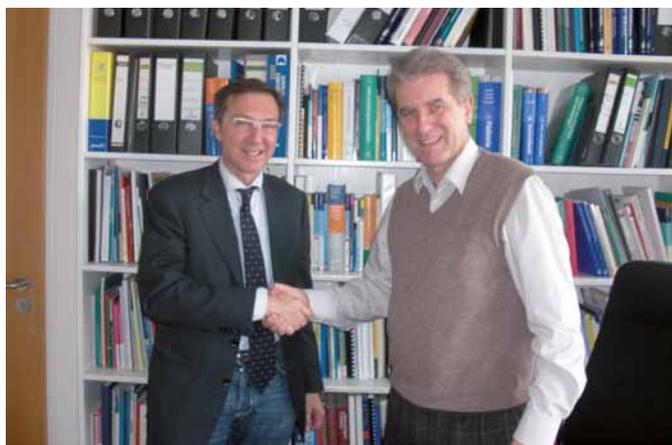
La Rivista, organo ufficiale della nostra Società, è un valido strumento per realizzare questo obiettivo, essendo già da tempo un efficace sistema di divulgazione, di innovazione e di formazione.

Luciana Indinnimeo

RIAP for PAI for RIAP

Certo che dirigere una rivista come la RIAP è una bella avventura. Non so quanto siamo riusciti a mantenere alto l'interesse dei lettori e quanto abbiamo incontrato il vostro favore e le vostre aspettative in questi due anni. Da parte mia non sono mai soddisfatto. Alcune cose sono andate abbastanza bene e mi sono sembrate riuscite, altre meno. Abbiamo dato voce alle famiglie e ai giovani e abbiamo costruito una pagina web per la RIAP. Ora bisogna fare qualcos'altro. Cominciamo con il ristrutturare la grafica: la rendiamo un po' più sobria. Poi cerchiamo di bilanciare i contenuti. Ho pensato che la RIAP dovrebbe soddisfare un po' tutti gli interessi e quindi è necessario che in ogni numero siano presenti contributi su argomenti diversi. Da questo numero perciò i contenitori degli articoli sono per argomento e non più per tipologia di articolo. Aggiungiamo anche un abstract e le parole chiave per ciascun articolo. Proviamo a darvi anche un po' più di news, che ci permettono sempre di tenere d'occhio quello che fanno gli altri. Ma mi è rimasto un pallino sul quale mi sono scervellato a lungo. Vorrei che la RIAP avesse qualcosa di internazionale, che ci fosse la possibilità di usarla come strumento di comunicazione per allergologi e immunologi del bambino di altri paesi. Per questo un po' sono andato a caccia di autori stranieri che spero vedrete presto sulle pagine della rivista. Ma devo aver pensato molto forte, oppure la fortuna mi assiste, perché in uno scambio di email con Ulrich Wahn e Paolo Matricardi, rispettivamente *Editor in Chief* e *Managing Editor* di *Pediatric Allergy and Immunology* (PAI), mi è arrivata una proposta entusiasmante. La RIAP diventa partner di PAI allo scopo di scambiare informazioni, materiale pubblicabile ed altre iniziative. Gli obiettivi di questa operazione sono di rendere PAI un punto di incontro delle società scientifiche nazionali di allergologia e immunologia pediatrica presenti in Europa. La Germania, l'Italia e la Spagna sono le prime partner di questa nuova collaborazione. Ci ho messo meno di 30 secondi ad accettare e dopo poche settimane sono andato a Berlino per incontrare Ulrich Wahn e Paolo Matricardi con la benedizione del Presidente SIAIP, Luciana Indinnimeo. I dettagli sono questi. Per cominciare PAI ospita una "review" dedicata all'Italia nella quale viene descritto il background storico dell'allergologia e immunologia pediatrica italiana e lo stato dell'arte di questa disciplina nel nostro Paese. RIAP ospita articoli pubblicati su PAI tradotti in lingua italiana. PAI cerca di selezionare contributi da pubblicare dal materiale disponibile su RIAP. RIAP ospita inoltre l'indice dei contenuti di PAI. Lo scambio di relazioni potrebbe arricchirsi con ulteriori contatti con la sezione pediatrica della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Ora tocca a voi. Come quando ho iniziato questo mandato sono sempre convinto che tutti possano contribuire alla vivacità della RIAP. Adesso c'è un ulteriore motivo per farlo, che è quello di dare un contributo che possa essere visibile anche a livello internazionale. *Pediatric Allergy and Immunology* si apre alle riviste nazionali ed ai loro lettori, tra questi potreste esserci voi. Che ne dite, vi piace l'idea?

Alberto E. Tozzi



La stretta di mano tra gli editor di PAI (Ulrich Wahn) e della RIAP (Alberto E. Tozzi).

a cura di *Manuela Moncada*

Lo stress fa male anche all'asma

Una revisione sull'effetto che lo stress provoca sull'asse ipotalamo ipofisario e sulle conseguenze che questo può avere sull'omeostasi delle vie respiratorie. L'osservazione è che in condizioni di stress, in presenza di livelli plasmatici elevati di corticosteroidi e catecolamine, lo stress cronico può provocare esacerbazioni dell'asma. Questo effetto potrebbe dipendere da una ridotta espressione o funzione dei recettori per i glucocorticoidi. Da una migliore comprensione dei meccanismi alla base di questo fenomeno potrebbero venire utili suggerimenti per una migliore gestione dell'asma.



Haczku A, Panettieri RA Jr. Social stress and asthma: the role of corticosteroid insensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:550-8.

Beclometasone e crescita nel periodo prepuberale

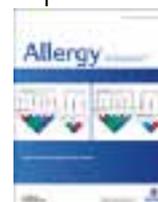
Lo studio cerca di indagare l'effetto del beclometasone sulla crescita dei bambini asmatici nel periodo prepuberale. Gli autori hanno seguito 82 bambini di età maggiore di 3 anni monitorando la crescita ogni 3 mesi per circa 5 anni. L'analisi dei dati disponibili prevedeva la stima dell'effetto di dosi di beclometasone fino a 500, 750 e oltre 750 microgrammi. Gli autori non hanno trovato alcuna associazione tra la dose di beclometasone somministrata e la crescita né con la durata del trattamento. L'asma persistente grave e i ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni dell'asma erano invece associati ad un peso basso per l'età.



Camargos PA, Lasmar LM. Effects of beclomethasone and factors related to asthma on the growth of prepubertal children. *Respir Med* 2010, Feb. (epub ahead of print).

L'allergia alimentare peggiora la qualità della vita

Un argomento talvolta trascurato. Gli autori in questa revisione esaminano i dati pubblicati circa l'impatto delle allergie alimentari sulla qualità della vita. La revisione considera non solo l'impatto nei pazienti pediatrici ma anche nei loro familiari includendo tra gli out come anche le situazioni di ansia e depressione. Gli autori si soffermano sulla disponibilità di strumenti sempre più raffinati e precisi per la misura di questo parametro e per le prospettive relative alla ricerca su questo aspetto.



Cummings AJ, et al. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010 Feb. (epub ahead of print).

Qual è il rischio di anafilassi durante l'anestesia?

Questo articolo pubblicato su una rivista non certo facile da reperire si concentra su una revisione del rischio di incidenti allergici associati alle procedure di anestesia durante gli interventi chirurgici in età pediatrica. Gli autori stimano il rischio di anafilassi in corso di anestesia a 1 caso ogni 7741 procedure. Gli episodi più frequenti riguardano l'ipersensibilità al lattice. Al contrario di quello che si osserva negli adulti, i farmaci per indurre il blocco neuromuscolare sono raramente implicati in questi episodi. Gli autori concludono con la raccomandazione di mantenere gli ambienti operatori privi di lattice e ritornano sugli interventi terapeutici per il trattamento dell'anafilassi.



Dewachter P. Allergic risk during paediatric anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010 Feb. (epub ahead of print).

Meraviglie dell'immunità mucosale

Una revisione sul ruolo dell'immunità mucosale e sulla funzione delle plasmacellule ospitate in questo distretto, che rappresentano circa l'80% delle cellule B differenziate. Un viaggio attraverso gli altri aspetti dell'immunità cellulare e umorale e una sottolineatura della funzione della ghiandola mammaria materna che rappresenta un'estensione di questo sistema. Una ulteriore celebrazione dell'ingegno della natura e del sofisticato meccanismo che modula l'integrazione immunologica tra madre e figlio.



Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr* 2010;156:S8-15.

La patogenesi dell'autismo è autoimmune?

C'è un filone di ricerca che tende a supportare l'ipotesi che l'autismo potrebbe essere associato alla presenza di autoanticorpi specifici che sono diretti verso proteine presenti nel tessuto nervoso del bambino e della madre. Potrebbe trattarsi di un correlato sierologico di malattia che, se dimostrato essere parte del meccanismo patogenetico, aprirebbe anche delle prospettive terapeutiche. Nei bambini con questa patologia esisterebbe anche un difetto dei mediatori comuni al sistema immunitario e al sistema nervoso. La review fa il punto sui dati disponibili su questo nuovo argomento.



Goines P, et al. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol* 2010;23:111-7.

Ma quando arriva il vaccino contro il meningococco B?

Il fatto che la capsula del meningococco B esprima un auto antigene rappresenta l'ostacolo principale alla realizzazione di un vaccino efficace contro questo sierotipo che causa circa la metà delle malattie invasive da meningococco. Altri antigeni sono candidati ad essere inclusi nei nuovi vaccini in corso di studio ma non mostrano di essere adatti alla realizzazione di un nuovo prodotto e non sono in grado di indurre titoli anticorpali con attività battericida. La prospettiva più realistica riguarda la disponibilità di vaccini ricombinanti che sono in corso di sviluppo. Speriamo che sia la volta buona.



Granoff D. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl.2):S54-65.

Ma c'è l'asma in Africa?

Diletta Valentini, Alberto E. Tozzi, Renato Cutrera



Parole chiave: asma, Africa, hygiene hypothesis

Abstract

La hygiene hypothesis sostiene che una elevata esposizione a infezioni trasmesse per via oro fecale durante la vita intrauterina e nei primi periodi della vita modulerebbe la risposta Th1 e Th2 con un effetto protettivo nei confronti dell'atopia. Durante una missione in Tanzania abbiamo osservato la gestione dei casi ricoverati con sintomi suggestivi di asma bronchiale e abbiamo rivisto la letteratura sull'epidemiologia dell'asma in questo Paese. La diagnosi di asma viene effettuata raramente ed è spesso mascherata da una diagnosi di polmonite. La gestione terapeutica dei casi include l'uso del salbutamolo ma difficilmente l'uso di steroidi. La percezione dei medici indica una bassa prevalenza di asma nel territorio della Tanzania anche se gli studi disponibili mostrano una grande variabilità. Nell'interpretazione dei risultati degli studi epidemiologici sull'asma effettuati nei paesi in via di sviluppo è ragionevole tenere conto della sottostima della diagnosi.

Il piccolo aereo a elica plana sulle geometrie dei campi coltivati intorno a Mwanza, ed il lago Vittoria, dal finestrino, sembra il mare. Scesi dall'aereo si deve attraversare un prato per raggiungere l'aerostazione, che è una casetta colorata dove i bagagli vengono consegnati direttamente nelle mani dei passeggeri. Un ragazzo del luogo si offre di accompagnarci in auto al Bugando Hospital, dove l'Ospedale Bambino Gesù ha aperto una scuola di specializzazione in Pediatria. Il Bugando è un casermone di 9 piani dove la pediatria conta circa 100 posti letto, incluse la terapia intensiva neonatale (senza alcuna possibilità di ventilare i piccoli pazienti) e l'unità prematuri. Entrando si sente forte l'odore di creolina e bisogna farsi largo tra la gente che si accalca per andare a trovare i propri cari. Al morning report delle 8 per prima cosa

sentiamo le statistiche: in media 4-5 decessi al giorno, soprattutto tra i pazienti della terapia intensiva neonatale. Le camerate sono a 8 letti con una branda per dormire e un ammasso di vari oggetti portati da casa vicino al letto per un minimo di supporto. Il genitore che accompagna il bambino dorme sullo stesso letto. Non si lamenta nessuno, i bambini e i medici sorridono e sono sempre pronti ad un approccio cordiale e così anche i genitori con i figli in gravi condizioni. Ci sono molti giovani, in massima parte studenti del corso di laurea, che si prendono carico di quasi tutta l'attività clinica. Sono loro che coprono i turni più pesanti, comprese le notti ed i festivi. La diagnosi più frequente in questi bambini è la malaria. Circa l'80% dei bambini ricoverati ha questa etichetta. Tra i tanti pensieri che ci frullano per la testa ne selezioniamo

Ospedale Bambino Gesù, Roma

didi77d@libero.it

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto rispetto agli argomenti trattati.

uno e proviamo a farne un argomento di discussione per la RIAP: ma qui l'asma si vede oppure no? Come fanno a gestirla?

Andiamo in reparto

È Valerie, una studentessa dell'università locale di medicina, che ci segnala un caso che potrebbe interessarci. Godfried è un bambino di 36 mesi che viene ricoverato per febbre e tosse. All'esame obiettivo le condizioni generali sono discrete, lo stato di idratazione è buono e al torace presenta rientramenti al giugulo e sottodiaframmatici. Il bimbo è tachipnoico (FR 60/min). La penetrazione d'aria è discreta e l'espirazione è prolungata e sibilante. Non si usa chiedere notizie sulla storia clinica del paziente, forse perché i genitori non danno peso alle cose che si

risolvono da sole. Si controlla, però, se il bambino ha avuto un precedente ricovero. Valerie ha l'impressione (qui si dice proprio così: *impression*) che si tratti di malaria associata ad una grave polmonite. Di conseguenza Valerie decide di prescrivere ampicillina, chinino e salbutamolo. Qui ci sono scarse possibilità di affidarsi al laboratorio e tutte le decisioni (o quasi) sono basate sui sintomi clinici. Il giorno dopo la febbre non c'è più. Nema, una specializzanda in pediatria, ascolta il torace e rileva rantoli crepitanti alla base sinistra e conferma il reperto di wheezing. Nema richiede una radiografia del torace, sospende il salbutamolo e sostituisce l'ampicillina con cloramfenicolo + gentamicina. Passa un altro giorno e arriva il referto della radiografia del torace, che evidenzia uno sfumato addensamento in sede basale sinistra. La terapia non viene modificata e Godfried viene dimesso dopo tre giorni di ricovero con terapia



Fig. 1. L'ingresso del Bugando Medical Centre a Mwanza, Tanzania.

antimalarica e antibiotica. La diagnosi di dimissione sulla cartella è malaria e polmonite.

È evidente che la formazione locale e le risorse disponibili condizionano pesantemente l'atteggiamento terapeutico dei medici qui in Tanzania. Basta pochissimo per suscitare il sospetto di malaria ed avviare una terapia specifica, persino in presenza di test diagnostico negativo. C'è anche timore delle complicanze infettive e l'uso degli antibiotici (non così numerosi per tipologia come da noi) è generoso. Purtroppo questo comportamento si riflette sull'antibioticoresistenza che è a livelli elevatissimi per la maggior parte dei batteri che vengono isolati. Il reperto auscultatorio toracico viene sempre interpretato come "polmonite" e nessuno fa la diagnosi di asma. Questo succede sempre meno in Italia, ma qualche volta capita anche da noi!! Anche per quanto riguarda le manifestazioni cliniche, come in questo caso, il wheezing che persisteva fino alla dimissione non ha convinto abbastanza i medici a mantenere una terapia con broncodilatatore. Gli steroidi inalatori non vengono mai usati. Inoltre i medici e il personale infermieristico non si preoccupano di verificare l'adeguata esecuzione della terapia inalatoria qualora venga prescritta. Ma Godfried avrà avuto la malaria? Il *thick blood smear* era negativo, ma la terapia antimalarica non è stata sospesa. Forse Godfried aveva l'asma? Noi pensiamo di sì. Ma sarà difficile raccogliere ulteriori notizie su questo bambino a meno che non verrà ancora ricoverato per febbre e tosse.



Fig. 2. La posizione di Mwanza sulla carta geografica segnata dalla bandierina con la lettera A (Google Maps).

Il reperto auscultatorio toracico viene sempre interpretato come “polmonite” e nessuno fa la diagnosi di asma. Gli steroidi inalatori non vengono mai usati.

A lezione con gli specializzandi in pediatria

Non capita tutti i giorni di poter raccogliere l'opinione di chi lavora in un ambiente come questo. Decidiamo quindi di dedicare una parte delle numerose discussioni con gli specializzandi durante l'attività didattica alla percezione che gli studenti hanno dell'asma alla luce della loro esperienza clinica. Gli studenti della scuola di pediatria hanno in questo ospedale grandi responsabilità cliniche e coprono, insieme agli studenti di medicina, turni di reperibilità durante tutta la settimana. Sono loro che si occupano della maggior parte delle attività assistenziali mentre il personale di ruolo è più orientato alla supervisione e alla consulenza specialistica. Alla domanda “quanto spesso vi capitano casi di asma in reparto?” ci troviamo davanti a facce disorientate e incerte. La percezione dei medici è che l'asma è poco frequente e certamente non è un problema tra i più importanti nei bambini che vengono visti presso questo ospedale. Insomma, anche se il Bugando Medical Centre è un ospedale di terzo livello, di asma se ne vede poca. Inoltre gli studenti ci dicono che apparentemente non si osservano variazioni della frequenza secondo la stagionalità e non saprebbero identificare un gruppo di età particolarmente a rischio. I casi di asma vengono trattati con broncodilatatori (salbutamolo) per via inalatoria ovviamente senza distanziatori e senza apparecchi per aerosol e, nelle forme più gravi, per via orale. L'uso degli steroidi è raro. Non vengono, inoltre, utilizzate terapie profilattiche e preventive. Durante il ricovero i bambini con asma non vengono monitorati e non è neanche verificata la compliance alla terapia. I bambini vengono dimessi senza un follow-up. La discussione prosegue ed è chiaro che un reperto di broncospasmo in un bambino che ha la febbre innesca automaticamente la diagnosi di polmonite. La diagnosi di asma, anche quando ci sono tutti gli elementi per sospettarla, è mascherata probabilmente nella maggior parte dei casi. Questo comportamento di sovrastima

delle diagnosi non solo di polmonite, ma anche di malaria e tubercolosi, è suggerito dal WHO con lo scopo di diminuire la mortalità infantile nei paesi a risorse economiche limitate¹.

Apparentemente non si osservano variazioni della frequenza di asma secondo la stagionalità e non è stato identificato un gruppo di età particolarmente a rischio.

E allora vediamo cosa dice la letteratura

Con santa pazienza (qui la connessione Internet è lenta e incostante) facciamo una ricerca su Pubmed e troviamo tre articoli relativi alla prevalenza dell'asma in Tanzania in età pediatrica. Il primo studio ha l'obiettivo di dimostrare l'esistenza di fattori di rischio prenatali sull'insorgenza del wheezing². La popolazione è costituita da 833 bambini di 4 anni, nati nell'Ospedale di Ifakara. Questi bimbi erano stati reclutati in un trial sulla chemiopprofilassi della malaria e sulla supplementazione di ferro dal primo anno di vita. In questo studio come fattori di rischio gli autori hanno valutato le IgE totali alla nascita e la presenza dei parassiti della malaria nel sangue materno e del cordone ombelicale. I bambini sono stati valutati a 18 mesi e a 4 anni con il questionario ISAAC. La prevalenza di wheezing nei bambini di 4 anni a Ifakara era del 14% (range 13-15%). Gli autori osservavano un'associazione positiva tra lo sviluppo dell'asma a 4 anni e la presenza dei parassiti della malaria nel sangue del cordone ombelicale (odds ratio, OR = 6,84, 95% CI 1,84-24,0) e con l'asma della madre (OR = 8,47, 95% CI 2,72-26,2). Le IgE totali nel sangue del cordone sembravano invece giocare un ruolo protettivo (OR = 0,24, 95% CI 0,07-0,85). Gli autori concludono che ci sono degli eventi durante la gravidanza che possono condizionare lo sviluppo del wheezing all'età di 4 anni, anche se tali risultati debbono essere interpretati con cautela a causa del numero ristretto dei pazienti studiati.

