

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

Giuseppe Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi,
Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci

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

01

febbraio 2011 • anno XXV



EDITORIALE

1

ASMA

I test di fisiopatologia respiratoria (Parte II) Pletismografia, Diffusione, Tecnica delle interruzioni (RINT)

2

a cura della Commissione Asma della SIAIP

*Katia Cuppari, Antonio Di Marco, Iolanda Chinellato,
Massimo Pifferi, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice,
Ahmad Kantar*



ALLERGIE

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

A cura del coordinatore della Commissione GRADE della SIAIP

*Luigi Terracciano, Enrico Compalati,
Massimo Landi, Alberto Martelli, Alessandro Focchi*



20

IMMUNOLOGIA

Malattia di Kawasaki: le difficoltà diagnostiche e l'importanza della terapia

*Maria Cristina Pietrogrande, Rosa Maria Dellepiane,
Lorena Beilis, Paola Pavesi, Micol Raimondi,
Patrizia Salice*



30

VACCINI

Le conoscenze sulle vaccinazioni dei bambini allergici tra pediatri e specializzandi in pediatria

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

*Marta Luisa Giofi degli Atti, Chiara Azzari,
Giorgio Bartolozzi, Caterina Rizzo,
Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara,
Milena Lo Giudice, Franco Giovanetti*



40

ALLERGIE

Quanto e come la diagnostica molecolare (CRD) ha cambiato o cambierà le nostre scelte nell'immunoterapia specifica (Parte II)

a cura della Commissione
Immunoterapia Specifica della SIAIP

*Annamaria Bianchi, Sergio Arrigoni,
Salvatore Barberi, Lucia Caminiti,
Giovanna De Castro,
Andrea Di Rienzo Businco,
Guglielmo Scala, Salvatore Tripodi*