Il secondo articolo riporta uno studio condotto da Mu-

gusi F. et al. sulla prevalenza dell'asma nelle zone urbane ed extraurbane del Camerun e della Tanzania³. Gli autori dimostrano una prevalenza del wheezing che va dal 1,9% al 5,2% nei bambini che vivono in Tanzania nella popolazione di età compresa tra 5 e 15 anni. Non c'è differenza nella prevalenza del wheezing tra le zone urbane ed extraurbane. La diagnosi di solito viene formulata dai medici su base clinica. L'uso dei farmaci per via inalatoria, in particolare degli steroidi, è raro. I farmaci più utilizzati sono le aminofilline e il salbutamolo per via orale.

Infine, nel terzo articolo Berntsen et al. riportano la prevalenza e la correlazione dell'asma con l'attività fisica e la massa grassa corporea nei bambini che vivono nelle zone rurali della Tanzania di età compresa tra 9 e 10 anni⁴. Gli autori hanno condotto uno studio trasversale in cui sono stati reclutati 170 partecipanti. Questi hanno compilato un questionario dopo aver mostrato un video nel quale erano riprodotti i segni e sintomi dell'asma. La funzionalità respiratoria veniva misurata con il picco di flusso espiratorio e l'attività fisica con il test massimale al cicloergometro. Infine la massa grassa corporea veniva stimata tramite la somma delle tre pli- che cutanee. Il 24% dei partecipanti aveva presentato wheezing nell'ultimo anno; il 37% dei partecipanti era sottopeso. Gli autori concludono che una massa grassa corporea minore è associata ad una maggiore incidenza di asma (odds ratio and 95% CI; 0,45 (0,22-0,95) mentre l'attività fisica non è associata con l'asma.

Dopo aver letto questi articoli rimaniamo perplessi. La variabilità della prevalenza di wheezing misurata è elevata, anche se le popolazioni in studio non sembrano così selezionate. È interessante notare come dei tre studi, due erano stati condotti da autori di altri paesi non africani. Insomma, un altro segnale che l'asma qui interessa poco e che mancano studi condotti con una metodologia affidabile.

Ma la hygiene hypothesis?

Lo studio ISAAC (*International Study on Asthma and Allergy in Childhood*) ha evidenziato, ormai diversi anni fa, che la prevalenza delle allergie è massima nei paesi industrializzati anglosassoni, come il Regno Unito, gli Stati Uniti, l'Australia e la Nuova Zelanda, e minima nei paesi in via di sviluppo dell'Africa e dell'Asia⁵. Asma e allergie sembrano quindi essere patologie tipiche delle società ricche e con elevata industrializzazione. Le ragioni di questa distribuzione epidemiologica non

La letteratura è scarsa e ci lascia perplessi: le conclusioni degli studi su wheezing e cause associate non sono univoche.

sono state ancora identificate, ma sono state formulate varie ipotesi al riguardo. La *hygiene hypothesis*, avanzata per la prima volta nel 1989 dall'inglese David Strachan ⁶ e ripresa successivamente da vari autori, fra cui Paolo Matricardi ⁷, identifica nel declino delle infezioni, in particolare di quelle a trasmissione oro-fecale, il principale fattore responsabile dell'aumento delle allergie. In breve, la ridotta esposizione ad agenti infettivi e la conseguente scarsa "pressione" antigenica sul sistema immunitario, favorirebbe la comparsa di risposte anticorpali nei confronti di antigeni innocui, come gli allergeni inalanti o alimentari ⁸. L'idea è che in un ambiente "sporco" la risposta Th1 viene poco stimolata e permette una esaltazione delle risposte Th2. Anche la riduzione delle infestazioni da parassiti, secondo un'ipotesi già avanzata negli anni settanta, e ripresa da autori inglesi ⁹ e olandesi ¹⁰, favorirebbe la comparsa di allergie. Oltre al ridotto contatto con agenti infettivi virali, batterici e parassitari, anche l'esposizione a nuovi allergeni in presenza di inquinanti atmosferici, sembra predisporre all'insorgenza di asma e allergie. I soggetti che si spostano da paesi in via di sviluppo in città occidentali industrializzate, spesso sviluppano asma e allergie, con caratteristiche simili a quelle delle popolazioni residenti.

Per quanto riguarda gli studi condotti in Africa, esistono osservazioni che suggeriscono che anche in ambienti "poco a rischio" per allergie esiste una maggiore prevalenza di malattie allergiche nelle zone urbane in confronto a quelle rurali ¹¹. L'esposizione a patogeni a trasmissione oro fecale come epatite A, *Toxoplasma* e *Helicobacter* ridurrebbe significativamente il rischio di atopìa ⁷. Un altro argomento a favore di questa ipotesi è l'osservazione che una esposizione ad infezione da elminti come la schistosomiasi (frequente nei bagnanti del lago Vittoria) e altre parassitosi intestinali riduce anch'essa il rischio di wheezing e asma ¹². Un'altra interessante osservazione riguarda il fatto che nonostante in alcuni paesi africani i livelli di IgE circolanti contro l'acaro della polvere nei bambini africani siano paragonabili a quelli misurati in popolazioni dei paesi

occidentali, solo una minoranza di questi ha prick test positivi o sviluppa sintomatologia respiratoria ¹²⁻¹⁴. E la malaria che in questi bimbi è così frequente? È ovvio, anche la malaria sembra proteggere dall'atopia ¹⁵.

Morale

Effettivamente ci sono molti dati a supporto del fatto che in Africa le malattie allergiche e l'asma siano poco frequenti. Ma toccare con mano l'esperienza di un paese tra i più poveri dell'Africa come la Tanzania ci dice un'altra cosa di cui dovremmo tenere conto. Probabilmente non ci sono risorse sufficienti o una cultura specialistica orientata che permettono in condizioni routinarie di fare diagnosi di asma. La diagnosi corrente delle forme moderate non è asma ma polmonite. E questo salva molte vite. Gli studi a disposizione in letteratura utilizzano ovviamente metodologie che sono apparentemente riproducibili. Ma non c'è dubbio che la variabilità nella prevalenza di sintomi riconducibili all'asma che abbiamo trovato in letteratura riflette il problema della difficoltà nella diagnosi. Quando una malattia è poco frequente (o viene percepita come tale) anche la terapia è imperfetta. Nei paesi con risorse limitate bisogna dare la priorità ad altro, come la terapia delle polmoniti e il controllo della malaria. La Tanzania scambierà la malaria con l'asma? Difficile. Intanto pensiamo a continuare la nostra permanenza qui con la speranza che possa servire a fare una piccola differenza nell'assistenza a questi bambini.

Per approfondire

Carvalho L, Sun J, Kane C, et al. *Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: mechanisms underlying helminth modulation of dendritic cell function*. Immunology 2009;126:28-34.

Jackson JA, Friberg IM, Little S, et al. *Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies?* Immunology 2009;126:18-27.

Cooke A. *Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes?* Immunology 2009;126:12-7.

Bibliografia

- ¹ *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Illness with limited resources*. WHO Library Cataloguing-in- Publication Data, 2005.
- ² Sunyer J, Mendendez C, Ventura PJ, et al. *Prenatal risk factors of wheezing at the age of four years in Tanzania*. *Thorax* 2001;56:290-5.
- ³ Mugusi F, Edwards R, Hayes L, et al. *Prevalence of wheeze and self-reported asthma and asthma care in an urban and rural area of Tanzania and Cameroon*. *Tropical Doctor* 2004;34:209-14.
- ⁴ Berntsen S, Ledrup Carlsen KC, Hageberg R, et al. *Asthma symptoms in rural living Tanzanian children; prevalence and the relation to aerobic fitness and body fat*. *Allergy* 2009;64:1166-71.
- ⁵ The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- ⁶ Strachan DP. *Hay fever, Hygiene and household size*. *Brit Med J* 1989;299:1259-60.
- ⁷ Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. *Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study*. *Brit Med J* 2000;320:412-7.
- ⁸ Tedeschi A, Airaghi L. *Common risk factors in type 1 diabetes and asthma*. *Lancet* 2001;357:1622.
- ⁹ Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebeignus M, et al. *Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study*. *Lancet* 2001;358:1493-9.
- ¹⁰ Yazdanbakhsh M, Kremsr PG, Van Ree R. *Allergy, parasites and the hygiene hypothesis*. *Science* 2002;296:490-4.
- ¹¹ Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A. *Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia*. *Lancet* 1997;350:85-90.
- ¹² van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, et al. *Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10*. *Lancet* 2000;356:1723-7.
- ¹³ Nyan OA, Walraven GE, Banya WA, et al. *Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1672-81.
- ¹⁴ Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. *Prevalence of atopy, asthma symptoms and diagnosis, and the management of asthma: comparison of an affluent and a non-affluent country*. *Thorax* 1999;54:606-10.
- ¹⁵ Lell B, Borrmann S, Yazdanbakhsh M, Kremsner PG. *Atopy and malaria*. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:927-9.



Diagnosi differenziale delle congiuntiviti allergiche

a cura della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP

Neri Pucci¹, Giuseppe Pingitore², Sergio Arrigoni³, Gabriele Di Lorenzo⁴, Gian Luigi Marseglia⁵, Giovanni Simeone⁶, Anna Zicari⁷



Parole chiave: congiuntivite allergica, cheratocongiuntivite vernal, diagnosi differenziale

Abstract

Le congiuntiviti allergiche sono un vasto gruppo di condizioni allergiche caratterizzate da infiammazione della congiuntiva. Si riconoscono 5 forme principali: la congiuntivite allergica stagionale (SAC), la congiuntivite allergica perenne (PAC), la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), la cheratocongiuntivite atopica (AKC), la congiuntivite gigantomollare (GPC).

I quadri clinici delle varie forme presentano similitudini e ciò può comportare problemi di diagnosi differenziale.

Alcune di queste sono notevolmente frequenti (SAC e PAC) e non comportano particolari problemi di gestione terapeutica; le altre sono abbastanza rare ed il trattamento con i comuni farmaci antistaminici, sia locali che sistemici, risulta spesso inefficace, per cui si rende necessario il ricorso agli steroidi topici che, usati per periodi prolungati, espongono il paziente al rischio degli effetti collaterali avversi, anche gravi (cataratta, ipertensione oculare, glaucoma).

Il presente articolo è focalizzato sulla diagnosi differenziale delle varie tipologie di congiuntiviti allergiche e si propone di suggerire alcuni criteri per orientarsi in base all'anamnesi e ai dati clinici.

Infine, sono brevemente esposti alcuni cenni di terapia.

Introduzione

La congiuntivite allergica è patologia assai frequente: da un recente studio ne risulta affetta fino al 40% della popolazione nel mondo occidentale¹. I quadri clinici con cui si presenta sono peraltro ampiamente variabili, potendo spaziare dalle comuni lievi forme stagionali IgE mediate, per lo più associate a rinite, a

quadri più rari ma decisamente severi, come la cheratocongiuntivite atopica (AKC) e la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), a rischio di complicanze ed esiti. Possiamo anche affermare che la gravità dei quadri clinici è proporzionale, oltre che alla difficoltà nel porre diagnosi, alla resistenza alle terapie tradizionali, e quindi alla necessità di utilizzare terapie di terzo

Con la collaborazione di:

Laura Di Grande, Cinzia de Libero, Sara Tucci
Az. Ospedaliera-Universitaria "A. Meyer", Firenze

¹ Unità di Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze; ² Allergologia, Ospedale G.B.Grassi, Roma; ³ Unità di Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Melloni, Milano; ⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo; ⁵ Dipartimento di Pediatria - IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁶ Pediatra di Famiglia, Mesagne (BR); ⁷ Dipartimento di Allergologia e Immunologia, Sapienza Università di Roma

n.pucci@meyer.it

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto rispetto agli argomenti trattati.

livello, spesso farmaci "off label", per il controllo della sintomatologia.

È utile a tal proposito sottolineare che i cortisonici somministrati per via oculare, spesso gli unici farmaci efficaci, possono provocare, specie in soggetti predisposti, effetti collaterali (ipertensione oculare, glaucoma, cataratta), dopo uso prolungato²; l'impiego di cortisonici per via cutanea e per via inalatoria, per paragone con le più familiari dermatite atopica e asma, presenta profili di sicurezza sicuramente maggiori.

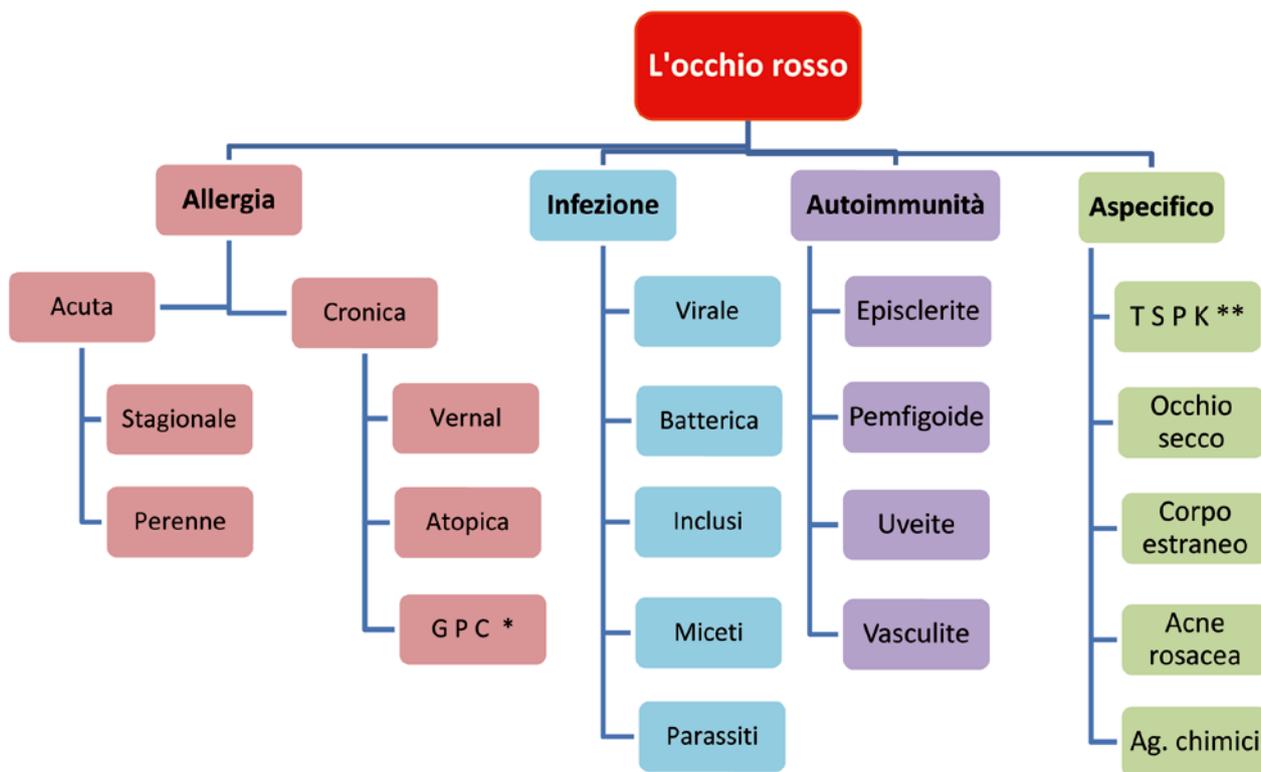
La presente trattazione si focalizza sugli aspetti diagnostici e di diagnostica differenziale tra i vari quadri compresi nella definizione di "congiuntivite allergica"; nel testo e nella Tabella I riassuntiva si dà risalto, più che all'aspetto clinico (spesso con overlaps tra le varie forme) e al quadro oculare (decisivo ma di pertinenza dell'oftalmologo esperto) ai criteri anamnestici, di età, stagionalità e risposta al trattamento che possono da soli orientare decisamente il pediatra e l'allergologo verso una diagnosi importante per i riflessi terapeutici e prognostici. Per questo l'argomento non poteva trovare migliore tribuna della rivista dei pediatri allergologi.

Le congiuntiviti allergiche

La Figura 1 mostra lo spettro esauriente della patologia dell'"occhio rosso", premessa indispensabile ad una trattazione che si occupi prevalentemente di diagnostica³: così appare chiaro che, se pur vogliamo acquisire elementi clinici utili per orientarci tra le "allergie", così dobbiamo anche conoscere ciò che c'è di "non allergico". Tornando al tema principale, tratteremo delle 5 forme principali e cioè: la congiuntivite allergica stagionale (SAC), la congiuntivite allergica perenne (PAC), la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), la cheratocongiuntivite atopica (AKC), la congiuntivite gigantomapillare (GPC).

La congiuntivite allergica stagionale (SAC)

SAC è la forma più comune di congiuntivite allergica e rappresenta più del 50% delle congiuntiviti allergiche. È una congiuntivite stagionale ed i sintomi oculari, spesso associati a riniti allergiche, sono strettamente correlati con la presenza di allergeni quali



* Congiuntivite gigantomapillare

** Cheratite superficiale puntata di Thygeson

Fig. 1. L'occhio rosso (da Bielory 2000³, mod.).

Tab. I. Diagnostica delle congiuntiviti allergiche 3 4 8 10 12 15 19

CONGIUNTIVITI ALLERGICHE: DIAGNOSI						
Denominazione	Eziologia	Età all'esordio	Clinica	Sospetto diagnostico	Diagnosi	Terapia locale
C. Allergica	stagionale (SAC)	fine seconda decade	primaverile + rinite	clinica	positività IgE specifiche	- antistaminici - cromoni - dual-action agents
	perenne (PAC)		pluristagionale + rinite			
Cheratocongiuntivite Vernal (VKC)	sconosciuta (HLA A19)	prima decade	primaverile-estiva (♂/♀= 3/1) Atopia 50%	- estiva - resistente - coinvolge la cornea	- papille giganti tarsali superiori - papille al limbus	- cortisonici - ciclosporina - tacrolimus
Cheratocongiuntivite atopica (AKC)	sconosciuta (Th2?)	13-19 a	invernale-estiva eczema 95%	- età - eczema - clinica	- eczema palpebre - papille tarsali inferiori - papille al limbus	- cortisonici - ciclosporina - tacrolimus
Congiuntivite gigantopapillare (GPC)	corpi estranei (lenti, suture) (Th2)	giovani adulti	prurito, secrezione, annebbiamento	- clinica - lenti a contatto	- papille tarsali - opacità tarsali - cheratite puntata	- rimoz. lenti - antiflogosi
DIAGNOSI DIFFERENZIALE						
Cheratite puntata superficiale di Thygeson (TSPK)	sconosciuta (HLA DR3)	5-60 a (media 28 a)	pluristagionale	cronica intermittente resistente	opacità corneali multiple	- cortisonici - ciclosporina - lenti morbide
Congiuntivite batterica	haemofilus pneumococco	tutte le età	tutte le età	purulenta mono o bilaterale	clinica	- fluorochinoloni - aminoglicosidi



Fig. 2. Iperemia congiuntivale: segno aspecifico.

pollini delle graminacee, parietaria e polline di piante arboree nelle forme più precoci^{3 4}.

I sintomi più importanti sono prurito e sensazione di bruciore, lacrimazione, in casi più impegnativi si possono riscontrare sintomi corneali quali fotofobia e offuscamento; eccezionali sono comunque gli esiti permanenti.

I segni clinici, usualmente bilaterali, sono rappresentati da iperemia congiuntivale (Fig. 2), ipertrofia papillare a livello della congiuntiva tarsale ed infine produzione di essudato inizialmente chiaro/trasparente (fase acuta) e successivamente denso/fibroso (fase cronica).

La SAC è una classica reazione di ipersensibilità di tipo I (IgE mediata) dove l'allergene/allergeni si legano con IgE specifiche presenti sulla superficie dei mastociti localizzati al livello congiuntivale; si innesca quindi un meccanismo che porta all'attivazione (degranolazione) delle mastocellule, con il conseguente rilascio dei mediatori vasoattivi in esse contenuti, ed allo scatenarsi della reazione allergica. È stato riscontrato un aumento di IgE nelle lacrime e nel sangue ed un aumento degli infiltrati eosinofili (25% pz) al livello congiuntivale^{4 5}.

Può interessare l'età pediatrica anche se il picco di incidenza si colloca negli ultimi anni della seconda decade. La diagnosi è relativamente facile: pressoché costante è la contemporanea presenza di rinite allergica, la quale, anzi, è spesso prevalente come intensità. Una anamnesi familiare per allergie IgE-mediate e una personale per dermatite atopica sono frequenti.

La congiuntivite allergica perenne (PAC)

PAC è considerata una variante della SAC che persiste per tutto l'anno ed è per lo più associata a rini-

te pluristagionale; circa il 79% dei pazienti presenta esacerbazioni stagionali.

Acari della polvere, epiteli di animali, spore fungine presenti negli ambienti domestici o lavorativi sembrano essere gli allergeni più comuni. La prevalenza è più bassa della SAC³.

Nelle forme perenni la sintomatologia è meno pronunciata; è comunque caratterizzata da prurito, lieve iperemia congiuntivale, bruciore, sensazione di corpo estraneo.

Sia la SAC che la PAC hanno all'incirca lo stesso esordio e si associano entrambe a sintomi quali asma/eczema². Il sospetto diagnostico di SAC e PAC si basa sull'evidenza clinica (eritema, iperemia congiuntivale, ipertrofia papillare, edema palpebrale), sulla sintomatologia soggettiva (in particolare il prurito). La diagnosi sarà confermata con reperti di laboratorio (aumento eosinofili e neutrofili nel sangue, presenza elevata di IgE specifiche sieriche e cutanee (Skin prick Test).

Cenni di terapia di SAC e PAC

Una recente metanalisi evidenzia che tra i farmaci per uso topico nella SAC, gli antistaminici (azelastina, levocabastina, emedastina) sono sensibilmente, ma non significativamente, superiori ai farmaci stabilizzatori mastocitari (sodio cromoglicato, nedocromile, lodoxamide) per il controllo della sintomatologia soggettiva⁶. Comunque non esistono elementi sufficienti per raccomandare la scelta di un farmaco, che dovrà quindi basarsi su frequenza delle instillazioni, costo del farmaco e preferenza del paziente⁶.

I farmaci vasocostrittori hanno una breve durata d'azione (< 2 ore), possono determinare una iperemia *rebound*, congiuntivite follicolare, occlusione lacrimale e, se pur raramente, ipertensione sistemica^{7 8}.

Gli antistaminici topici, come azelastina ed emedastina sono farmaci di prima scelta, ma le molecole a doppia azione (DAA: inibizione del rilascio di mediatori mastocitari e inibizione competitiva per il recettore H1), come olopatadina e chetotifene, sono da preferire⁷⁻⁹.

In presenza di una sintomatologia prevalentemente oculare nell'ambito di una rinocongiuntivite, gli antistaminici (o DAA) si mostrano più efficaci per via oculare che per via sistemica, anche per la maggiore rapidità di azione. Una loro associazione può, comunque, potenziarne l'effetto.

La SAC e la PAC hanno lo stesso esordio e si associano entrambe a sintomi quali asma/eczema. Il sospetto diagnostico si basa sull'evidenza clinica e sulla sintomatologia soggettiva.

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC)

La cheratocongiuntivite Vernal (letteralmente "primaverile", VKC) è una affezione oculare ritenuta rara, classificata come allergica, se pure ad eziologia sconosciuta.

Poiché rara è spesso misconosciuta sia da oculisti che da pediatri ed allergologi, con ritardo nella diagnosi e conseguente rischio di complicazioni oltre che di impatto negativo sulla qualità di vita del bambino e della famiglia. Si tratta di una affezione cronica bilaterale, spesso severa, a rischio di esiti permanenti se non adeguatamente trattata¹⁰. Il termine cheratocongiuntivite implica un possibile coinvolgimento della cornea (abrasioni, ulcere) con conseguente compromissione del visus; "vernal" significa letteralmente "primaverile", termine che indica il momento della riacutizzazione clinica e non il periodo esclusivo in cui si manifesta la sintomatologia. La VKC inizia a manifestarsi nella prima decade di vita, solitamente non prima dei 3 anni e tende a risolversi spontaneamente (anche se non sempre) dopo la pubertà, alla fine della seconda decade. Geograficamente è diffusa nelle aree a clima caldo e temperato come il bacino del Mediterraneo, il medio oriente, la penisola dell'Anatolia, la penisola arabica, l'India, il Pakistan, il Giappone. Segni oculari patognomonici sono rappresentati dalle papille giganti tarsali superiori (Fig. 3, VKC tarsale), e/o da papille limbari (Fig. 4, VKC bulbare).

La morbilità di questa affezione dipende soprattutto dalla inefficacia dei farmaci tradizionali impiegati per il trattamento delle congiuntiviti allergiche (antistaminici, cromoni, NSAIDs) e dalla necessità di impiegare cortisonici, unici farmaci efficaci, per periodi prolungati, con i ben noti rischi di effetti secondari sull'occhio, come ipertensione oculare, glaucoma, cataratta.



Fig. 3. Papille giganti tarsali nella cheratocongiuntivite Vernal (VKC).

Negli ultimi dieci anni si è registrato, presso i centri di allergologia pediatrica che maggiormente si occupano di tale patologia, sia un incremento annuo che un aumento del numero assoluto di pazienti osservati: tali incrementi sono abbastanza sorprendenti per una malattia "rara" come la Vernal (la stima è di < 1 caso su 10.000 nell'Unione Europea, quando la definizione di malattia rara è di < 5 casi su 10.000).

Ad esempio, presso il centro di allergologia dell'ospedale Meyer di Firenze, partendo nel 1998 da non più di 20 bambini si è arrivati agli oltre 450 bambini del corrente anno. In tale centro, come in alcuni altri in Italia, è stato avviato un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare per questa patologia, in collaborazione con il servizio di oculistica e la farmacia.



Fig. 4. Papille limbari con noduli di Trantas nella cheratocongiuntivite Vernal (VKC).

La maggior parte dei pazienti del centro fiorentino viene trattata con ciclosporina in soluzione oculare, un farmaco non registrato per questa affezione ed "off label" anche come formulazione^{11 12}. Nei pazienti resistenti si utilizza con successo da alcuni anni una preparazione di tacrolimus per via oculare. L'incremento annuo dei casi osservati fa pensare che ci sia un aumento di incidenza dell'affezione e non solo uno "spostamento" di pazienti verso il centro specialistico. All'origine potrebbero esserci le modificazioni climatiche come il riscaldamento del pianeta e l'aumento della radiazione totale sulla terra in atto da alcuni decenni.

La cheratocongiuntivite atopica (AKC)

È un'inflammatione cronica che coinvolge la congiuntiva tarsale inferiore; se interessa la cornea può portare a cecità. È molto frequente storia familiare per atopìa, in particolare eczema (95% pazienti) o asma (87%)^{2 13}.

L'esordio di questa patologia è tra i 16-19 anni e può persistere fino alla quarta-quinta decade di vita. Molto spesso è associata, nella fascia di età 30-50 anni a complicanze quali blefarocongiuntiviti, cataratta, disordini corneali ed herpes simplex.

La sintomatologia è caratterizzata da prurito, bruciore, fotofobia e sensazione di corpo estraneo; tali sintomi sono più severi rispetto alla SAC e PAC e sono presenti per tutto l'anno.

Sono state descritte esacerbazioni stagionali in molti pazienti soprattutto in inverno e in estate e spesso dopo esposizione ad animali, acari della polvere alcuni alimenti. I segni oculari sono rappresentati da ipertrofia papillare tarsale (inizialmente inferiore), cheratite puntata, infiltrati limbari con noduli di Trantas; nei casi più gravi si può presentare congiuntivite cicatriziale con fibrosi subepiteliale e simblefaron. In pazienti giovani adulti con grave DA e AKC viene riferita la comparsa

La cheratocongiuntivite atopica è un'inflammatione cronica che coinvolge la congiuntiva tarsale inferiore. È molto frequente in chi ha storia familiare per atopìa.

di cataratta nell'8-12% dei casi, in media dopo 10 anni dall'inizio della sintomatologia oculare¹⁴. L'uso prolungato di corticosteroidi topici favorisce ovviamente l'insorgenza di questa complicanza. Distacco di retina e infezioni erpetiche oculari rappresentano altre possibili complicanze della AKC. La terapia si avvale dell'impiego di corticosteroidi topici e di ciclosporina per via oculare. In un recente studio l'impiego di tacrolimus unguento nella terapia dell'eczema palpebrale in questi pazienti ha prodotto un significativo miglioramento nel quadro oculare in pazienti con AKC¹⁵.

La congiuntivite giganto papillare (GPC)

La congiuntivite giganto papillare è una patologia caratterizzata da un'inflammatione della congiuntiva tarsale. È solitamente associata all'uso delle lenti a contatto ed in particolare quelle morbide, ma si può presentare in altri pazienti con storia di corpi estranei, comprese suture corneali e/o congiuntivali, cheratoprosi, protesi oculari, innesti corneo-sclerali, cianoacrilato ed in alcuni casi anche dermoidi limbari^{2 16}.

Le cause e la patogenesi della congiuntivite giganto papillare non sono ancora del tutto conosciute. Anche se la congiuntivite giganto papillare si manifesta principalmente in portatori di lenti a contatto morbide, rigide, o semi-rigide, non si può attribuirle semplicemente ad una reazione verso il materiale di composizione della lente. L'evidenza clinica suggerisce che possa essere il risultato del trauma meccanico combinato con una reazione di ipersensibilità a proteine antigeniche trattenute sulla superficie della lente a contatto, della protesi o delle suture.

Le condizioni che favoriscono lo sviluppo e/o la progressione della congiuntivite giganto papillare comprendono:

- indossare le lenti a contatto per periodi di tempo prolungati;
- l'uso continuo di lenti a contatto danneggiate per mesi;
- lenti a contatto di diametro molto ampio;
- inadeguata pulizia e manutenzione delle lenti.

La sintomatologia comprende prurito oculare, offuscamento del visus, intolleranza alle lenti, secchezza oculare; obiettivamente si possono rilevare papille tarsali superiori e sul bordo palpebrale, secrezione mucosa, cheratopatia puntata. La terapia si basa essenzialmente sulla rimozione delle lenti o dell'eventuale causa meccanica e dell'impiego di farmaci antinfiammatori locali; la prognosi è buona¹⁷.

Diagnosi differenziale: la cheratite puntata superficiale di Thygeson (TSPK)

Si tratta di una affezione cronica caratterizzata da ricadute e remissioni; può esordire a qualunque età (media 28 anni) anche se nel 40% dei casi inizia nella prima decade di vita; la sintomatologia è aspecifica (fotofobia, irritazione, dolore, lacrimazione)¹⁸.

L'esame oculare evidenzia tipiche micro opacità epiteliali corneali in assenza di edema (Fig. 5).

L'eziologia è sconosciuta; si è ipotizzato un trigger virale e si è descritta una associazione con l'aplotipo HLA DR3.

La terapia si basa sull'utilizzo di corticosteroidi topici che riescono a controllare la sintomatologia e ad indurre una remissione dei segni oculari; anche in questa patologia, per ridurre gli effetti collaterali legati ad un uso prolungato degli steroidi, si è utilizzata con successo la ciclosporina per via oculare¹⁸.

La prognosi è variabile; la durata media della malattia è stimata in circa 11 anni, sebbene sia stata descritta una durata di 15 anni in assenza di remissioni. In ogni caso, benché in fase attiva si osservi di solito una compromissione modesta del visus, la prognosi a lungo termine per la vista è molto buona.

Breve guida ragionata alla Tabella I

Poiché ci occupiamo di bambini e adolescenti, possiamo anzitutto valutare l'età all'esordio. Nei primi 10 anni di vita l'interessamento oculare è tipico della Vernal (dai 3 anni in poi); agevole la diagnosi diffe-



Fig. 5. Cheratite puntata superficiale di Thygeson (TSPK).

renziale (DD) con la congiuntivite purulenta. Il picco all'esordio per SAC e PAC è la fine della 2ª decade, ma occorre considerare la frequenza delle 2 affezioni rispetto alla rarità della VKC. Per AKC e GPC ci spostiamo decisamente sulla fine della 2ª decade.

Meno utile per la diagnosi è la valutazione dell'eziologia, se si eccettua la GPC per la quale la presenza di "corpi estranei" è di facile individuazione.

La colonna della *clinica* è decisamente la più importante. L'andamento stagionale può, spesso da solo, far porre più che un sospetto diagnostico: la primavera esclusiva per la SAC, il peggioramento in estate per la VKC, l'eczema per la AKC, e così via. Il *sospetto diagnostico* deriva direttamente dalla clinica e dipende anche dalla risposta alla terapia con i farmaci topici tradizionali come antistaminici e stabilizzatori mastocitari. Le forme più gravi non rispondono a quei trattamenti.

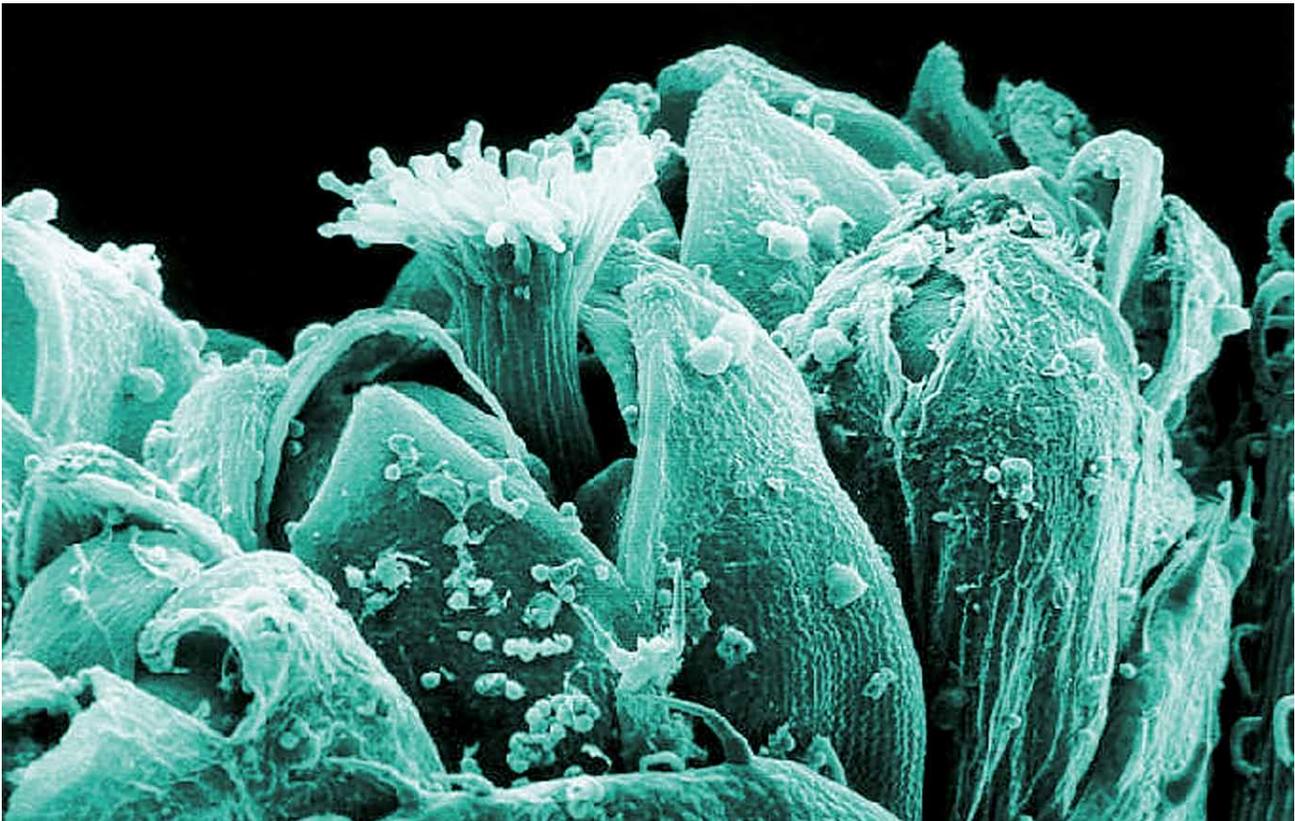
La *diagnosi definitiva* è a carico dello specialista oftalmologo. Ma il pediatra e l'allergologo possono avere un ruolo primario: infatti non infrequentemente la diagnosi obiettiva è carente o mancante a causa della rarità delle forme, e quindi alla giustificata scarsa esperienza degli oculisti. Il nostro aiuto potrebbe quindi essere determinante.

I farmaci utili per la *terapia locale* ci aiutano a riconoscere le forme più severe (VKC, AKC) che non rispondono a trattamenti più "leggeri" e che sono a rischio di complicazioni ed esiti. Fa eccezione la TSPK che si protrae per molti anni ma ha solitamente una *prognosi* molto buona.

Bibliografia

- 1 Singh K, Bielory L. *Ocular allergy: a national epidemiologic study*. J Allergy Clin Immunol 2007;119(Suppl 1):S154.
- 2 Tabbara KF. *Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis*. Can J Ophthalmol 1999;34:88-92.
- 3 Bielory L. *Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1019-32.
- 4 Bielory L, Friedlaender MH. *Allergic conjunctivitis*. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28:43-48,vi.
- 5 Bourcier T, Moldovan M, Goldschild M, et al. *Value of lacrimal IgE determination and conjunctival cytology in the diagnosis of chronic conjunctivitis*. J Fr Ophthalmol 1998;21:209-13.

- ⁶ Owen CG, Shah A, Henshaw K, et al. *Topical treatment for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and metanalysis of efficacy and effectiveness.* Br J Gen Pract 2004;54:451-6.
- ⁷ Leonardi A. *Expert opinion. Emerging drugs for ocular allergy.* Exp Opin Emerg Drugs 2005;10:505-20.
- ⁸ Schultz BL. *Pharmacology of ocular allergy.* Curr Opin All Clin Immunol 2006;6:383-9.
- ⁹ Bielory L, Kenneth W, Bigelsen LS. *Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis.* Drugs 2005;65:215-28.
- ¹⁰ Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. *Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with vernal keratoconjunctivitis: differences between tarsal and limbal forms.* Clin Exp Allergy 2003;33:325-30.
- ¹¹ Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. *Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:298-303.
- ¹² Ebihara N, Ohashi Y, Uchio E, et al. *A large prospective observational study of novel cyclosporine 0.1% aqueous ophthalmic solution in the treatment of severe allergic conjunctivitis.* J Ocul Pharmacol Ther 2009;25:365-72.
- ¹³ Tufts SJ, Kemeny EM, Dart JKG, et al. *Clinical features of atopic keratoconjunctivitis.* Ophthalmology 1991;98:150-8.
- ¹⁴ Calonge M, Herreras JM. *Clinical grading of atopic keratoconjunctivitis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:442-5.
- ¹⁵ Zribi H, Descamps V, Hoang-Xuan T, et al. *Dramatic improvement of atopic keratoconjunctivitis after topical treatment with tacrolimus ointment restricted to the eyelids.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:489-90.
- ¹⁶ Elhers WH, Donshik PC. *Giant Papillary conjunctivitis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:445-9.
- ¹⁷ Allansmith MR, Ross RN. *Giant papillary conjunctivitis.* Int Ophthalmol Clin 1988;28:309-16.
- ¹⁸ Nagra PK, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. *Thygeson's superficial punctate keratitis. Ten years' experience.* Ophthalmology 2004;111:34-37.
- ¹⁹ Bielory L. *Ocular Allergy Guidelines. A practical treatment algorithm.* Drugs 2002;62:1611-34.



Una pianta di ambrosia al microscopio elettronico. I granuli visibili sulla superficie sono granuli di polline (Foto: CDC, Janice Haney Carr. Public Health Image Library, CDC, USA).

Cellule T_H17 nella patologia umana: buone o cattive?