12



Autori stranieri o argomenti internazionali



Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



<40 Autore/i di età inferiore a 40 anni



Revisione sistematica



Materiale iconografico



Critical Appraised Topic



Contributo originale



Caso clinico



Commissione SIAIP

Meticci

Stare in un'area di confine mi piace. Un luogo dove posso vedere i dettagli di varie discipline ed utilizzarli a mio piacimento. Ascoltare o interrogare gli esperti di un settore e mescolarli a quelli di un altro. Dicono che è una maniera di pensare. Un grande medico una volta mi diceva: are you a worm or a butterfly (sei un verme, di quelli che scavano profondo, oppure sei una farfalla che si posa di fiore in fiore)? Qualche volta scavo profondo, ma fare la farfalla mi piace moltissimo. È evidente che le due categorie sono complementari. Se smettiamo di ragionare per malattie una volta per tutte e ci concentriamo sul bambino, è evidente che abbiamo bisogno di qualcuno che metta in connessione le persone giuste. È un vecchio discorso, se ne è parlato e straparlato. Ma quello che comincia ad emergere è che non sono solo le discipline strettamente mediche ad essere oggetto di questo modo di organizzare l'assistenza del bambino. Improvvisamente le scienze sociali, ad esempio, hanno guadagnato una posizione di primo piano anche nella ricerca scientifica dopo essere state una vera Cenerentola. Un'osservazione che da tempo è sulla bocca di tutti è che questa area scientifica offre strumenti fondamentali per colmare il famoso gap tra le raccomandazioni basate sull'evidenza e la loro effettiva applicazione. Nulla di strano, ancora oggi buona parte dei fallimenti terapeutici in corso di asma cronico grave sono dovuti ad una compliance non adeguata alla terapia. Ma dove si trovano le risorse per la formazione dei pediatri in questa direzione? Da dove attingeremo per appropriarci degli strumenti giusti per garantire che i nostri pazienti facciano le cose giuste? In realtà siamo più attirati dalle ricerche sulle nuove combinazioni farmaco terapeutiche che dalle tecniche per favorire la compliance. Anche la tecnologia fino a questo punto non è stata presa come uno strumento per fare meglio. Viene considerata un gadget e come un'area diversa. Eppure è evidente che le informazioni servono per lavorare e che bisogna facilitare l'uso della tecnologia che migliora l'accesso alle informazioni. Nel 2000 l'agenzia per la qualità dell'assistenza americana identificava molto bene le peculiarità dell'assistenza pediatrica ed il supporto che le nuove tecnologie potevano dare. Ci sono un mucchio di ragioni che spiegano perché questo forse è più importante nel bambino che nell'adulto: diversi gruppi di età con diverse specifiche esigenze sanitarie, diversi dati normativi soggetti all'imprecisione quando non si usa la tecnologia, le malattie croniche di cui tanto parliamo ... e l'agenzia americana indicava una precisa esigenza formativa per facilitare questo processo. A distanza di anni il supporto alla formazione per queste nuove discipline è solo timidamente decollato. Sulla necessità di cambiare modelli formativi si sbilancia perfino il *New England Journal of Medicine* che il 9 febbraio ha pubblicato un editoriale sull'argomento. Troppe spese e troppa poca qualità: il medico durante la propria formazione deve acquisire nuove prospettive e abilità che includano l'*information technology*, la misura della qualità dell'assistenza, la gestione dei costi e dei processi assistenziali, l'interdisciplinarietà e la capacità di condividere le scelte. Negli USA i modelli formativi presentano altre criticità come il sostegno finanziario da parte dei programmi di assistenza come Medicare, e si dibatte vivacemente su come allocare le risorse necessarie. Da noi la sensazione che i modelli formativi vadano modificati radicalmente non si è ancora fatta strada per davvero. Quello che nel frattempo si può fare è essere sempre più meticci, lasciare che altre scienze e altre discipline possano contaminare il nostro profilo tradizionale. Questo processo va però guidato indirizzando le energie verso le necessità assistenziali più urgenti. Ci vorrebbe un coordinamento di queste attività, anche nella pediatria specialistica. In fondo, gli allergologi e immunologi pediatri, almeno oggi, devono conseguire almeno due specializzazioni per potersi definire tali. L'approccio è idealmente corretto, ma le malattie allergologiche e immunologiche del bambino non sono certo molto simili a quelle dell'adulto. Va fatta un'approfondita riflessione, ma soprattutto bisogna trovare soluzioni adatte. E sono i pediatri a doverle trovare. Altrimenti sarà difficile aumentare drasticamente la qualità dell'assistenza che ci viene richiesta in tempi brevi.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com

I test di fisiopatologia respiratoria (Parte II)

Pletismografia, Diffusione, Tecnica delle interruzioni (RINT)

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari¹, Antonio Di Marco², Iolanda Chinellato³, Massimo Pifferi⁴, Fabio Decimo⁵, Michele Miraglia del Giudice (coordinatore), Ahmad Kantar⁶



Parole chiave: pletismografia, air-trapping, resistenze delle vie aeree, diffusione, membrana alveolo-capillare, ventilazione/perfusione, interrupter technique; asthma; airway resistance

Abstract

La tecnica di pletismografia corporea (PC), permette di misurare i volumi polmonari statici. Per eseguire una PC il paziente viene posizionato seduto in una cabina chiusa (body box) attrezzata per misurare cambiamenti di pressione, flussi o volumi. I parametri determinanti rilevati durante la PC sono la Capacità Funzionale Residua (FRC) e le resistenze delle vie aeree (Raw). L'FRC permette di calcolare la Capacità Polmonare Totale (TLC) e Volume Residuo (RV).

L'esame pletismografico può essere eseguito agevolmente nei bambini che riescono a fare una spirometria correttamente.

Con il termine di diffusione si descrive il passaggio in direzioni opposte dei gas respiratori, essenzialmente l'ossigeno (O₂) e l'anidride carbonica (CO₂), attraverso la membrana alveolo-capillare. Lo studio della diffusione della membrana alveolo-capillare va limitato ai casi nei quali possa essere realmente utile, ovvero ai soggetti in cui si sospetti una fibrosi polmonare o la presenza di processi infiammatori interstiziali, ma anche ai pazienti affetti da malattie polmonari ostruttive, sia acute che croniche, e da enfisema. Infine, il test può trovare indicazione nell'asma bronchiale, ove una riduzione della capacità di diffusione appare strettamente correlata all'entità dell'ostruzione bronchiale.