Ruolo della nuova linea cellulare nelle patologie infiammatorie croniche e autoimmuni dell'uomo

Clementina Canessa, Alberto Vierucci, Chiara Azzari



Parole chiave: cellule TH17, infezioni, autoimmunità

Abstract

Le cellule T helper CD4⁺ esprimenti IL-17 rappresentano una nuova linea cellulare, capace di esprimere un pattern citochinico specifico e di avere un ruolo a sé nella risposta immunitaria dell'organismo. Esse affiancano quindi le due linee cellulari TH1 e TH2 che da sempre rappresentano il paradigma della risposta T helper. Anche se attualmente la loro funzione è ancora in studio nell'uomo, tali cellule sicuramente rappresentano una componente della risposta immunitaria innata alle infezioni, in quanto svolgono un'azione protettiva verso alcune infezioni batteriche. Infatti molti patogeni come batteri intra ed extracellulari e funghi ne stimolano la differenziazione ed esse stesse inducono la produzione di molecole antimicrobiche. Esse esercitano anche un'azione pro-infiammatoria, così da essere protagoniste in varie malattie infiammatorie croniche come l'asma allergico. Tuttavia, se da una parte tale risposta può avere un'azione di difesa dell'organismo stesso, in alcuni casi può essere così intensa da provocare distruzione tissutale e quindi danno. Infine sicuramente le cellule TH17 prendono parte anche ai processi autoimmuni, infatti nell'animale da esperimento è stata dimostrato il loro ruolo nell'origine del danno cellulo-mediato. Sono tuttora in studio la loro presenza e i loro meccanismi d'azione in patologie autoimmuni umane come malattie reumatologiche e infiammatorie croniche intestinali.

Le cellule T helper CD4⁺ esprimenti IL-17 rappresentano una nuova linea cellulare, scoperta recentemente nei modelli murini e studiata anche nell'uomo, che si è trovata ad affiancare il noto paradigma della risposta T helper rappresentata dal binomio T_H1- T_H2. È ormai evidente da numerosi studi che esse sono ben distinte dalle precedenti, non solo perché si differenziano in seguito a stimoli diversi, ma anche perché esprimono un pattern citochinico specifico ¹.

Modelli animali di patologie umane dimostrano un loro coinvolgimento in vari processi, tra cui l'autoimmunità, la difesa contro alcune infezioni, malattie

croniche, allergiche e di altra natura; anche se meno numerosi, ci sono alcuni dati riguardo al loro ruolo direttamente nell'uomo.

La funzione di queste cellule appare dunque ambigua: in quanto induttrici di una risposta infiammatoria, da una parte proteggono l'organismo, ma allo stesso tempo, in particolari condizioni, sono in grado di danneggiarlo ^{2,3}.

Conoscere esattamente il ruolo che svolgono è importante non solo per chiarire la patogenesi di queste malattie, ma anche perché in futuro esse potrebbero rappresentare un importante target terapeutico.

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

canessa@alice.it

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto rispetto agli argomenti trattati.

Immunità innata

Il ruolo di questa linea cellulare nel sistema immunitario dell'uomo è ancora poco chiaro.

Tuttavia è noto che le cellule T_H17 sono implicate nella regolazione dell'immunità innata, svolgendo un'azione protettiva verso alcune infezioni batteriche: infatti i recettori delle citochine da loro prodotte sono presenti sull'epitelio e sullo stroma di cute, polmoni, colon e encefalo³.

Molti patogeni inoltre promuovono la differenziazione di queste cellule in vivo^{4,6}.

Ci proteggono dalle infezioni da patogeni extracellulari...

A differenza di IL-12/ IFN- γ , che sono coinvolte principalmente nella difesa contro patogeni intracellulari, IL-17, la citochina più importante espressa dalle cellule T_H17 , e il suo principale induttore IL-23, sono importanti nella difesa da patogeni extracellulari, come *Klebsiella pneumoniae* e *Criptococcus neoformans*. Ciò dipende dal fatto che mentre IFN- γ stimola il killing dei batteri intracellulari, IL-17 recluta e attiva i neutrofili^{3,7,8}.

IL-17 e il suo principale induttore IL-23, sono importanti nella difesa da patogeni extracellulari.

Infatti si è osservato che topi privi di recettore per IL-17 mostravano alterata difesa contro *Klebsiella pneumoniae*, che comportava uno scarso reclutamento dei neutrofili. Al contrario, una sovraespressione di IL-17 risultava in un'infiltrazione di leucociti^{1,9,12}.

...ma anche intracellulari

Recentemente tuttavia è stato dimostrato che le cellule CD4⁺ produttrici di IL-17 rivestono un ruolo importante anche nella complessa risposta immunitaria anti-micobatterica¹³.

IL-23 e IL-17 hanno infatti un ruolo particolare nella difesa da *Mycobacterium tuberculosis* nel topo, in cui rappresentano la prima linea di difesa presente in periferia contro l'infezione al momento del challenge

dopo la vaccinazione. Ciò conferma il ruolo di tali cellule nella sorveglianza immunitaria^{14,15}.

Sono coinvolte nella psoriasi

Il legame con le molecole antimicrobiche, è supportato anche da esperimenti fatti su lesioni psoriasiche, che notoriamente ne contengono tante.

Sulla cute di soggetti affetti da psoriasi, sono state riscontrate cellule dendritiche produttrici IL-23 insieme a mRNA per altre citochine proprie della risposta T_H17 ³. Inoltre il supernatante di cellule T isolate da cute psoriasica induce la produzione di peptidi antibatterici da parte dei cheratinociti e questa induzione è bloccata da anticorpi anti IL17-A¹⁶. Si deduce dunque che l'espressione di peptidi antibatterici da parte delle cellule della cute psoriasica è promossa dalle cellule T_H17 .

Secondo altri studi IL-23 può essere responsabile dell'inizio della flogosi cutanea; si suppone perfino che il gene per IL-23R indichi suscettibilità alla psoriasi³.

Ci difendono dalle infezioni fungine ma...

Questa linea cellulare è coinvolta anche nella risposta antifungina affiancata alle cellule T_H1 , in quanto prodotti microbici fungini stimolano la differenziazione T_H17 ^{2,17}.

Tuttavia se la risposta infiammatoria è disregolata, si verifica un peggioramento della malattia fungina: un'esagerata attivazione dell'asse IL-23/IL-17 può regolare negativamente la resistenza T_H1 -mediata ed esacerbare l'infezione da *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*¹⁸.

Infiammazione cronica

Se da una parte tali cellule proteggono da numerose infezioni, dall'altra esse sono anche cellule proinfiammatorie: è noto infatti che le cellule T_H17 svolgono un ruolo importante nelle patologie infiammatorie croniche³.

Nella flogosi cronica, cellule dendritiche stimolate dall'antigene e macrofagi producono IL-23, che promuove la risposta T_H17 ; l'IL-17 prodotta innesca la produzione di una varietà di mediatori flogogeni⁷ (Fig. 1).

Alcuni esempi: le vie aeree...

Un modello particolare di flogosi cronica in cui sono coinvolte queste cellule è l'asma allergico.

Il coinvolgimento delle cellule T_H17 nelle forme di asma grave è provato dal lavoro di Bullens et al. Essi

Le cellule TH17 svolgono un ruolo importante nelle patologie infiammatorie croniche.

dimostrano infatti che nell'escreato di pazienti con forme severe di malattia c'è una grande quantità di IL-17A e IL-8 (CXCL8) – la cui produzione è indotta da IL-17A, responsabile del reclutamento dei neutrofili, e che la quota correla con la conta di queste cellule nel liquido stesso. L'infiltrazione di neutrofili contribuisce all'ipersecrezione delle ghiandole bronchiali, all'iperreattività e al rimodellamento delle vie aeree¹⁹⁻²¹. Anche IL-17F, altra citochina espressa dalle T_H17, è

coinvolta nella patogenesi dell'asma. Il gene corrispondente infatti è sovraespresso nelle vie aeree dei pazienti asmatici, dove essa induce altre citochine e chemochine e recluta neutrofili.

Inoltre esiste una variante di IL-17F, dovuta ad una sostituzione aminoacidica (H161R), che perde la capacità pro-infiammatoria, e perfino blocca la promozione dell'espressione di IL-8.

Ciò suggerisce quindi un possibile ruolo terapeutico di questa variante antagonista di IL-17F nella patologia asmatica²²⁻²³.

Altri numerosi lavori confermano la relazione tra concentrazione di IL-17 nei tessuti e gravità dell'asma²⁴⁻²⁹⁻³⁰.

Tuttavia in vitro IL-17 inibisce l'attivazione delle cellule T CD4⁺ murine e l'espressione di chemochine che intervengono nella risposta T_H2, protagonista della patologia; questo dato insieme ad altri fanno pensare

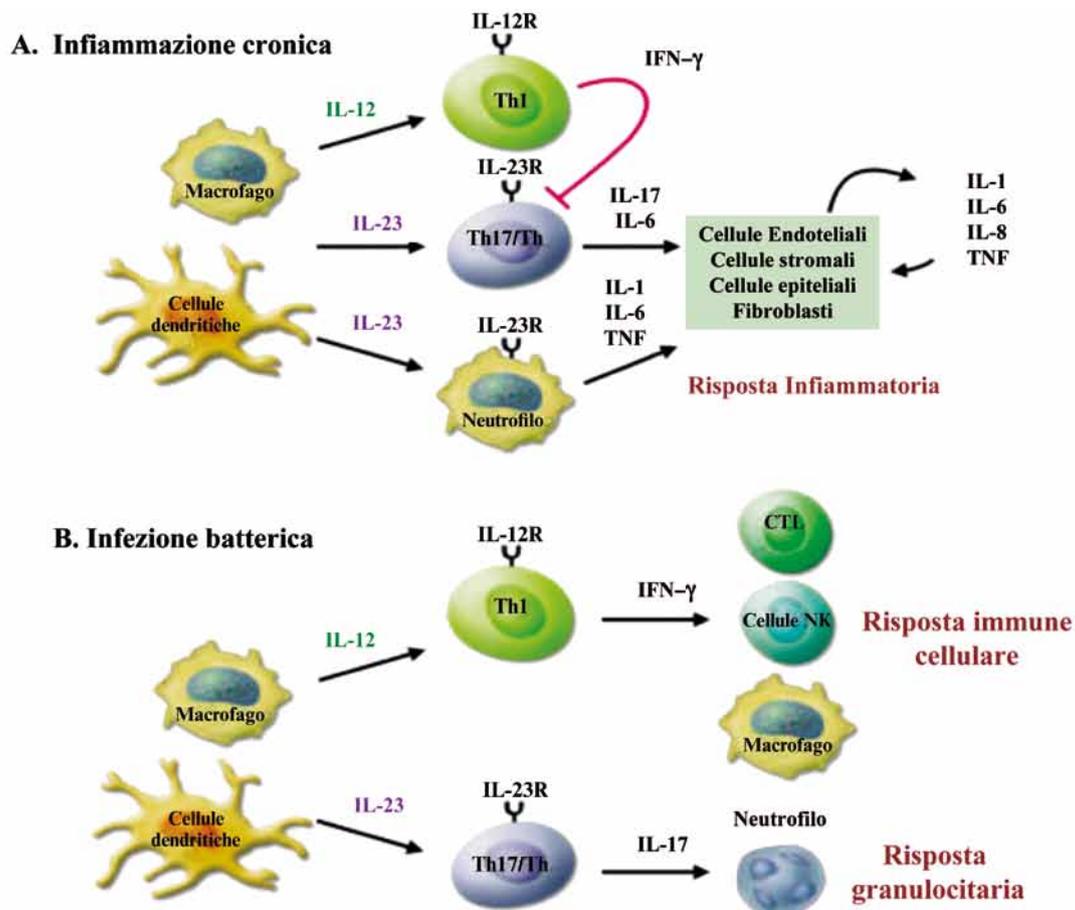


Fig. 1. A) Le cellule dendritiche e i macrofagi stimolati dagli antigeni producono IL-23, che promuove lo sviluppo delle cellule TH17. Queste esprimono IL-17, che scatena una potente risposta infiammatoria. Anche IL-23 stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie. IFN-gamma prodotto dalle cellule TH1 sopprime la differenziazione delle cellule TH17. B) IL-23 prodotta dai macrofagi e dalle cellule dendritiche attiva le cellule TH17 e altre cellule esponenti IL-17; questa citochina induce il reclutamento dei neutrofili

ad una funzione regolatoria negativa dell'IL-17 sulla fase effettrice dell'asma^{8 31}.

Numerosi lavori confermano la relazione tra concentrazione di IL-17 nei tessuti e gravità dell'asma.

È stato quindi ipotizzato per questa citochina un duplice ruolo nell'asma allergico: è richiesta per l'induzione della patologia ma regola questa negativamente una volta che si è stabilita^{32 33}.

Sempre nell'ambito della patologia respiratoria cronica, recentemente sono state rilevati prodotti della linea T_H17 in alte concentrazioni nell'escreato di pazienti con fibrosi cistica; questo dato fa pensare ad un possibile ruolo dell'asse IL-23/IL-17 in tale malattia³⁴.

Le coronarie ...

Un altro tipo di risposta infiammatoria cronica in cui è coinvolta l'IL-17 è quella alla base dell'aterosclerosi: uno studio ha infatti dimostrato un aumento dei livelli plasmatici di IL-17 e di altre citochine a questa correlate, nei pazienti con angina instabile e infarto miocardico acuto, ipotizzando quindi che l'infiammazione IL-17-mediata possa avere un ruolo nel promuovere l'instabilità clinica in soggetti con malattia coronarica³⁵.

... e il rene

Questa citochina sembra giocare un ruolo di primo piano anche in una patologia umana pediatrica, come la sindrome nefrosica: ben due differenti studi infatti dimostrano un'elevata concentrazione di IL-17 nel siero e nelle urine di pazienti con recidiva di tale forma rispetto a quelli in remissione, ipotizzando che essa possa essere coinvolta nella fisiopatologia del processo e che i suoi livelli correlino con l'attività della malattia stessa^{36 37}.

Ruolo nelle reazioni da ipersensibilità ...

Le cellule T_H17 sono implicate anche in altri tipi di flogosi cronica, come le reazioni di ipersensibilità da contatto e ritardata: infatti in topi difettosi di IL-17 queste reazioni sono sopresse^{7 30 38 39}.

... e forse nel rigetto al trapianto

È stato dimostrato un coinvolgimento dell'IL-17 anche

Due esempi di danno mediato dall'IL-17 sono il miocardio e il tessuto osseo: le cellule coinvolte nella patogenesi della miocardite sono produttrici di IL-17.

nella reazione di rigetto al trapianto⁴⁰. A questo proposito, un recente studio ha dimostrato la partecipazione di cellule della memoria T_H17 specifiche per il collagene tipo V nella primary graft dysfunction (PGD) dopo trapianto polmonare⁴¹.

Secondo altre fonti invece, lo sviluppo di GVHR acuta nei trapianti non sembrerebbe influenzato dal difetto di IL-17⁸.

Il ruolo delle cellule T_H17 nella patologia infiammatoria trova conferma nel fatto che IL-27, potente stimolo inibitorio di questa linea, è un inibitore di alcuni processi flogistici cronici.

Stumhofer et al. hanno dimostrato infatti che topi privi di IL-27R con infezione cronica da *Toxoplasma gondii* controllano la replicazione del parassita nel cervello ma sviluppano una patologia letale mediata da una esagerata risposta T_H17, concludendo che IL-27 è un possibile target terapeutico per trattare le patologie infiammatorie T_H17-associate⁴².

Le cellule T_H17 possono essere in alcuni casi molto "aggressive": infatti, poiché i recettori delle citochine da esse prodotte sono espresse in fibroblasti, cellule epiteliali ed astrociti, possono favorire l'infiammazione e la distruzione tissutale⁹.

Due esempi di danno mediato dall'IL-17 sono il miocardio e il tessuto osseo: nei modelli sperimentali di miocardite, le cellule coinvolte nella patogenesi sono produttrici di IL-17; la carenza di tale citochina infatti riduce la gravità della malattia⁴³.

Riguardo al metabolismo osseo, la risposta T_H17-mediata ha un ruolo opposto a quella T_H1: le cellule della linea T_H17 sono responsabili della proliferazione degli osteoclasti, quindi del riassorbimento osseo, mentre IFN- γ protagonista della risposta T_H1- ha l'effetto opposto⁸.

Una patologia umana che comprende vari effetti nocivi mediati dall'IL-17A è l'istiocitosi a cellule di Langhans: in essa infatti è presente la formazione cronica di granulomi, il riassorbimento osseo e le lesioni dei

tessuti molli con occasionale neurodegenerazione. Uno studio in particolare ha dimostrato che durante la fase attiva di malattia si riscontrano alti livelli sierici di IL-17A. Essa potrebbe quindi rappresentare il target nel trattamento dell'istocitosi ⁴⁴.

Autoimmunità: nuovi attori sulla scena

Entrano in gioco le cellule T_H17

Vari dati sperimentali da tempo dimostrano un coinvolgimento delle cellule T_H17 nella patologia autoimmune, non solo nei modelli animali ma anche nell'uomo.

L'ipotesi dell'esistenza della linea cellulare T_H17 nasce proprio per spiegare l'origine del danno tissutale cellulo-mediato nell'autoimmunità.

Fino a poco tempo fa infatti si riteneva che le cellule T_H1 avessero un ruolo da protagonista nelle malattie autoimmuni organo-specifiche, in quanto erano stati osservati infiltrati linfocitari perivascolari propri di reazioni di ipersensibilità ritardata in modelli sperimentali di autoimmunità, come la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide ⁸. Ci si attendeva quindi che somministrando IFN- γ ad un modello animale di encefalite sperimentale autoimmune (EAE)- forma preclinica della sclerosi multipla umana-, questa peggiorasse, mentre, in presenza di un anticorpo anti-IFN- γ , migliorasse.

Invece in laboratorio è stato dimostrato che il difetto di IFN- γ , di recettore di IFN- γ o di IL-12 non annulla, anzi in alcuni casi favorisce, l'instaurarsi e la gravità di tale patologia nel modello murino ^{45 46}, e aumenta anche la suscettibilità ad uveite autoimmune ⁴⁷.

Da questi dati si è concluso quindi che la linea T_H1 non poteva essere la sola responsabile del danno tissutale nelle patologie autoimmuni, ma che probabilmente esisteva un'altra linea cellulare coinvolta ^{1 8 9}.

Alcuni esperimenti dimostrano che si tratta proprio delle cellule T_H17.

Vari dati sperimentali da tempo dimostrano un coinvolgimento delle cellule TH17 nella patologia autoimmune.

Alcuni esempi: l'artrite...

Un esempio è rappresentato dal modello di artrite sperimentale: topi difettosi di IFN- γ presentano infatti un alto numero di citochine infiammatorie, in particolare di IL-17, e nelle articolazioni è presente un forte infiltrato di granulociti neutrofili; inoltre animali privi di IL-17 sono resistenti all'instaurarsi della malattia ^{1 9 48}. Per adesso è stata sperimentata con successo un trattamento a base di anti-IL17A nell'artrite murina. È stato però ipotizzato che, nella prospettiva di una nuova terapia dell'artrite nell'uomo, probabilmente avrà più valore regolare l'intera linea cellulare piuttosto che neutralizzare la sola IL-17 ⁴⁹.

... le malattie infiammatorie intestinali

Riguardo alle patologie infiammatorie intestinali (IBD), è noto che esse siano dovute ad una risposta immunitaria mucosale abnorme, facilitata anche da fattori microbici e anomalie epiteliali ^{50 51}, e che siano coinvolte IL-12-propria della risposta T_H1- e IL-23. Infatti il trattamento con anticorpi monoclonali anti-p40 (subunità comune ai recettori de entrambe le citochine) reverte l'infiammazione intestinale. In realtà recenti studi su modelli animali dimostrano che IL-23 è essenziale per le manifestazioni cliniche, mentre IL-12 non lo è ⁵¹; solo IL-23 regola direttamente la capacità delle cellule dendritiche di indurre lesioni infiammatorie intestinali ⁵².

... l'uveoretinite

Un altro caso in cui le cellule T_H17 si affiancano alla nota risposta T_H1, assumendo un ruolo di rilievo, è la uveoretinite sperimentale autoimmune (EAU): un recente lavoro dimostra che mentre nella prima fase del processo predomina la risposta mediata da IFN- γ , nelle ultime fasi si afferma l'IL-17 ⁵³.

... e l'encefalite

Riguardo all'encefalite, Chen et al. hanno dimostrato che il trattamento precoce di topi con anticorpi specifici diretti contro la subunità p19 di IL-23, migliora la EAE. Recentemente altri gruppi hanno verificato che anche trattando il topo con anticorpi specifici anti IL-17, questo diventa resistente alla EAE ^{1 9}.

Il coinvolgimento della linea T_H17 nell'autoimmunità cerebrale è comunque provato anche dal fatto che IL-27, principale stimolo inibitorio di queste cellule, ha un'importante ruolo nel reprimere la risposta autoimmune nell'encefalo ⁵⁴.

Lo studio delle funzioni della IL-23 ha infine confermato il ruolo di queste cellule nell'autoimmunità: nel

2003 è stato osservato che il topo privo del gene per IL-23 ma non di quello per IL-12 era resistente a forme di EAE, CIA e malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) nei modelli murini, e tale resistenza correleva con il difetto in espressione di IL-17^{3 16 51 52 54 56}. Se poi si trasferivano in topi suscettibili per EAE cellule CD4⁺ coltivate in vitro con antigene in presenza di IL-23 ma non di IL-12, diventavano patogene¹⁶.

Cellule T_H1: ormai fuori scena?

Da questi esperimenti le cellule T_H1 sembrano essere un importante freno anti-infiammatorio, ribaltando completamente il paradigma T_H1-T_H2.

Tuttavia l'encefalite avviene anche in topi privi di IL-17, anche se in forma attenuata; inoltre è stato osservato che topi privi di T-bet, fattore coinvolto nella differenziazione in senso T_H1, sono molto resistenti allo sviluppo della malattia⁵² e la soppressione di T-bet migliora l'EAE^{57 58}.

Probabilmente dunque le cellule T_H1 non sono totalmente estranee alla patologia autoimmune; nonostante le opinioni contrastanti⁶⁰, l'ipotesi più accreditata finora è che entrambe le linee siano coinvolte, così come lo sono nella difesa contro le infezioni, ma che intervengano in momenti diversi della risposta: le cellule T_H17 sono generate per prime e dirigono la fase iniziale del processo; le T_H1 invece, in un secondo momento, perpetuano l'infiammazione tissutale. Tale ipotesi non è stata testata ancora sperimentalmente, ma dati preliminari raccolti sulla cinetica dell'espressione citochinica nel modello di EAE mostrano un primo picco di IL-17, seguito da quello di IFN- γ che persiste più a lungo⁵⁹.

E nell'uomo?

Anche nell'uomo l'espressione di IL-17 è stata associata a molte malattie autoimmuni: essa è stata riscontrata nel siero e negli organi bersaglio di pazienti affetti da artrite reumatoide^{61 62}, sclerosi multipla, MICI e lupus eritematoso sistemico (LES)⁶³, oltre che nel liquido sinoviale di pazienti affetti da artrite di Lyme^{1 7-9 64}.

Nel morbo di Crohn cellule producenti solo IL-17 o IL-17 e IFN- γ , sono state identificate nel sangue periferico e nella mucosa intestinale.

Anche nella granulomatosi di Wegener è presente una risposta T_H17⁶².

Infine un recentissimo studio ha riscontrato un'upregolazione del sistema T_H17/IL-23 nella sindrome di Sjogren, registrando un'alta concentrazione di IL-17 e IL-23 nel siero, nella saliva e nelle ghiandole salivari dei pazienti affetti⁶⁵.

Conclusioni

Il coinvolgimento di tale linea cellulare in numerose patologie umane, in particolare autoimmuni, e la conoscenza delle tappe del processo patogenetico, apre la strada a nuove prospettive terapeutiche.

Visti i risultati ottenuti nel modello animale infatti, si prospetta l'uso della neutralizzazione delle citochine implicate per trattare queste patologie.

Dati recenti mostrano ad esempio che la terapia con anti-p40 potrebbe essere efficace anche per il trattamento di patologie autoimmuni umane, come il morbo di Crohn e la psoriasi^{52 66 67}.

Dato però il ruolo regolatorio "positivo" che hanno in alcune patologie, una preoccupazione riguardo al possibile blocco di tali citochine a fini terapeutici è il potenziale rischio di sviluppare infezioni, legate alla carenza di queste, e tumori, o esacerbare le infiammazioni allergiche^{31 52}.

Inoltre ancora non è del tutto chiaro il ruolo esatto di tali fattori nel determinare la gravità della patologia autoimmune, quindi saranno necessari numerosi studi prima di mettere in pratica tale ipotesi.

Infine è importante osservare che IL-17 è prodotta in grandi quantità anche in cellule non appartenenti al sistema immunitario, come tessuti dell'apparato genitale, ad esempio tessuto fibroso uterino e leiomiomi⁸, dato che aumenta la curiosità riguardo alle molteplici funzioni di questa citochina.

Bibliografia

- 1 Chen Dong C. *Diversification of T-helper-cell lineages: findings the family root of IL-17 producing cells*. Nat Rev Immunol 2006;6:329-33.
- 2 Bird L. *T cells: Human T_H17 cells take center stage*. Nat Rev Immunol 2007;7:413.
- 3 Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. *Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells*. Nat Immunol 2007;8:950-7.
- 4 Khader SA, Pearl JE, Sakamoto K, et al. *IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN-gamma responses if IL-12p70 is available*. J Immunol 2005;175:788-95.
- 5 Cruz A, Khader SA, Torrado E, et al. *Cutting edge: IFN-gamma regulates the induction and expansion of IL-17-producing CD4 T cells during mycobacterial infection*. J Immunol 2006;177:1416-20.
- 6 Olsen AW, Hansen P, Holm A, et al. *Efficient protection against Mycobacterium tuberculosis by vaccination*

- with a single immunodominant epitope from the ESAT-6 antigen. *Eur J Immunol* 2000;30:1724-32.
- 7 Iwakura Y, Ishigame H. *The IL-23/IL-17 axis in inflammation*. *J Clin Invest* 2006;116:1218-22.
 - 8 Steinman L. *A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage*. *Nat Med* 2007;13:139-45. Review. Erratum in: *Nat Med* 2007;13:385.
 - 9 Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. *T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity*. *Nat Immunol* 2007;8:345-50. Review.
 - 10 Happel KI, Zheng M, Young E, et al. *Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to Klebsiella pneumoniae infection*. *J Immunol* 2003;170:4432-6.
 - 11 Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, et al. *Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense*. *J Exp Med* 2001;194:519-27.
 - 12 McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. *Understanding the IL-23/IL-17 immune pathway*. *Trends Immunol* 2005;27:17-23.
 - 13 Scriba TJ, Kalsdorf B, Abrahams DA, et al. *Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4+ T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response*. *J Immunol* 2008;180:1962-70.
 - 14 Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. *IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge*. *Nat Immunol* 2007;8:369-77.
 - 15 Khader SA, Cooper AM. *IL-23 and IL-17 in tuberculosis*. *Cytokine* 2008;41:79-83.
 - 16 Laurence A, O'Shea JJ. *T(H)-17 differentiation: of mice and men*. *Nat Immunol* 2007;8:903-5.
 - 17 Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. *Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells*. *Nat Immunol* 2007;8:942-9.
 - 18 Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. *IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance*. *Eur J Immunol* 2007;37:2695-706.
 - 19 Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. *IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx?* *Respir Res* 2006;7:135.
 - 20 Chen Y, Thai P, Zhao YH, et al. *Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop*. *J Biol Chem* 2003;278:17036-43.
 - 21 Honorati MC, Cattini L, Facchini A. *IL-17, IL-1beta and TNF-alpha stimulate VEGF production by differentiated chondrocytes*. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:683-91.
 - 22 Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, et al. *IL-17F sequence variant (His 161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:795-801.
 - 23 Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, et al. *Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease*. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1109-14.
 - 24 Barczyk A, Pierzchala W, Sozanska E. *Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine*. *Respir Med* 2003;97:726-33.
 - 25 Hashimoto T, Akiyama K, Kobayashi N, et al. *Comparison of IL-17 production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:51-4.
 - 26 Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. *IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:430-8.
 - 27 Linden A, Adachi M. *Neutrophilic airway inflammation and IL-17*. *Allergy* 2002;57:769-75.
 - 28 Kools JK, Kanaly ST, Ramsay AJ. *Interleukin-17: an emergent role in lung inflammation*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:9-11.
 - 29 Hellings PW, Kasran A, Liu Z, et al. *Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:42-50.
 - 30 Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, et al. *Antigen-Specific T cell sensitization is impaired in il-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses*. *Immunity* 2002;17:375-87.
 - 31 Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, et al. *Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma*. *J Exp Med* 2006;203:2715-25.
 - 32 Fujiwara M, Koichi Hirose K, Kagami S, et al. *T-bet inhibits both TH2 cell-mediated eosinophil recruitment and TH17 cell-mediated neutrophil recruitment into the airways*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:662-70.
 - 33 Wielhler S, Proud D. *Interleukin-17A modulates human airway epithelial responses to human rhinovirus infection*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L505-15.
 - 34 Dubin PJ, McAllister F, Kolls JK. *Is cystic fibrosis a TH17 disease?* *Inflamm Res* 2007;56:221-7.
 - 35 Hashmi S, Zeng QT. *Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease*. *Coron Artery Dis* 2006;17:699-706.
 - 36 Kiliš-Pstrusińska K, Zwolińska D, Medyńska A, et al. *Interleukin-17 concentration in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome*. *Przegl Lek* 2006;63(Suppl 3):198-200.

- 37 Matsumoto K, Kanmatsuse K. *Increased urinary excretion of interleukin-17 in nephrotic patients.* Nephron 2002;91:243-9.
- 38 Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, et al. *Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes.* J Invest Dermatol 2000;115:81-7.
- 39 Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. *IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha.* J Immunol 1999;162:494-502.
- 40 Antonysamy MA, Fanslow WC, Fu F, et al. *Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors.* J Immunol 1999;162:577-84.
- 41 Bobadilla JL, Love RB, Jankowska-Gan E, et al. *Th-17, monokines, collagen type V, and primary graft dysfunction in lung transplantation.* Am J Respir Crit Care Med 2008;177:660-8.
- 42 Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, et al. *Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system.* Nat Immunol 2006;7:937-45.
- 43 Rangachari M, Mauermann N, Marty RR, et al. *T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17.* J Exp Med 2006;203:2009-19.
- 44 Coury F, Annels N, Rivollier A, et al. *Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion.* Nat Med 2008;14:81-7.
- 45 Tran EH, Prince EN, Owens T. *IFN-gamma shapes immune invasion of the central nervous system via regulation of chemokines.* J Immunol 2000;164:2759-68.
- 46 Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, et al. *Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis.* J Exp Med 2004;200:79-87.
- 47 Jones LS, Rizzo LV, Agarwal RK, et al. *IFN-gamma-deficient mice develop experimental autoimmune uveitis in the context of a deviant effector response.* J Immunol 1997;158:5997-6005.
- 48 Irmeler IM, Gajda M, Bräuer R. *Exacerbation of antigen-induced arthritis in IFN-gamma-deficient mice as a result of unrestricted IL-17 response.* J Immunol 2007;179:6228-36.
- 49 Lubberts E. *IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? Cytokine 2008;41:84-91.*
- 50 Strober W, Fuss I, Mannon P. *The fundamental basis of inflammatory bowel disease.* J Clin Invest 2007;117:514-21.
- 51 Yen D, Cheung J, Heleen S, et al. *IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6.* J Clin Invest 2006;116:1310-6.
- 52 Chen Y, Langrish CL, McKenzie B, et al. *Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis.* J Clin Invest 2006;116:1317-26.
- 53 Yoshimura T, Sonoda KH, Miyazaki Y, et al. *Differential roles for IFN-gamma and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis.* Int Immunol 2008;20:209-14.
- 54 Colgan J, Rothman P. *All in the family: IL-27 suppression of T_H17 cells.* Nat Immunol 2006;7:899-901.
- 55 Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. *Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain.* Nature 2003;421:744-8.
- 56 Strober W, Fuss I, Blumberg RS. *The immunology of mucosal models of inflammation.* Annu Rev Immunol 2002;20:495-549.
- 57 Gocke AR, Cravens PD, Ben LH, et al. *T-bet Regulates the Fate of Th1 and Th17 Lymphocytes in Autoimmunity.* J Immunol 2007;178:1341-8.
- 58 Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, et al. *Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis.* J Exp Med 2004;200:79-87.
- 59 Korn T, Reddy J, Gao W, et al. *Myelin-specific regulatory T cells accumulate in the CNS but fail to control autoimmune inflammation.* Nat Med 2007;13:423-31.
- 60 Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. *IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis.* J Immunol 2006;177:566-73.
- 61 Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, et al. *IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells.* J Immunol 1999;162:1246-51.
- 62 Müller A, Lamprecht P. *Interleukin-17 in chronic inflammatory and autoimmune diseases: rheumatoid arthritis, Crohn's disease and Wegener's granulomatosis.* Z Rheumatol 2008;67:72-4.
- 63 Wong CK, Ho CY, Li EK, et al. *Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus.* Lupus 2000;9:589-93.
- 64 Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, et al. *Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells.* J Immunol 2000;165:6107-15.
- 65 Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, et al. *Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: Findings in humans and mice.* Arthritis Rheum 2008;58:734-43.
- 66 Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. *A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis.* J Invest Dermatol 2004;123:1037-44.
- 67 Mannon PJ, Fuss I, Mayer L, et al.; Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. *Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease.* N Engl J Med 2004;351:2069-79.

I correlati immunologici di protezione indotti dalle vaccinazioni

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹ (coordinatore)

Chiara Azzari², Giorgio Bartolozzi³, Susanna Esposito⁴,
Gaetano Maria Fara⁵, Franco Giovanetti⁶, Milena Lo Giudice⁷



Parole chiave: vaccini, immunogenicità, correlati sierologici protezione

Abstract

In questo articolo vengono descritti alcuni punti importanti per illustrare quale sia l'utilità dei correlati sierologici di protezione. Il principale vantaggio che deriva dalla presenza di tali correlati è infatti la possibilità di predire l'efficacia clinica di un vaccino, in base alla sua immunogenicità. I correlati vengono stabiliti durante i trial clinici, in cui viene confrontata l'incidenza di malattia osservata tra i vaccinati, con quella osservata tra chi non è stato vaccinato. Contemporaneamente, viene solitamente indagato se esiste una data risposta anticorpale indotta dalla vaccinazione che sia correlata alla protezione dall'infezione, dalle sue manifestazioni cliniche o da altri esiti specifici, definita come correlato sierologico di protezione. È importante tuttavia sottolineare che il correlato sierologico di protezione, di estrema importanza quando si considerano i risultati di studi clinici, non sempre può avere un valore informativo per il singolo individuo. Solo per alcuni vaccini, infatti, è possibile identificare una soglia anticorpale al di sopra della quale possiamo definire la persona vaccinata come protetta, indipendentemente dalla distanza di tempo che intercorre tra la vaccinazione e il dosaggio del titolo anticorpale.

Introduzione

Come è noto, prima dell'autorizzazione alla vendita di un vaccino, ne viene valutato il profilo di sicurezza, la risposta immune (immunogenicità) e l'efficacia clinica. In particolare, gli studi di efficacia richiedono la partecipazione di un largo numero di persone seguite per periodi di tempo variabili, nella maggior

parte dei casi di uno-due anni almeno. In questi studi, viene confrontata l'incidenza di malattia osservata tra i vaccinati, con quella osservata tra chi non è stato vaccinato. Contemporaneamente, viene solitamente indagato se esiste una data risposta anticorpale indotta dalla vaccinazione che sia correlata alla protezione dall'infezione, dalle sue manifestazioni cliniche o

¹ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Ospedale Meyer, Università di Firenze; ³ Università di Firenze; ⁴ Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Sapienza Università di Roma; ⁶ ASL CN2 Alba Bra, Dipartimento di Prevenzione; ⁷ Pediatra di Famiglia, Palermo

martal.ciofidegliatti@opbg.net

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto rispetto agli argomenti trattati.

da altri esiti specifici. Tale risposta può essere definita come correlato sierologico di protezione¹. In questo articolo vengono descritti alcuni punti importanti per illustrare quale sia l'utilità di tali correlati e come si arrivi a definirli.

Quali vantaggi derivano dalla conoscenza dei correlati sierologici di protezione?

Il principale vantaggio che deriva dalla presenza di un correlato sierologico di protezione è la possibilità di predire l'efficacia clinica di un vaccino, in base alla sua immunogenicità.

Infatti, se il correlato sierologico di protezione indotto da un dato vaccino è noto, nuovi vaccini dello stesso tipo possono essere autorizzati all'uso in base ai risultati di studi di immunogenicità. Questo accade se viene dimostrato che la percentuale di vaccinati che raggiunge un titolo anticorpale uguale o superiore alla soglia validata come correlato sierologico di protezione non è significativamente inferiore alla percentuale osservata per i vaccini già in commercio.

Il principale vantaggio della presenza di un correlato sierologico di protezione è la possibilità di predire l'efficacia clinica di un vaccino.

In particolare, l'OMS definisce come uno dei criteri per la valutazione della non-inferiorità dei nuovi vaccini, la dimostrazione che la percentuale di soggetti con risposta immune alla vaccinazione non sia inferiore di più del 10% rispetto alla percentuale di soggetti che rispondono al vaccino di riferimento².

È importante sottolineare che il correlato sierologico di protezione, di estrema importanza quando si considerano i risultati di studi clinici, non sempre può avere un valore informativo per il singolo individuo. Solo per alcuni vaccini, infatti, è possibile identificare una soglia anticorpale al di sopra della quale possiamo definire la persona vaccinata come protetta, indipendentemente dalla distanza di tempo che intercorre tra

la vaccinazione e il dosaggio del titolo anticorpale. È questo il caso delle vaccinazioni contro la difterite, il tetano, il morbillo e la rosolia¹.

Una situazione diversa è invece rappresentata dal vaccino contro l'epatite B. Sappiamo infatti che le persone che a distanza di 1-2 mesi dalla terza dose della vaccinazione anti epatite B hanno un titolo di anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/mL sono protette verso l'infezione, mentre le persone con livelli anticorpali inferiori a questa soglia sono considerate come non protette³. Tuttavia, se la ricerca degli anticorpi anti-HBs viene effettuata ad una maggiore distanza di tempo dal completamento del ciclo vaccinale, chi ha un titolo < 10 mUI/mL non può essere definito come suscettibile. È noto infatti che il livello di anticorpi anti epatite B diminuisce con il passare del tempo dalla vaccinazione, ma anche chi ha bassi livelli anticorpali conserva la memoria immunologica indotta dal vaccino ed è verosimilmente protetto dall'infezione⁴.

Come si arriva a definire il correlato sierologico di protezione?

Come riportato nell'introduzione, è durante i trial clinici che solitamente si valuta la relazione tra risposta anticorpale alla vaccinazione ed efficacia clinica. Ad esempio, durante il trial clinico per valutare l'efficacia clinica verso le infezioni invasive del vaccino anti-pneumococco coniugato eptavalente, è stato confrontato il titolo anticorpale dei bambini vaccinati con quello dei bambini non vaccinati^{5,6}. Sono stati dosati i titoli degli anticorpi IgG rivolti verso i polisaccaridi capsulari (PRP) dei sette sierotipi di pneumococco inclusi nel vaccino. I risultati, illustrati in Figura 1, mostrano che quasi nessuno dei bambini non vaccinati aveva titoli anticorpali misurati con test ELISA compresi tra 0,15-0,50 $\mu\text{g/mL}$, mentre la quasi totalità dei vaccinati mostrava di aver raggiunto questi livelli. Era quindi presumibile che la soglia anticorpale corrispondente alla protezione clinica fosse compresa in questo range di valori.

Ulteriori valutazioni, condotte analizzando insieme i risultati di più studi, hanno portato l'OMS a raccomandare che la soglia anticorpale di 0,35 $\mu\text{g/mL}$ venisse utilizzata come misura principale per l'autorizzazione di nuovi vaccini coniugati contro lo pneumococco, e che questa soglia si applicasse a tutti i diversi sierotipi⁷. Veniva tuttavia sottolineato come tale soglia non costituisca necessariamente una evidenza di protezione a livello individuale, e che non dovrebbe essere

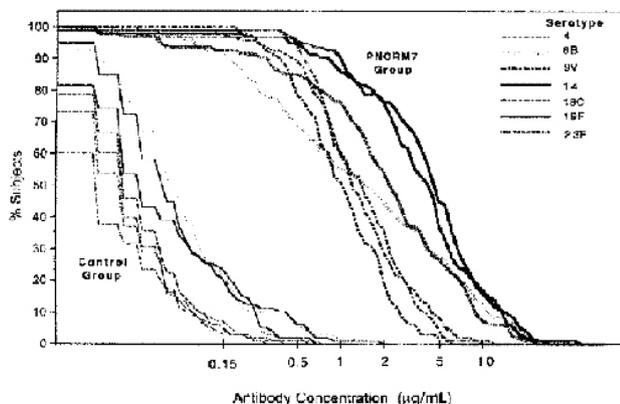


Fig. 1. Concentrazione anticorpale anti PRP in microgrammi per millilitri, in bambini vaccinati e non vaccinati con il vaccino coniugato anti-pneumococco eptavalente (da Siber et al., 2007⁹, mod.).

considerata da sola come l'unico punto per l'autorizzazione alla vendita.