La determinazione delle resistenze respiratorie con la tecnica delle interruzioni (Rint) è semplice, indipendente dallo sforzo, rivolta in particolare allo studio della funzionalità respiratoria in età prescolare.

PLETISMOGRAFIA CORPOREA

Introduzione

L'esame pletismografico (PC) costituisce la metodica più affidabile per valutare in maniera completa i vo-

lumi polmonari statici. Infatti, se per la misurazione della capacità vitale e delle sue componenti è sufficiente l'esame spirometrico, per la misurazione del volume residuo è necessario ricorrere ad altre tecniche (pletismografia corporea, diluizione dei gas inerti traccianti).

La metodica pletismografica oggi utilizzata si deve

¹ UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina; ² Dirigente I Livello UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - IRCCS; ³ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁴ Sezione Pneumologia e Allergologia, UO Pediatria I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ⁵ Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli; ⁶ Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile, Misurina (BL)

alla tecnica descritta nel 1956 da DuBois e costituisce il gold-standard per la misurazione della Capacità Funzionale Residua (FRC). Dalla FRC è facile risalire alla Capacità Polmonare Totale (TLC) ed al Volume Residuo (RV), con una semplice spirometria. Inoltre mediante la PC è possibile misurare anche le resistenze delle vie aeree (Raw) ed i parametri derivati quali le resistenze specifiche (sRaw), la conduttanza (Gaw) e la conduttanza specifica (sGaw).

Metodica

La tecnica pletismografica si basa sulla *legge di Boyle* applicata al volume di gas presente nei polmoni:

$$PV = k$$

Ove

P = pressione del gas

V = volume occupato dal gas

Per tale legge, a temperatura costante, il volume di gas in un contenitore varia inversamente ai cambiamenti di pressione ed il prodotto della pressione e del volume nel sistema è costante.

Per eseguire una PC il paziente viene posizionato seduto in una cabina chiusa (body box) attrezzata per misurare cambiamenti di pressione, flussi o volumi. Il paziente, dopo aver indossato uno stringinaso ed essersi attaccato al boccaglio, viene invitato ad eseguire atti respiratori rapidi e superficiali, il cosiddetto "panting". Durante questa fase vengono misurate le variazioni di volume (compressione/decompressione) determinate dalla ventilazione. La rappresentazione grafica di tale manovra mette in relazione le variazioni di volume nella cabina (asse x) con le variazioni di flusso respiratorio (asse y) e tale curva viene chiamata "Curva delle resistenze" (Fig. 1).

Mentre il paziente effettua il "panting" l'operatore, attraverso un comando al computer, determina la chiusura di una valvola (shutter) posta dinanzi alla bocca. In questa fase il paziente deve continuare a respirare contro la valvola chiusa, senza aprire la bocca né gonfiare le guance. Dopo alcuni secondi la valvola si riapre ed il paziente viene invitato ad eseguire una manovra spirometrica. Durante tutta la manovra si registrano in continuo la pressione nella cabina (Pbox) e la pressione alla bocca (Pm), che al momento

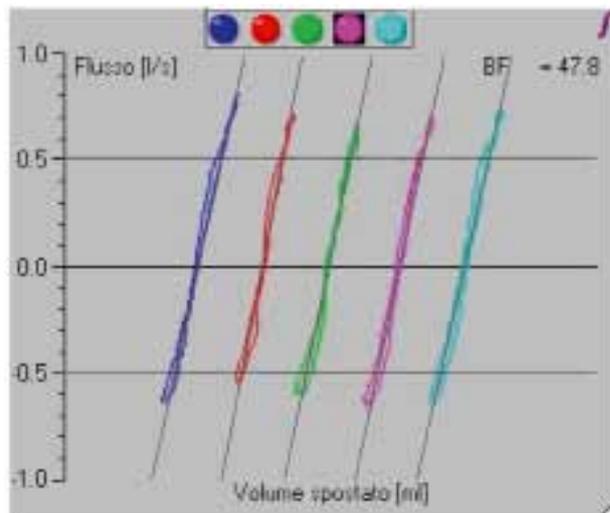


Fig. 1. Curva di resistenza.

dell'occlusione della valvola, poiché non esiste flusso nelle vie aeree, per la legge di Pascal, è identica in tutto l'apparato respiratorio e quindi corrisponde alla pressione alveolare. Durante l'occlusione la pressione della cabina (Pbox) e la pressione alla bocca (Pm) variano in maniera inversa e vengono tracciate su un plotter x-y, descrivendo un loop pressoché lineare, detto anche "Curva VGT" (Fig. 2).