Se un agente infettivo determina più quadri clinici, vi possono essere diversi correlati di protezione per ogni determinata localizzazione dell'infezione.

Inoltre, veniva riportato come i titoli anticorpali ELISA compresi tra 0,20 to 0,35 µg/mL correlino con titoli $\geq 1:8$ degli anticorpi misurati con il test di valutazione dell'attività opsonofagocitica (OPA), che a loro volta sono il miglior indicatore di efficacia clinica verso le infezioni invasive⁸. Come illustrato nel punto successivo, infatti, anche la metodologia utilizzata per valutare la risposta anticorpale e il tipo di anticorpi misurati è importante ai fini di una corretta interpretazione del correlato sierologico di protezione.

È interessante inoltre notare come, se un agente infettivo determina più quadri clinici, vi possano essere diversi correlati di protezione per ogni determinata localizzazione dell'infezione: per esempio il correlato sierologico di protezione per lo pneumococco riguarda la prevenzione

delle infezioni invasive, mentre la soglia anticorpale necessaria per prevenire malattie non invasive, come l'otite, o per la colonizzazione naso-faringea sembra essere maggiore⁹. Il correlato sierologico per questi esiti non è stato tuttavia ancora stabilito dall'OMS.

Come definire quali sono gli anticorpi che meglio correlano con l'efficacia clinica e quali test utilizzare per misurarli?

Un altro punto degno di nota è quale, tra gli anticorpi circolanti indotti da un dato vaccino, correli meglio con l'efficacia clinica. Per la determinazione del correlato immunologico di protezione, bisogna infatti individuare quale sia l'anticorpo che abbia il più elevato effetto protettivo e il cui dosaggio venga eseguito con la tecnica più standardizzata. Per i batteri capsulati, come il meningococco, lo pneumococco e l'emofilo, sono protettivi gli anticorpi IgG diretti verso il polisaccaride della capsula (PRP). Non tutti i metodi per dosare questi anticorpi sono tuttavia altrettanto validi. Ad esempio, per il vaccino coniugato anti-meningococco C è stato dimostrato che il test per la ricerca degli anticorpi anti-PRP con attività battericida (*serum bactericidal activity*; SBA) è il più indicato per definire il correlato sierologico di protezione. Si tratta infatti di un test che misura non solo la quantità di anticorpi, ma anche la loro funzionalità. Utilizzando tale metodica è stato possibile stabilire come soglia di protezione clinica un titolo $\geq 1:8$ ¹⁰.

Un altro meccanismo altamente protettivo è quello della opsonofagocitosi (OPA), cioè dell'induzione della fagocitosi dei batteri, ricoperti di anticorpi: il test di valutazione dell'attività opsonofagocitica degli anticorpi prodotti, fornisce una valida informazione della funzionalità degli anticorpi indotti dalla vaccinazione, ed è considerato come il miglior correlato di protezione clinica (soglia protettiva $\geq 1:8$). Per questo, un meeting coordinato dall'OMS nel 2008, dedicato ai criteri sierologici per la valutazione dei vaccini coniugati anti-pneumococco, ha proposto di porre maggiore enfasi sulla valutazione dei titoli OPA, in parallelo con i dati derivati dai test ELISA⁸. Il limite all'utilizzo del test OPA risiede tuttavia nella difficoltà di standardizzazione, e quindi di riproducibilità e confrontabilità dei suoi risultati. Visto che è stato dimostrato che i titoli anticorpali ELISA compresi tra 0,20 to 0,35 µg/mL correlano con titoli degli anticorpi OPA $\geq 1:8$, l'OMS raccomanda di includere dati riguardo il grado di correlazione tra questi due metodi nella documentazione presentata a suppor-

to dell'autorizzazione alla vendita di nuovi vaccini ⁸. Sempre per quanto riguarda i vaccini coniugati anti-pneumococco, va considerato che anche per il test ELISA, sono disponibili metodi diversi e i risultati ottenuti da laboratori differenti non possono essere direttamente confrontati. In particolare, il metodo ELISA di riferimento OMS riduce le probabilità di dosare anticorpi che non siano specifici della capsula polisaccaridica dello pneumococco, attraverso l'assorbimento con un polisaccaride della parete cellulare (CPS; test ELISA non-22F). Il metodo che prevede l'inibizione con il polisaccaride eterologo 22F mostrerebbe invece una migliore specificità dei risultati per quanto riguarda la correlazione con il test OPA, in particolare in presenza di titoli < 1 µg/mL ¹¹. Anche per i vaccini anti-varicella, vi sono diversi metodi di valutazione del titolo anticorpale indotto dalla

vaccinazione. Vengono infatti utilizzati sia un test ELISA (gp-ELISA), la cui soglia considerata protettiva è ≥ 5gp UI/mL, o un test di seroneutralizzazione basato su immunofluorescenza (FAMA), la cui soglia è ≥ 1:64 ¹².

Per determinare il correlato immunologico di protezione, bisogna individuare l'anticorpo con il più elevato effetto protettivo e il cui dosaggio venga eseguito con la tecnica più standardizzata.

Conclusioni

Ad oggi, conosciamo il correlato di protezione per molti agenti patogeni (Tab. I); il meccanismo immunitario che è alla base della protezione clinica varia tuttavia a seconda dell'agente eziologico, e non sempre l'immunità umorale rappresenta il principale strumento di difesa clinica verso l'infezione ¹³. Bisogna infatti considerare che alcuni agenti infettivi, in particolare i patogeni intracellulari, inducono principalmente una risposta degli anticorpi mucosali (IgA), e/o una risposta immune cellulo-mediata. In questi casi, quindi, può essere difficile definire quale sia la soglia protettiva di anticorpi circolanti. Per questo vi sono vaccini, quali l'antipertosse acellulare e i vaccini anti papillomavirus e rotavirus, per cui il correlato sierologico di protezione è ancora sconosciuto. Stabilire per ogni vaccino la soglia anticorpale protettiva è però un importante obiettivo di ricerca, perché consente di evitare di condurre, per ogni nuovo prodotto, studi clinici di vaste dimensioni e lunghi tempo di osservazione. Ogni volta che viene autorizzato alla vendita un nuovo vaccino, è d'altra parte indispensabile condurre una adeguata sorveglianza post-marketing, che consenta di monitorarne nel tempo l'efficacia sul campo.

Tab. I. Correlati sierologici di protezione per vaccinazioni. Adattata da Plotkin, 2008 ¹.

Vaccino	Test	Correlato di protezione
Tetano	Neutralizzazione della tossina	0,01-0,1 UI/mL
Difterite	Neutralizzazione della tossina	0,01-0,1 UI/mL
Poliomielite	Neutralizzazione	diluizione 1:4-1:8
Epatite B	ELISA	10 mUI/mL
Morbillo	Microneutralizzazione	120 mUI/mL
Rosolia	Immunoprecipitazione	10-15 mUI/mL
Pneumococco coniugato (malattie invasive)	ELISA OPA	0,20-0,35 µg/mL diluizione 1:8
Haemophilus influenzae tipo b coniugato	ELISA	0,15 µg/mL
Influenza	Inibizione dell'emoagglutinazione (HAI)	diluizione 1:40
Epatite A	ELISA	10 mUI/mL
Varicella	ELISA FAMA	≥ 5 UI/ml diluizione 1:64

Per approfondire

Carvalho L, Sun J, Kane C, et al. *Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: mechanisms underlying helminth modulation of dendritic cell function.* Immunology 2009;126:28-34.

Jackson JA, Friberg IM, Little S, et al. *Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies?* Immunology 2009;126:18-27.

Cooke A. *Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes?* Immunology 2009;126:12-7.

Bibliografia

- Plotkin SA. *Correlates of vaccine-induced immunity.* CID 2008;47:401-9.
- WHO Technical Report, 2004 - Annex 1 - *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations.*
- American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Accademy of Pediatrics 2006.
- Jack AD, Hall AJ, Maine N, et al. *What level of Hepatitis B antibody is protective?* JID 1999;179:489-92.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.* *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants.* *Pediatrics* 1998;101:604-11.
- World Health Organization. *“Recommendations for the Production and Control of Pneumococcal Conjugate Vaccines.”* Technical Report Series, No.927. Geneva: World Health Organization 2005, pp. 64-98.
- WHO/Health Canada Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Meeting Report 7-8 July 2008.
- Siber GR, Chang I, Baker S, et al. *Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies.* *Vaccine* 2007;25:3816-26.
- WHO Expert committee on biological standardization. *Clinical evaluation of group C meningococcal conjugate vaccines.* WHO/BS/07.2065.
- Henckaerts I, Goldblatt D, Ashton L, et al. *Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera.* *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:356-60.
- Public Health Agency of Canada. *Update on Varicella.* *CCDR* 2004:Volume 30.
- Edwards KM. *Development, acceptance and use of immunological correlates of protection in monitoring effectiveness of combination vaccines.* *CID* 2001;33(Suppl 4):S274-7.

Dichiarazione di conflitto d'interessi della Commissione Vaccini SIAIP.

	Ciofi degli Atti	Azzari	Bartolozzi	Esposito	Fara	Giovanetti	Lo Giudice
Azioni o stock options	-	-	-	-	-	-	-
Consulenze	-	GSK SPMSD	WYE	-	SPMSD	-	-
Compenso ricevuto per la redazione del presente materiale	-	-	-	-	-	-	-
Fondi di ricerca	-	-	-	NOVARTIS GSK WYE CRUCCELL	-	-	-
Compenso ricevuto per relazioni scientifiche o formazione	-	SPMSD	GSK WYE SPMSD	SPMSD WYE	SPMSD	SPMSD	SPMSD
Supporto spese congressi	NOVARTIS SPMSD	WYE	WYE	CRUCCELL WYE	-	WYE	SPMSD

CHI: Chiron; GSK: GlaxoSmithKline; SPMSD: Sanofi Pasteur MSD; WYE: Wyeth

L'Italian Pediatric Allergy Network: un'opportunità di ricerca per i clinici

Mauro Baldini¹, Roberto Bernardini², Irene Berti³, Attilio Boner⁴, Carlo Caffarelli⁵, Mauro Calvani⁶, Fabio Cardinale⁷, Loredana Chini⁸, Iride Dello Iacono⁹, Andrea Di Rienzo Businco¹⁰, Alessandro Fiocchi¹¹, Tullio Frediani¹², Stefania La Grutta¹³, Giorgio Longo¹⁴, Sandra Lucarelli¹⁵, Francesco Macri¹⁴, Alberto Martelli¹¹, Paolo Matricardi¹⁵, Paolo Meglio¹⁶, Stefano Miceli Sopo¹⁷, Viviana Moschese⁸, Antonella Muraro¹⁸, Elio Novembre¹⁹, Maria Francesca Patria²⁰, Umberto Pelosi²¹, Diego Peroni⁴, Giuseppe Pingitore²², Giampaolo Ricci²³, Giovanni Rossi²⁴, Guglielmo Scala²⁵, Mariangela Tosca²⁴, Salvatore Tripodi⁹

Fare ricerca clinica non è un'impresa facile in Italia. La routine quotidiana ed i mille problemi che assillano il pediatra richiedono il 99% delle sue energie e del suo entusiasmo. Clinici ospedalieri e universitari devono troppo spesso rinunciare ad avviare un progetto nuovo, a verificare un'ipotesi suggerita dalla esperienza clinica, a seguire un'idea innovativa. È difficile trovare collaborazioni, finanziare reattivi, avvalersi di consulenti statistici, preparare la documentazione per i comitati etici, motivare i giovani o i dipendenti perché diano "quel qualcosa in più" per fare ricerca. Così, la creatività italiana, che tutti ci riconoscono e molti ci invidiano, non riesce sempre a tradursi in risultati scientifici apprezzabili.

Quali soluzioni? Lamentarsi? Prendersela con il "Paese", con l'"Università", il "Sistema?". Un'alternativa possibile è riunire le forze, dividere i ruoli secondo le

competenze, evitare i conflitti "di bottega", mettere da parte l'orgoglio, e – smettendo di lamentarsi – cominciare a lavorare insieme. Con questo spirito, circa due anni fa, è nata al Congresso SIAIP di Salsomaggiore un'iniziativa spontanea, che è stata denominata "Italian Pediatric Allergy Network" o I-PAN.

Prima di dire cosa è I-PAN e bene dire cosa *non* è. I-PAN *non* è una nuova Società Scientifica (ma può contribuire al progresso della SIAIP); I-PAN *non* è una nuova mailing list (ma può tradurre in progetti di ricerca le idee originate nelle mailing-list); I-PAN *non* è un'Istituzione di ricerca (ma può aiutare gli Istituti di ricerca a lavorare insieme ai clinici del "territorio"); I-PAN *non* è un centro di potere (ma può aiutare chi non ha finanziamenti ma ha buone idee a trovare una strada per tradurle in progetti scientifici).

In poche parole I-PAN non è "contro" ma "con".

¹ AUSL Ravenna, UO Pediatria, Ravenna; ² Nuovo Ospedale San Giuseppe, UOC Pediatria, Empoli; ³ Ospedale Burlo Garofolo, Clinica Pediatrica, Servizio di Allergologia, Trieste; ⁴ Policlinico G.B. Rossi, Clinica Pediatrica, Servizio di Allergologia, Verona;

⁵ Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma, Parma; ⁶ Osp. San Camillo, UOC Pediatria, Roma; ⁷ Policlinico Consorziale, Clin. Pediatrica 1 "S. Maggiore", Immunoallergologia e Broncopneumologia, Bari; ⁸ Università di Tor Vergata, Clinica Pediatrica, Roma; ⁹ Osp "Fatebenefratelli", UOC Pediatria, Benevento; ¹⁰ Osp "Pertini", UOSD Allergologia Pediatrica, Roma; ¹¹ Clinica Melloni, UO Pediatria, Milano; ¹² Università "La Sapienza" Roma, Policlinico Umberto I, Clinica Pediatrica, Roma; ¹³ Consiglio Nazionale delle Ricerche, IBIM, Palermo; ¹⁴ IRCCS Burlo Garofolo, Centro Regionale Allergologia ed Asma Infantile, Trieste; ¹⁵ Charitè Medical School, Dept. of Pediatric Pneumology and Immunology, Berlino; ¹⁶ SSN, ASL RM-B, Servizio di Pediatria e Allergologia, Roma; ¹⁷ Università Cattolica, Policlinico A. Gemelli, Dip. di Scienze Pediatriche, Roma; ¹⁸ Università di Padova, Centro Regionale di Allergie Alimentari, Padova; ¹⁹ Istituto A. Meyer, Servizio di Allergologia Pediatrica, Firenze; ²⁰ Clinica Pediatrica De Marchi, Servizio Allergologia, Milano; ²¹ Ospedale Civile, UO Pediatria, Iglesias; ²² Osp "Grassi", UOC Pediatria, Roma; ²³ AOU Sant'Orsola-Malpighi, Servizio di Pediatria, Bologna; ²⁴ Istituto Gaslini, UO Pneumologia, Genova; ²⁵ Osp "Loreto Crispi", UOSD Allergologia, Napoli

Per definire cosa è I-PAN ci riferiamo alla semplicissima dichiarazione di intenti, una sorta di carta costituzionale dell'iniziativa, il cui testo completo è disponibile nel sito web del network. Nella dichiarazione si legge tra l'altro che "L'Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN) è una rete informale e spontanea di esperti clinici e ricercatori che intendono avviare studi condivisi sulle malattie allergiche in età pediatrica. Obiettivo del network è produrre nuove conoscenze finalizzate al miglioramento della qualità della gestione clinica del bambino con malattie allergiche. Gli esperti clinici svolgono il reclutamento, il monitoraggio clinico e la raccolta di dati e campioni biologici dei pazienti partecipanti agli studi. I servizi centralizzati garantiscono il supporto per il management scientifico, informatico e – all'occorrenza – di laboratorio. Consulenti esterni, esperti nel settore, potranno essere coinvolti su specifici progetti. La rete funziona attraverso una piattaforma informatica che garantisce l'armonizzazione e la standardizzazione dell'acquisizione dati che afferiscono ad un server centrale. I servizi centrali si occupano del data management, dell'analisi statistica e della elaborazione dei reports scientifici, in stretto contatto con i leader dei singoli progetti. Gli studi vengono eseguiti in base alle norme di good epidemiological

practices and good clinical practice. La gestione dei dati e dei campioni biologici segue regole e norme vigenti. Gli studi sono sottoposti all'approvazione dei Comitati Etici competenti. Nessun dato viene analizzato se non all'interno di un progetto approvato. Il network opera con spirito collaborativo e scientifico-clinico e si basa sul rispetto della pariteticità tra i partecipanti. L'adesione al gruppo avviene a titolo informale ed individuale, non ha alcun carattere vincolante per le Istituzioni di appartenenza e può essere ritirata in qualsiasi momento. I singoli aderenti restano liberi di organizzare multicentriche al di fuori del Network che includano anche altri membri del Network. L'adesione alle multicentriche generate dal Network segue le normali procedure di autorizzazione previste dalle singole Istituzioni di appartenenza. I dati, i campioni e la strategia di pubblicazione dei lavori scientifici generati dalle multicentriche sono gestiti dal Network nel suo complesso secondo regole condivise. Le decisioni vengono prese a maggioranza dei 2/3, in riunioni generali o tramite votazione on-line."

Il network riunisce oggi circa 30 esperti che operano in tutt'Italia (Fig. 1). Il primo progetto di ricerca è stato dedicato all'allergologia molecolare ("Panallergeni in Pediatria") ed ha superato la fase pilota per entrare in quella operativa. Alla multicentrica hanno aderito una parte consistente delle Istituzioni cui afferiscono i membri del network, secondo un normale iter di approvazione che include il parere dei singoli Comitati Etici. Il progetto, già presentato in congressi nazionali e internazionali, si concluderà nel 2011. Una speranza è che I-PAN cresca nello spirito con cui è stato avviato e che nuovi progetti di ricerca vengano proposti e finanziati attraverso i normali canali pubblici e privati. L'obiettivo è che il motto "Ricerca insieme per curare meglio" (Fig. 2) si traduca in realtà condivisa a tutti i livelli dell'Allergologia Pediatrica italiana.



Fig. 1. Gli esperti che partecipano all'Italian Pediatric Allergy Network.



"RICERCARE INSIEME
PER CURARE MEGLIO"

Fig. 2. Il logo ed il motto dell'Italian Pediatric Allergy Network.

Evidence-Based Medicine: come raccogliere e graduare l'evidenza

Luigi Terracciano, Holger Schünemann*, Jan Brozek**



Parole chiave: GRADE, linee guida, EBM

Abstract

La medicina basata sull'evidenza richiede l'integrazione tra le migliori evidenze disponibili ed i valori e le preferenze dei pazienti, la condivisione delle valutazioni tra medico e paziente e l'informazione sulla qualità sottesa alle evidenze scientifiche. Il gruppo di lavoro GRADE, una collaborazione di sviluppatori di linee guida, clinici, ricercatori in campo sanitario e metodologi, ha elaborato un sistema per la graduazione della qualità dell'evidenza e per lo sviluppo delle raccomandazioni per la pratica clinica, che comprende anche l'indicazione della forza di queste raccomandazioni, utilizzato negli ultimi anni da numerose organizzazioni scientifiche, inclusa l'OMS. Il GRADE dovrebbe essere concettualizzato come un sistema per la graduazione della qualità dell'evidenza e come un approccio sistematico e trasparente al processo di sviluppo delle raccomandazioni per la clinica pratica che comprende anche l'indicazione della forza di queste raccomandazioni. Il sistema GRADE specifica 4 gradi di evidenza: qualità elevata, moderata, bassa e molto bassa; la forza di una raccomandazione, distinta in raccomandazioni forti e deboli o condizionali a favore o contro un intervento, è definita come il livello al quale si può essere confidenti che gli effetti desiderabili di un intervento siano prevalenti rispetto a quelli indesiderabili.

Introduzione

La medicina basata sull'evidenza richiede l'uso delle competenze cliniche per integrare la migliore evidenza derivata dalla ricerca sistematica con le condizioni, le circostanze, le preferenze ed i valori dei destinatari delle cure mediche, cioè dei pazienti.

Quindi, le decisioni nella pratica clinica richiedono che i pazienti ed i medici condividano le valutazioni sui benefici e le ricadute delle strategie alternative

possibili. Chi prende delle decisioni sarà influenzato non solo dalle migliori valutazioni dei vantaggi e degli svantaggi attesi, ma anche dalla propria confidenza nella precisione di queste stime. Quest'ultimo aspetto richiede che gli attori delle scelte cliniche siano informati sulla qualità sottesa all'evidenza. Il gruppo di lavoro GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) ha definito il concetto di qualità dell'evidenza come il grado di confi-

Struttura Semplice Asma e Malattie Polmonari, Struttura Complessa di Pediatria, Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni, Milano;

* Chair, Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre, Hamilton, Canada;

** Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada

terrycom@hotmail.it, schuneh@mcmaster.ca

Gli Autori dichiarano di non aver alcun conflitto rispetto agli argomenti trattati.

denza nella correttezza della stima di un effetto, quando utilizzata nel contesto di singoli outcomes, mentre quando ci si trova nel contesto della produzione di linee guida la qualità dell'evidenza rappresenta il grado di confidenza che la stima dell'effetto sia adeguata a supportare le raccomandazioni¹⁻⁶.

Da dove ricaviamo l'evidenza?

La ricerca e l'utilizzo dell'evidenza scientifica nella pratica clinica richiedono la formulazione di quesiti clinici sensibili^{7,9}. Per la maggior parte dei quesiti le componenti chiave sono i pazienti (P), l'intervento (I) o esposizione, l'intervento o esposizione di comparazione (C) e gli outcomes (O): questi elementi presi insieme costituiscono il cosiddetto formato PICO (I).

Consideriamo questo esempio: nei pazienti con rinite allergica persistente (popolazione di pazienti) dovrebbero essere utilizzati antistaminici H1 per via orale (intervento) oppure no (non uso degli antistaminici H1 per via orale = intervento alternativo o comparazione) allo scopo di migliorare la qualità della vita, ridurre i sintomi e minimizzare gli effetti avversi (outcomes di interesse)?

Ci sono dei potenziali problemi che sorgono nella fase di formulazione di un quesito clinico. Uno è il fallimento nell'individuazione di tutte le alternative rilevanti. Ciò può essere particolarmente importante nelle linee guida internazionali in quanto le opzioni di trattamento variano per i pazienti nelle molteplici e diverse giurisdizioni. Due altri errori, strettamente correlati tra loro, nella formulazione dei quesiti sono il fallimento nell'includere tutti gli outcomes importanti per i pazienti, per esempio non considerare la qualità della vita o degli effetti avversi, e nel riporre eccessiva enfasi in outcomes surrogati che hanno una importanza dubbia per i pazienti come la funzionalità polmonare o resistenze nasali piuttosto che i sintomi o delle misure obiettive della qualità della vita.

Revisioni sistematiche

La formulazione del quesito clinico ci consente di condurre delle revisioni sistematiche. Il termine sistematico stabilisce esplicitamente che devono essere considerati dei criteri di inclusione ed esclusione per le evidenze e include la conduzione di una ricerca esaustiva delle evidenze disponibili, e la sintesi dei risultati

secondo regole esplicite che includono la valutazione delle variazioni degli effetti nei differenti sottogruppi di pazienti.

Quando una revisione sistematica accorpa dati di studi diversi per fornire una stima quantitativa dell'effetto globale del trattamento, questa sintesi viene definita una metanalisi. Le revisioni sistematiche forniscono una evidenza forte quando la qualità del disegno dello studio primitivo è alta e le dimensioni del campione esaminato sono ampie; forniscono invece una evidenza debole quando il disegno degli studi è scadente e le dimensioni del campione sono modeste. In molti dei passaggi di una revisione sistematica è implicato un giudizio degli autori (nell'individuazione dei criteri di inclusione ed esclusione, nell'applicazione di questi criteri agli studi potenzialmente eligibili, nella valutazione della qualità metodologica degli studi primary, e nella selezione di un approccio all'analisi dei dati), e quindi anche le revisioni sistematiche non sono immuni da errori, per esempio legati alla distorsione da pubblicazione (*publication bias*). Pertanto è necessario un approccio dettagliato, strutturato, e trasparente per la valutazione della qualità dell'evidenza nelle revisioni sistematiche (descriveremo questo approccio nella sezione sulla metodologia GRADE).

Ciononostante, con il loro approccio rigoroso all'identificazione ed alla sintesi dei dati, le revisioni sistematiche riducono la probabilità di bias nella stima dei legami causali tra le opzioni di gestione e le conseguenze per i pazienti.

Nel corso degli ultimi 15-20 anni, si è verificato un rapido incremento della letteratura riguardante i metodi utilizzati nelle revisioni sistematiche, compresi studi che forniscono una base empirica per informare le decisioni sui metodi usati nella sintesi dell'evidenza. Gli epidemiologi clinici hanno contribuito significativamente a questo incremento¹⁰.

La Tabella 1 mostra il processo di conduzione delle revisioni sistematiche.

Come abbiamo detto prima, per rispondere ai quesiti che la pratica clinica pone, i ricercatori che conducono una revisione sistematica dovrebbero iniziare con la formulazione di un quesito clinico. La formulazione di questo quesito costituisce il criterio specifico essenziale per decidere quali studi includere in una review. Questi criteri definiscono la popolazione, le esposizioni o gli interventi, l'intervento di comparazione e gli outcomes di interesse. Una revisione sistematica limiterà l'inclusione degli studi a quelli che soddisfano degli standard metodologici minimi. Per esempio le revisio-

Tab. I. Il processo di conduzione delle revisioni sistematiche.

<p>Definire il quesito</p> <ul style="list-style-type: none">□ Specificare i criteri di inclusione ed esclusione<ul style="list-style-type: none">• Popolazione• Intervento o esposizione (e comparazione)• Outcome• Metodologia□ Stabilire a priori ipotesi per spiegare l'eterogeneità
<p>Condurre la ricerca della letteratura</p> <ul style="list-style-type: none">□ Decidere le sorgenti di informazione: databases, esperti, aziende farmaceutiche, ricerca manuale diretta, files personali, registri, elenchi di citazioni o articoli recuperati□ Determinare i criteri di restrizione: intervallo temporale, dati non pubblicati, lingua□ Identificare i titoli e gli abstracts
<p>Applicare i criteri di inclusione ed esclusione</p> <ul style="list-style-type: none">□ Applicare i criteri di inclusione ed esclusione ai titoli e agli abstracts□ Recuperare il testo completo degli articoli eligibili (dalla selezione dei titoli ed abstracts)□ Applicare i criteri di inclusione ed esclusione agli articoli in estenso□ Selezione finale degli articoli eligibili□ Valutare il grado di concordanza della selezione degli studi
<p>Creare il formato di estrazione dei dati</p> <ul style="list-style-type: none">□ Estrazione dei dati: partecipanti, interventi, interventi in comparazione, disegno dello studio□ Risultati□ Qualità metodologica□ Valutare la concordanza della valutazione di validità tra gli estrattori dei dati
<p>Condurre l'analisi</p> <ul style="list-style-type: none">□ Determinare il metodo per accorpare i dati□ Accorpare i dati (se appropriato)□ Decidere sulla gestione dei dati mancanti

ni sistematiche che sono mirate a quesiti terapeutici includono spesso solo studi randomizzati controllati. Dopo aver valutato la potenziale eligibilità dei titoli e degli abstracts, ed avere ottenuto il testo completo degli studi potenzialmente eligibili, i revisori applicano i criteri di selezione agli articoli, valutando il testo completo. Dopo aver completato il processo di raccolta dei dati, valutano la qualità metodologica degli articoli eligibili ed estraggono i dati da ciascuno studio. Infine sintetizzano i dati, includendo, se appropriata, una sintesi quantitativa o metanalisi.

La formulazione del quesito clinico costituisce il criterio specifico essenziale per decidere quali studi includere in una review.

L'analisi include l'esame delle differenze tra gli studi inclusi, un tentativo di spiegare le differenze nei risultati (analizzando l'eterogeneità), un sommario dei risultati globali, ed una valutazione della loro precisione e validità. Sono disponibili linee guida corrispondenti a questo processo, utili per stimare la validità delle revisioni e per l'uso dei dati (Oxman et al. and AMSTAR) ¹¹.

Le linee guida e GRADE

Per essere utili ai clinici in maniera ottimale le revisioni sistematiche dovrebbero informare i documenti guida che aiutano chi è chiamato a decidere ad applicare l'evidenza nella cura della salute.

Le linee guida comprendono sistematicamente delle sintesi che forniscono strumenti operativi per aiutare i medici ed i pazienti nel prendere decisioni riguardo precise circostanze cliniche. Gli elementi chiave di ciascuna sintesi includono lo scopo delle linee guida, gli interventi e le pratiche considerate, le raccomandazioni più importanti e la forza dell'evidenza e delle

raccomandazioni ed i valori e le preferenze che li sostengono ¹²⁻¹⁴.

Un elenco delle linee guida curate dalla *US Agency for Healthcare Research and Quality* è disponibile presso la *National Guidelines Clearinghouse* (www.guidelines.gov) ¹⁵. Negli ultimi 10 anni il gruppo di lavoro GRADE ha significativamente fatto progredire il campo dello sviluppo delle linee guida.

Il gruppo di lavoro GRADE consiste in una collaborazione di sviluppatori di linee guida, clinici, ricercatori in campo sanitario e metodologi. Molte importanti organizzazioni, compresa l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) utilizzano l'approccio GRADE in quanto ha condotto ad un progresso nella valutazione dell'evidenza e nello sviluppo delle raccomandazioni in campo sanitario.

Il sistema GRADE distingue la qualità dell'evidenza dalla forza di una raccomandazione. Abbiamo definito precedentemente la qualità dell'evidenza. La forza di una raccomandazione, distinta in raccomandazioni forti e deboli o condizionali a favore o contro un intervento, è definita come il livello al quale si può essere confidenti che gli effetti desiderabili di un intervento siano prevalenti rispetto a quelli indesiderabili. Una raccomandazione all'azione richiede di prendere in considerazione la magnitudo del beneficio atteso e gli svantaggi di un intervento relativamente a tutti gli esiti importanti per il paziente, i valori e le preferenze associati e l'utilizzo delle risorse.

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 ¹⁶.

Il sistema GRADE specifica 4 gradi di evidenza: quali-

Un elenco delle linee guida curate dalla *US Agency for Healthcare Research and Quality* è disponibile presso la *National Guidelines Clearinghouse* (www.guidelines.gov).

Tab. II. Qualità dell'evidenza e spiegazione delle categorie.

Categoria	Spiegazione
Alta	È molto improbabile che ulteriori ricerche cambino la nostra confidenza nella stima dell'effetto
Moderata	È probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra confidenza nella stima dell'effetto e possano cambiare la stima
Bassa	È molto probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla nostra confidenza nella stima dell'effetto ed è probabile che cambino la stima
Molto bassa	Qualsiasi stima dell'effetto è molto incerta

tà elevata, moderata, bassa e molto bassa (Tab. II). Pur riconoscendo che la qualità dell'evidenza è di fatto un continuum e che qualsiasi categorizzazione comporta arbitrarietà e la possibilità di un eccesso di semplificazione, noi pensiamo che la chiarezza, la trasparenza e la comprensione intuitiva delle quattro categorie prevalga su queste limitazioni.

Disegno dello studio

I precedenti sistemi di graduazione dell'evidenza si affidavano quasi esclusivamente al disegno generale dello studio (per esempio trials randomizzati rispetto a studi osservazionali). Nel sistema GRADE il disegno dello studio rimane un fattore critico, ma non il solo, per giudizio sulla qualità dell'evidenza (Tab. III). Per le raccomandazioni sulle opzioni terapeutiche alternative, i trials randomizzati forniscono di gran lunga una evidenza più forte degli studi osservazionali, e degli studi osservazionali rigorosi forniscono una evidenza più forte degli studi non controllati su case series. Per questo nel sistema GRADE l'evidenza ottenuta dai trials randomizzati viene inizialmente valutata come di alta qualità, e quella ottenuta dagli studi osservazionali come di bassa qualità. Per esempio una revisione sistematica sull'effetto dell'uso di accessori per il letto (coperte, cuscini ecc.) di piume nel controllo dei sintomi asmatici non identificò alcun trial randomizzato che avesse studiato questo quesito ¹⁷. L'unica evidenza disponibile che indica che una maggiore frequenza di broncospasmo è associata all'uso di cuscini non di piu-

Tab. III. Fattori che influenzano la qualità dell'evidenza.

<ul style="list-style-type: none">• Disegno dello studio (sperimentale vs osservazionale)
Fattori che possono far diminuire la qualità
<ul style="list-style-type: none">• Limitazioni nel disegno o nell'esecuzione dello studio• Incoerenza dei risultati• Incertezza sulla diretta trasferibilità dell'evidenza• Imprecisione dei risultati• Distorsione da pubblicazione
Fattori che possono incrementare la qualità dell'evidenza
<ul style="list-style-type: none">• Grande ampiezza dell'effetto• Tutti i plausibili fattori confondenti ridurrebbero l'effetto dimostrato o lo aumenterebbero se nessun effetto è stato osservato• Gradiente dose-risposta

me deriva da due studi caso-controllo che trovarono un incremento del 20% della prevalenza di broncospasmo nella popolazione ed identificarono nell'incremento del tasso dell'uso di cuscini non di piuma (dal 44% al 67%) la sola esposizione domestica indoor che sembrava spiegare il fenomeno¹⁸. Questa evidenza sarebbe classificata inizialmente come di qualità bassa.

Nel sistema GRADE "l'opinione di esperti" non è una categoria della qualità dell'evidenza, ma un'interpretazione dell'evidenza esistente. Quindi "l'opinione di esperti" è quasi sempre necessaria per interpretare e contestualizzare l'evidenza, sia dal punto di vista clinico che metodologico.

Uno studio randomizzato o uno studio osservazionale ben disegnati e ben condotti forniscono una qualità dell'evidenza diversa da uno studio mal condotto. Quindi affidarsi solo al disegno dello studio ha evidenti limitazioni. GRADE fornisce dei criteri di qualità addizionali che servono a superare questa limitazione. Abbiamo identificato cinque fattori che possono ridurre la qualità dell'evidenza per ciascun disegno dello studio, e tre che possono aumentarlo (Tab. III).

Limitazioni nel disegno o nell'esecuzione dello studio

La qualità dell'evidenza inizialmente assegnata in base al disegno dello studio diminuisce quando lo studio è affetto da importanti limitazioni metodologiche che possono pregiudicare la loro stima dell'effetto del trattamento. Queste limitazioni comprendono la man-

canza di mascheramento dell'allocazione dei pazienti, la mancanza di cecità (*blinding*), in particolare se gli outcomes sono soggettivi e la loro valutazione è molto suscettibile ad errori, l'omissione dei dati per un'ampia proporzione di pazienti che avevano iniziato lo studio (numero elevato di pazienti persi al follow-up o mancata misurazione degli outcomes in un'ampia parte della popolazione), fallimento nell'adesione al principio dell'*intention-to-treat* durante l'analisi, la sospensione precoce per evidente beneficio, o il riferire selettivamente gli outcomes che mostrano un beneficio apparente del trattamento omettendo di riportare altri outcomes che dimostrano l'assenza di effetto^{19,23}.

Per esempio, l'evidenza dell'effetto dell'immunoterapia sublinguale sullo sviluppo di asma nei bambini con rinite allergica deriva da un unico studio randomizzato che non descrive la randomizzazione, il mascheramento dell'allocazione, ed il tipo di analisi, non cecità, ed il 21% dei pazienti persi al follow-up²⁴. Queste limitazioni molto serie giustificerebbero certamente un declassamento della qualità dell'evidenza di due livelli (cioè da alta a bassa). In un altro esempio, una revisione sistematica mostrò che la terapia familiare per i bambini con asma migliorava il broncospasmo diurno e il numero di giorni con limitazioni funzionali. Peraltro l'allocazione era chiaramente non occultata in uno dei due studi condotti e non era chiaro se fosse stata occultata nel secondo studio²⁵. Questa limitazione potrebbe giustificare il declassamento della qualità dell'evidenza di un livello.

Incoerenza dei risultati

Stime dell'effetto del trattamento molto differenti tra studi individuali (variabilità o eterogeneità dei risultati) suggeriscono l'esistenza di differenze reali negli effetti del trattamento in oggetto²⁶. Gli autori di una revisione sistematica dovrebbero tentare di identificare delle spiegazioni plausibili per risultati incoerenti ma, se non ne trovano, la qualità dell'evidenza diminuisce. La variabilità nei risultati degli studi individuali può derivare da differenze cliniche nella popolazione (per esempio i farmaci possono avere un effetto relativo maggiore in pazienti con maggiore severità della malattia), negli interventi (per esempio un effetto maggiore o maggiori effetti collaterali per dosi di farmaco più elevate), nella misura degli outcomes (per esempio differenze nella definizione di risposta al trattamento) o può essere legata a limiti metodologici quali problemi di randomizzazio-

La variabilità nei risultati degli studi individuali può derivare da differenze cliniche nella popolazione, negli interventi, nella misura degli outcomes, o da limiti metodologici.

ne, cessazione precoce dello studio, o distorsione da pubblicazione^{27,28}. Per esempio una revisione sistematica dell'immunoterapia desensibilizzante per via sottocutanea in adulti con rinite allergica riscontrò incoerenza nell'effetto del trattamento sui sintomi nasali che era suggerita sia dai test statistici che dall'esame visivo del forest plot. Nonostante gli sforzi per trovare una spiegazione a questa eterogeneità gli autori della revisione sistematica non furono in grado di spiegarla²⁹. In un altro esempio, una revisione sistematica mostrò che il chetotifene riduceva l'utilizzo di broncodilatatore nei bambini con asma lieve-moderata. Comunque vi era una significativa eterogeneità tra i risultati dei singoli studi trials ($I^2 = 76,1\%$)³⁰. Le analisi dei sottogruppi e della sensibilità spiegarono l'eterogeneità: l'effetto era più forte nei bambini in età scolare rispetto ai lattanti (differenza nelle popolazioni) e scomparve quando furono considerati gli studi con un cecità (blinding) adeguata (differenze nei limiti metodologici dello studio).

Incertezza sulla diretta trasferibilità dell'evidenza

Il GRADE distingue due tipi di incertezza sulla trasferibilità diretta: comparazioni indirette e differenze nelle popolazioni, interventi, ed outcomes di interesse tra gli studi (evidenza esistente) e lo scopo della raccomandazione (quesito clinico). La comparazione indiretta si verifica quando, per esempio, la raccomandazione è rivolta alla scelta tra due farmaci attivi: A o B, ma sono disponibili solo studi che hanno comparato A con un placebo e B con un placebo. Questi studi consentono una comparazione indiretta della grandezza dell'effetto di A comparato con B. Una comparazione così indiretta fornisce una qualità dell'evidenza più

bassa di quella che darebbe un confronto diretto, testa a testa tra il farmaco A e quello B.

Questo tipo di indiretta trasferibilità è comune quando si sceglie tra farmaci di una stessa classe (per esempio β -agonisti a lunga durata di azione, H1-antistaminici orali o topici, estratti allergenici per immunoterapia, ecc.). Prendiamo in considerazione, come esempio, il caso dell'immunoterapia specifica nei pazienti con rinite allergica severa. La revisione sistematica degli studi nella rinite allergica stagionale mostrava un effetto consistente, da modesto ad ampio, dell'immunoterapia specifica sottocutanea comparata con un placebo, sui sintomi della rinite allergica, su quelli oculari e sulla qualità della vita²⁹. Un'altra revisione sistematica mostrava che anche l'immunoterapia specifica sublinguale (SLIT) è efficace nel ridurre i sintomi e la necessità di farmaci in questi pazienti³¹, ma la grandezza del beneficio ottenuto con la SLIT in comparazione con quello della SCIT non è chiaro in quanto le due modalità sono state direttamente comparate solo in pochissimi studi^{32,33}. L'evidenza che supporta le raccomandazioni è indiretta anche quando deriva da studi in cui la popolazione, l'intervento, l'intervento alternativo, o gli outcome di interesse siano differenti da quelli a cui la raccomandazione si riferisce.