Dette variazioni sono l'effetto di una opposta modificazione di volume indotta nel torace e nella cabina dagli atti respiratori.

Il calcolo del volume intratoracico si otterrà grazie alla formula:

$$VOLm \cdot Pm = VOL_{box} \cdot P_{box}$$

$$VOLm = (P_{box}/Pm) \cdot VOL_{box}$$

ove VOLm è il volume dell'apparato respiratorio al momento della chiusura della valvola (shutter).

$$VOLm = VGT = FRC$$

VOLm corrisponde al Volume di Gas intraToracico (VGT), cioè al volume di gas contenuto nel torace a fine espirazione cioè quando viene chiuso lo shutter, e tale volume rappresenta la Capacità Funzionale Residua (FRC). Dalla FRC, avendo eseguito una spirometria ed avendo misurato la capacità vitale ed i suoi volumi, sarà facile ottenere il *Volume Residuo (RV)*.

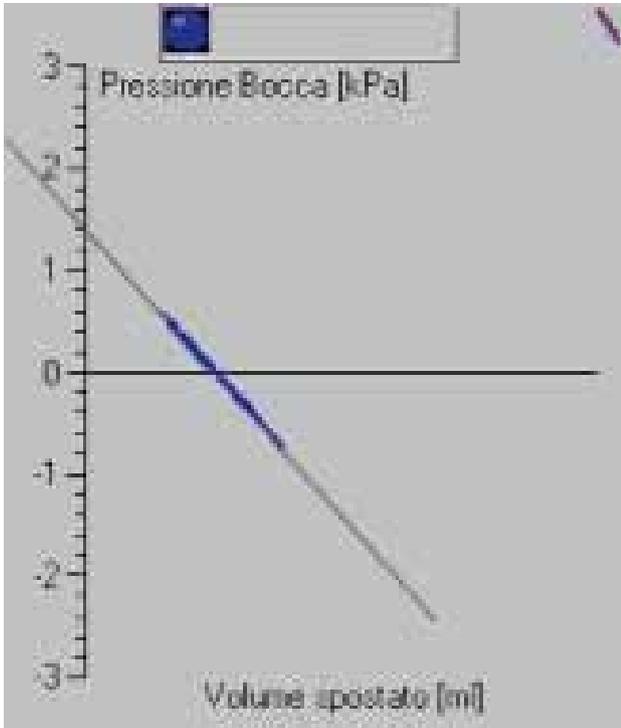


Fig. 2. Curva VGT.

Per il calcolo delle *Resistenze (Raw)* con metodo pletismografico si ricorre alla seguente formula:

$$(P_m/P_{box})/(F_m/P_{box}) = \text{Resistenza} = R_{aw}$$

Ove F_m è il flusso alla bocca a shutter aperto. Graficamente il rapporto tra le pendenze dei 2 loop, "Curva VGT" e "Curva delle Resistenze", corrisponde alle resistenze (R_{aw}) (Fig. 3). Poiché la resistenza delle vie aeree tende a ridursi con l'aumento del volume polmonare, è più corretto procedere al calcolo della Resistenza Specifica (sR_{aw}):

$$sR_{aw} = R_{aw} \times VGT$$

La Conduttanza è il reciproco della Resistenza e pertanto la Conduttanza Specifica sarà calcolata mediante la seguente formula:

$$sG_{aw} = G_{aw} / VGT$$

Perché l'esame pletismografico possa considerarsi attendibile, la tecnica del panting deve essere corretta, deve essere evidente un equilibrio termico (assenza di deriva nei tracciati), bisogna fare la media di 3-5 manovre separate,

le misurazioni devono essere riproducibili (valori compresi nel 5% della media per il VGT e 10% per R_{aw}), i valori devono essere corretti per il peso, l'altezza, il sesso e la razza del paziente, i rimanenti volumi polmonari (V_C e componenti) devono essere misurati nella stessa sessione.

Gli errori più comuni sono costituiti da:

- tecnica di panting non corretta;
- meteorismo addominale;
- disturbi ambientali (finestre o porte che sbattono, vibrazioni delle strutture edilizie, etc.);
- mancata calibrazione dei trasduttori;
- temperatura non controllata.

Le controindicazioni all'esecuzione della PC, oltre a quelle solite della spirometria, sono costituite dalla presenza di claustrofobia, incoordinazione muscolare o altre condizioni che impediscono al paziente di entrare nella cabina o eseguire adeguatamente le manovre necessarie, presenza di strumentazione che non può essere temporaneamente scollegata (ad es. pompe di infusione, ossigeno-terapia continua).

Come interpretare il test e quando richiederlo

La determinazione con tecnica pletismografica di R_V ed sR_{aw} è indicata per:

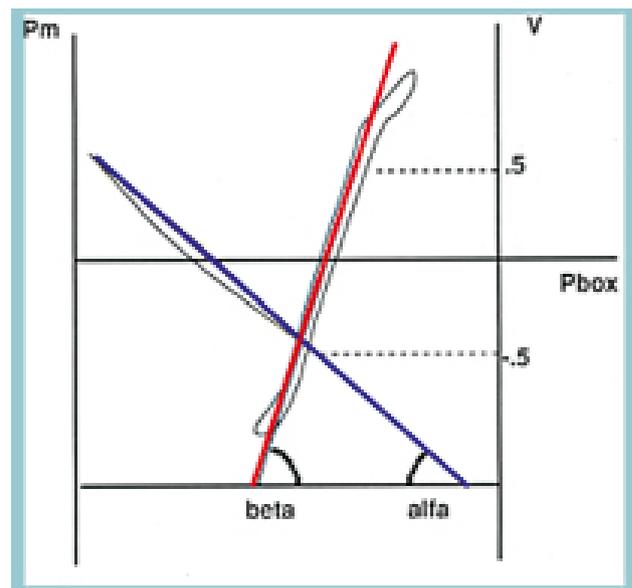


Fig. 3. Resistenze pletismografiche - $R_{aw} = \tan \text{alfa} / \tan \text{beta}$.

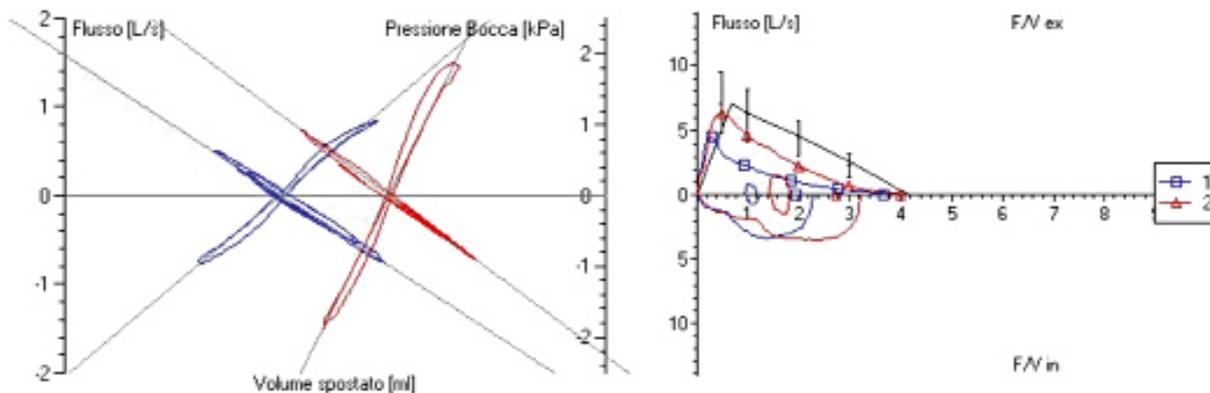


Fig. 4. Test di broncodilatazione farmacologica mediante salbutamolo mediante tecnica Pletismografica.