Imprecisione dei risultati

Quando gli studi includono relativamente pochi pazienti e si verificano pochi eventi, le stime dell'effetto di solito hanno intervalli di confidenza ampi che includono sia benefici importanti che effetti non importanti (o addirittura importanti danni). Con risultati così indeterminati, si può giudicare la qualità dell'evidenza come di livello più basso che in altri casi, a causa dell'incertezza dell'effetto. Per esempio gli studi osservazionali che esaminano l'impatto dell'allattamento al seno esclusivo sullo sviluppo della rinite allergica in bambini ad alto rischio mostrarono un rischio relativo di 0,87 (95% CI: 0,48-1,58) che non conferma né esclude un beneficio importante o un importante danno³⁴.

Distorsione da pubblicazione

La qualità dell'evidenza sarà ridotta quando i ricercatori non riportano (pubblicano) studi che hanno

Quando gli studi includono pochi pazienti e si verificano pochi eventi, di solito le stime dell'effetto hanno intervalli di confidenza ampi che includono sia benefici importanti che effetti non importanti (o addirittura importanti danni).

intrapreso, tipicamente quelli che non hanno dimostrato alcun effetto. Sfortunatamente spesso si è costretti a fare congetture circa la probabilità di una distorsione da pubblicazione. Il rischio di distorsione da pubblicazione è più elevato quando ci sono solo pochi piccoli studi a disposizione³⁵⁻³⁷. Per esempio un revisione sistematica dei trattamenti topici per la congiuntivite stagionale allergica mostrò che i pazienti che utilizzavano sodiocromoglicato topico avevano una maggiore probabilità di percepire un beneficio rispetto a quelli che usavano placebo. Comunque solo gli studi su casistiche di piccole dimensioni riportavano dei benefici clinici statisticamente significativi, mentre uno studio più ampio mostrava un effetto minore e non statisticamente significativo³⁸. Questi risultati suggeriscono che studi piccoli che dimostravano effetti minori potrebbero non essere stati pubblicati.

L'evidenza che supporta una specifica raccomandazione può soffrire di più di una delle suddette limitazioni, e la qualità dell'evidenza è tanto minore quanto più gravi sono le limitazioni. Per esempio gli studi randomizzati dei filtri per l'aria ad alta efficienza nei pazienti con rinite allergica perenne soffrivano di limitazioni molto serie nel disegno dello studio (che hanno condotto ad un declassamento di 2 livelli) ed i risultati erano molto imprecisi³⁹.

Il sistema GRADE offre tre criteri che se soddisfatti possono accrescere la qualità dell'evidenza. Essi sono applicabili non frequentemente, ma sono la ragione più comune per aumentare la qualità dell'evidenza che deriva da studi osservazionali ben

condotti, che senza questi pregi addizionali fornirebbero soltanto evidenza di bassa qualità.

Ampia dimensione dell'effetto

In alcune rare occasioni, quando gli studi forniscono stime dell'ampiezza dell'effetto grandi o molto grandi, si può essere più confidenti nei risultati. In base a studi di modello che forniscono stime della dimensione di un effetto che è molto improbabile sia spiegato da degli errori⁴⁰⁻⁴¹, il sistema GRADE definisce un effetto ampio come un rischio relativo (RR) > 2 o < 0,5 (basata su una evidenza consistente derivante da almeno due studi, senza confondenti plausibili) e molto ampio per un RR > 5 o < 0,2 (in base ad una evidenza diretta senza importanti minacce alla validità). Per esempio l'effetto estremamente ampio e coerente delle iniezioni di adrenalina nello shock anafilattico ci rende convinti dei benefici dell'intervento.

Tutti i plausibili fattori confondenti ridurrebbero l'effetto dimostrato o lo aumenterebbero se nessun effetto è stato osservato

In alcune rare occasioni, tutti i possibili confondenti possono lavorare per produrre una sottostima del vero effetto del trattamento. Per esempio se solo i pazienti più gravi ricevono un intervento sperimentale, e comunque vanno meglio dei pazienti che non l'hanno ricevuto, è probabile che il vero effetto sia più ampio di quello suggerito dai dati. Ci sono pochi esempi di questo tipo in letteratura e non siamo riusciti a identificarne uno nel campo dell'asma o dell'allergia. Comunque consideriamo una revisione sistematica di studi che inclusero un totale di 38 milioni di pazienti e dimostrarono un tasso più elevato di mortalità negli ospedali privati profit rispetto a quelli no profit⁴². I fattori confondenti legati alla diversa gravità dei pazienti nei due tipi di ospedale e l'effetto spill over dai pazienti con buone assicurazioni (il livello di trattamento dei pazienti con buone assicurazioni viene esteso, anche involontariamente, a tutti gli altri pazienti) dovrebbero condurre a stime più favorevoli per gli ospedali profit⁴³. Siccome i confondenti plausibili dovrebbero tutti far diminuire l'effetto dell'intervento si potrebbe considerare

l'evidenza che deriva da questi studi osservazionali come di moderata invece che di bassa qualità. Una situazione parallela esiste quando gli studi osservazionali hanno fallito nel dimostrare una associazione ma tutti i possibili confondenti avrebbero aumentato l'effetto dell'intervento. Questa situazione si verifica di solito quando si valutano effetti apparentemente dannosi. Per esempio, siccome il farmaco ipoglicemizzante fenformina causa acidosi lattica, il farmaco correlato metformina è sospettato di avere la stessa tossicità. Ciononostante molti ampi studi osservazionali hanno fallito nel dimostrare questa associazione⁴⁴. Considerata la probabilità che i clinici avrebbero prestato maggiore attenzione ad un'acidosi lattica in presenza di questo farmaco e segnalato in eccesso la sua evenienza, si potrebbe considerare come di moderata o persino alta qualità questa evidenza per rifiutare una correlazione causale tra la tipica dose terapeutica di metformina e l'acidosi lattica.

Gradiente dose-risposta

La presenza di un gradiente dose-risposta può far crescere la confidenza nei risultati e quindi aumentare la qualità dell'evidenza. La maggior parte dell'evidenza per un gradiente dose-risposta nel trattamento delle malattie allergiche viene da studi randomizzati ben eseguiti, che non richiedono un incremento di qualità dell'evidenza. Comunque, consideriamo l'esempio seguente: non ci sono studi interventistici mirati alla riduzione dell'esposizione al fumo passivo in relazione allo sviluppo di asma o broncospasmo nei bambini. D'altro canto, studi osservazionali hanno trovato un aumento del rischio di sviluppare broncoostruzione nella prima infanzia quando i bambini siano esposti al fumo di sigaretta passivo dei genitori. Inoltre ad un aumento dell'esposizione corrisponde un aumento del rischio. Quando si valuta la qualità dell'evidenza disponibile per supportare la raccomandazione di ridurre l'esposizione al fumo passivo nei bambini, si dovrebbero considerare questi risultati come una evidenza indiretta del beneficio di ridurre l'esposizione al fumo passivo ed assegnare inizialmente una valutazione di bassa qualità a questa evidenza in quanto derivata da studi osservazionali, con un ulteriore declassamento a qualità molto bassa a causa del fatto che è una evidenza indiretta (evidenza di aumento del rischio con l'au-

mento dell'esposizione ma non di beneficio con la riduzione dell'esposizione). Il gradiente dose risposta osservato giustificerebbe però il riportare la qualità dell'evidenza al livello basso.

Determinare la qualità globale dell'evidenza tra tutti gli outcomes

Ogni raccomandazione dipende dall'evidenza circa gli outcomes identificati quando si formulano i quesiti clinici ritenuti importanti per i pazienti. Seguendo il processo del GRADE, chi redige le raccomandazioni inizia con il valutare la qualità dell'evidenza disponibile a supporto di ciascun outcome separatamente. Successivamente essi specificano la qualità dell'evidenza tra tutti gli outcomes perché le linee guida forniscono un singolo grado di qualità dell'evidenza per ciascuna raccomandazione. Per ciascuna raccomandazione quando la qualità dell'evidenza differisce per i differenti outcome, il sistema GRADE richiede che il più basso grado di qualità dell'evidenza disponibile per ciascuno degli outcomes ritenuti critici determina la qualità globale dell'evidenza a supporto della specifica raccomandazione. Per esempio in base ad una revisione sistematica sugli anticorpi monoclonali anti-IgE per l'asma cronica negli adulti e bambini⁴⁵ si potrebbe valutare la qualità dell'evidenza circa l'effetto sui sintomi asmatici, le riacerbazioni, e la qualità della vita, come alta, ma la qualità dell'evidenza circa gli effetti avversi come moderata. Conseguentemente, la qualità globale dell'evidenza a supporto della raccomandazione circa l'uso di questo trattamento sarebbe di livello moderato.

Conclusioni

L'approccio GRADE fornisce una metodologia integrale, esplicita, e trasparente per graduare la qualità dell'evidenza e la forza delle raccomandazioni circa la gestione dei pazienti. Il GRADE classifica la qualità dell'evidenza disponibile come alta, moderata, bassa o molto bassa. Sebbene ci sia bisogno di giudizi in tutti i passaggi dello sviluppo di una linea guida, un approccio sistematico ed esplicito alla valutazione della qualità facilita la minuziosità e la trasparenza di questi giudizi.

Riconoscimenti

Questo test è ampiamente basato su due fonti:

- 1) Schünemann H, Guyatt G. *Clinical Epidemiology* (pp. 1169-1224). In: *Handbook of Epidemiology*. Editors: Pigeot I, Ahrens W., Springer Verlag, 2005.
- 2) Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schunemann HJ. *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.

Bibliografia

- 1 Kunz R, Burnand B, Schunemann HJ. *The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines*. *Internist (Berl)* 2008;49:673-80.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Schünemann H, Cook D, Jaeschke R, et al. *Grading Recommendations*. In: Guyatt G MM, Cook D, Drummond R, eds. *Users' Guide to the Medical Literature*. Chicago, IL: McGraw Hill 2008.
- 5 Schünemann H, Oxman AD, Higgins JPT, et al. *Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables*. In: Higgins JPT GS, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1*. The Cochrane Collaboration 2008, Available from www.cochrane-handbook.org, 2008.
- 6 Schünemann H, Brozek J, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation*. Version 3.2 [updated March 2009]. The GRADE Working Group, 2009 Available from <http://www.cc-ims.net/gradepr>, 2009.
- 7 Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. *Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group*. *JAMA* 1993;270:2093-5.
- 8 McKibbin A, Hunt D, Richardson SW, et al. *Finding the evidence*. In: Guyatt G RD, ed. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: American Medical Association Press 2002, p. 16.
- 9 Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, et al. *The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions*. *ACP Journal Club* 1995;123:A12-13.
- 10 Egger M, Davey Smith G, Altman D. *Meta-Analysis in Context*. In: Egger M DSG, Altman DG, ed. *Systematic Reviews in Health Care*. London: BMJ Books 2000.
- 11 Oxman A, Guyatt G, Cook D, et al. *Summarizing the evidence*. In: Guyatt G RD, ed. *Users' Guide to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Press 2002, pp. 155-174.
- 12 Guyatt G, Hayward RS, Richardson WS, et al. *Moving from evidence to action*. In: Guyatt G, Rennie D, ed. *Users' Guide to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Press 2002, pp. 175-204.
- 13 Guyatt G, Schunemann H, Cook D, et al. *Applying the grades of recommendation for anti-thrombotic and thrombolytic agents*. *Chest* 2004;126(3 Suppl):179S-187S.
- 14 Schunemann H. *Is there an association between impaired pulmonary function and mortality in never smokers?* *Thorax* 2004;59:81.
- 15 National-Guidelines-Clearing-House.
- 16 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.
- 17 Campbell F, Gibson P. *Feather versus non-feather bedding for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:1.
- 18 Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. *The home environment and asthma symptoms in childhood: two population based case-control studies 13 years apart*. *Thorax* 1997;52:618-24.
- 19 Guyatt G, Cook D, Devereaux PJ, et al. In: Guyatt G, Rennie D, eds. *The Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Publications 2002.
- 20 Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. *Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review*. *JAMA* 2005;294:2203-9.
- 21 Chan AW, Altman DG. *Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors*. *BMJ* 2005;330:753.
- 22 Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, et al. *Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles*. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- 23 Chan AW, Krolez-Jeric K, Schmid I, et al. *Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research*. *CMAJ* 2004;171:735-40.

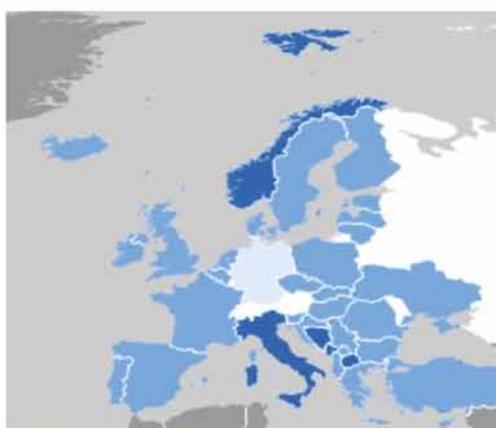
- 24 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
- 25 Yorke J, Shuldham C. *Family therapy for asthma in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1.
- 26 Montori V, Hatala R, Guyatt GH. *Summarizing the evidence. Evaluating differences in study results*. In: Guyatt GH, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based practice*. Chicago, IL: AMA Press 2002, pp. 547-552.
- 27 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327:557-60.
- 28 Fletcher J. *What is heterogeneity and is it important?* *BMJ* 2007;334:94-6.
- 29 Calderon M, Alves B, Jacobson M, et al. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001936.
- 30 Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, et al. *Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001384.
- 31 Wilson DR, Torres LI, Durham SR. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893.
- 32 Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. *Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.
- 33 Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, et al. *Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study*. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
- 34 Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, et al. *Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies*. *Acta Paediatr* 2002;91:275-9.
- 35 Begg CB, Berlin JA. *Publication bias and dissemination of clinical research*. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:107-15.
- 36 Egger M, Davey Smith G, et al. *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *BMJ* 1997;315:629-34.
- 37 Ioannidis JP. *Why most published research findings are false*. *PLoS medicine* 2005;2(8):e124.
- 38 Owen CG, Shah A, Henshaw K, et al. *Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness*. *Br J Gen Pract* 2004;54:451-6.
- 39 Sheikh A, Hurwitz B. *House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001563.
- 40 Bross ID. *Pertinency of an extraneous variable*. *J Chronic Dis* 1967;20:487-95.
- 41 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. *When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise*. *BMJ* 2007;334:349-51.
- 42 Devereaux PJ, Choi PT, Lacchetti C, et al. *A systematic review and meta-analysis of studies comparing mortality rates of private for-profit and private not-for-profit hospitals*. *CMAJ* 2002;166:1399-406.
- 43 Devereaux PJ, Schunemann HJ, Ravindran N, et al. *Comparison of mortality between private for-profit and private not-for-profit hemodialysis centers: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA* 2002;288:2449-57.
- 44 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. *Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002967.
- 45 Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. *Anti-IgE for chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.

“..Nonostante le origini antiche, l’evidence based medicine rimane una disciplina relativamente giovane gli effetti della quale cominciano appena ad essere validati, e continuerà ad evolvere...”

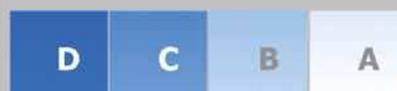
David L. Sackett, 1996



David Sackett, il padre dell’evidence based medicine in occasione della premiazione al Gairdner Wightman Award per meriti speciali in medicina, 2009. David Sackett è professore emerito alla McMaster University.



Divieti sulle pubblicità relative al fumo nei paesi europei



- A.** assenza di divieti o divieti che non vengono diffusi su tv nazionale, radio e stampa
- B.** divieti su tv nazionale, radio e stampa
- C.** divieti su tv, radio e stampa e su altre (ma non tutte) forme dirette o indirette di pubblicità
- D.** Divieti su tutte le forme dirette e indirette di pubblicità



Nel bambino l'esposizione passiva al fumo di sigaretta è un importante fattore di rischio per l'asma. Nonostante ciò, il fumo continua ad essere un'abitudine fortemente diffusa in tutti i paesi. Nel fumo di tabacco sono state identificate più di 4000 sostanze chimiche, di cui almeno 250 sono dannose. E' stato calcolato che in tutto il mondo il fumo uccide ogni anno più di 5 milioni di persone. (Testi e immagini modificati da *Who report on the global tobacco epidemic, 2009*)

AGREE **Allergeni** **Allergia** **Allergia alimentare**
 Adesione alla terapia ALPS Anafilassi Antiasmatici **Asma** Asplenia Atopia
 Autoimmunità Deficit di zinco MPR **Broncodilatatori** Caso clinico CAT
 Cloro Comunicazione Congressi Double dummy **Desensibilizzazione orale**
 Disfagia Diagnosi allergologica Dieta Distanziatori Dermatite E-learning **EBM**
 Emergenza Epatite B Esofagite eosinofila **Famiglie** FeNO Glutine Flogosi
 allergica **Formazione** H1N1 HPV Gestione terapeutica **Giovani** Imenotteri
 ITS **Immunodeficienze** Immunoglobuline Infezioni batteriche
Influenza Iter diagnostico Kawasaki Lineeguida Microarray Malattie batteriche
 invasive Meningococco Jadad **Montelukast** Morbillo Neuropatie Orticaria
 Number Needed to Treat Panallergeni **Partecipazione** Partecipazione dei pazienti
 Perdite al follow-up **Pneumococco** Pratica clinica Pratica prescrittiva Pick test
 Risposta immunitaria Patologie croniche Randomizzazione Sensibilizzazione Wheezing
 Shared decision making Sindrome di DiGeorge Sindrome di Down Propoli Viaggi **Web**
 Sindrome di Guillain-Barre **Steroidi inalatori** Studi di non inferiorità
Tecniche diagnostiche Terapia malatoria TPO Patch test **Vaccini**



Dermatiti da contatto particolari
 Virus biologici o virus informatici?
 Medici e vaccini H1N1
 Riviste su allergie e asma per il pubblico?!

Medicine 2.0 conference
 Medici e vaccini H1N1
 Riviste su allergie e asma per il pubblico?!

La potenza del placebo
 Sanità pubblica o privata ?
 Il virus A(H1N1)v non risparmia neanche i
 pediatri
 Allergie, marketing e Topolino
 Allergia al cellulare
 Attenti ai gadget
 L'approccio di Obama alla sanità
 Il colore rosso fa vaccinare di più
 Influenza suina e emergenza pre pandemica
 Il congresso nazionale SIAIP su Twitter
 Facebook fa male al sistema immunitario?

facebook

Area discussioni

Mostra: Tutti gli argomenti

Visualizzazione di tutti i 20 argomenti.

Ma ci sono le allergie in AFRICA ?

7 post. Creato il 18 febbraio 2010 alle ore 6.13

Formazione in pediatria

5 post. Creato il 2 ottobre 2009 alle ore 13.26

vaccino cervarix

3 post. Creato il 6 febbraio 2010 alle ore 11.11

Nuova pagina web su vaccini

10 post. Creato il 27 gennaio 2010 alle ore 5.38

Vaccinazioni a Stoccolma

1 post. Creato il 16 dicembre 2009 alle ore 13.32

Pubblicazioni su wikipedia ?

15 post. Creato il 17 ottobre 2009 alle ore 4.47

Vaccini per influenza A(H1N1)v

29 post. Creato il 6 novembre 2009 alle ore 12.17

Inventa la rivista

6 post. Creato il 12 luglio 2009 alle ore 10.05

Sliding doors

9 post. Creato il 11 settembre 2009 alle ore 14.37

Do you speak Power Point ?

2 post. Creato il 25 agosto 2009 alle ore 12.31

Microarrays...per i virus

4 post. Creato il 10 agosto 2009 alle ore 5.18

Antivirali e influenza A(H1N1)v

7 post. Creato il 25 luglio 2009 alle ore 10.29

Allergia alle noccioline

2 post. Creato il 20 luglio 2009 alle ore 12.18

Una calamita per i batteri

3 post. Creato il 25 giugno 2009 alle ore 9.28

Vaccini e autismo

13 post. Creato il 8 giugno 2009 alle ore 13.07

Immunità cellulare o immunità umorale ?

6 post. Creato il 17 maggio 2009 alle ore 9.49