- la diagnosi di malattie polmonari restrittive;
- distinguere fra processi restrittivi ed ostruttivi;
- la valutazione della risposta a broncodilatatori;
- la valutazione nel tempo delle alterazioni e la risposta alla terapia;
- la valutazione pre/post operatoria in chirurgia toracica;
- la valutazione di malattie polmonari ostruttive, come l'enfisema bolloso e la fibrosi cistica, ove la misurazione dei volumi polmonari mediante diluizione dell'elio o washout dell'azoto può determinare volumi falsamente ridotti.

In particolare una **malattia polmonare restrittiva** è caratterizzata dalla:

- riduzione della capacità vitale ($CV \leq 80\%$ del predetto);
- riduzione della capacità polmonare totale ($TLC \leq 80\%$ del predetto);
- indice di Motley (Rapporto RV/TLC): *normale* nelle sindromi restrittive parenchimali (riduzione omogenea di CV e RV); *elevato* nelle sindromi restrittive di parete (per CV ridotta o per RV aumentato).

Le **malattie polmonari ostruttive**, quali l'asma bronchiale, sono caratterizzate da:

- incremento del volume residuo ($RV \geq 140-150\%$ del predetto): precoce chiusura delle vie aeree periferiche con intrappolamento del gas alveolare da riduzione del calibro interno per edema, secrezioni, ipertono muscolare (asma) o da aumento della collassabilità bronchiolare e deficit di ritorno elastico (enfisema);

- incremento del volume di gas intratoracico e della capacità polmonare totale ($TLC \geq 120\%$ del predetto);
- incremento dell'indice di Motley ($RV/TLC \geq 130\%$ predetto).

Nell'asma bronchiale è importante valutare la risposta ai broncodilatatori anche con tecnica pletismografica: un decremento $\geq 24\%$ del RV dopo il broncodilatatore costituisce infatti il parametro con il miglior valore predittivo positivo e negativo per la diagnosi di asma (Fig. 4). Le $sRaw$ non sono un indice particolarmente sensibile per le vie aeree distali mentre sono più utili per valutare la risposta ai broncodilatatori. Una rappresentazione schematica delle più comuni alterazioni della "Curva di Resistenza" è riportata nella Figura 5.

Nell'asma bronchiale, come nelle altre patologie ostruttive severe, è importante verificare con l'esame pletismo-

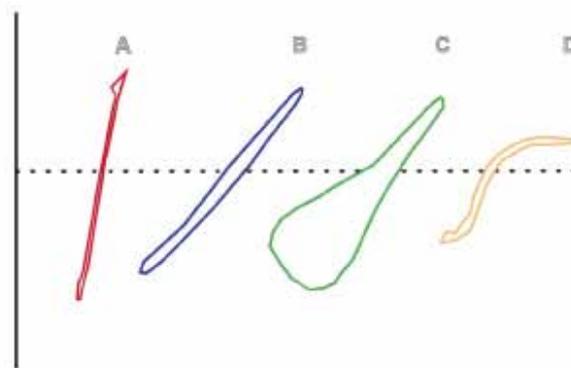


Fig. 5. "Curva di Resistenza" - A: normale; B: incremento delle resistenza delle grandi vie aeree; C: ostruzione cronica delle vie aeree; D: ostruzione delle alte vie aeree.

grafico che un'eventuale riduzione della CV è legata all'incremento del RV ("air trapping") e non ad una patologia polmonare di tipo restrittivo.

Inoltre è noto che il volume polmonare che maggiormente si modifica con l'aumentare della gravità dell'asma bronchiale è proprio il volume residuo (RV).

Infine, la persistenza di un RV elevato nei bambini asmatici in trattamento con farmaci steroidei e broncodilatatori long-acting potrebbe inoltre essere un segno precoce di remodelling polmonare ed indicare un'evoluzione verso un quadro di enfisema polmonare.

In pratica l'esame pletismografico può essere eseguito agevolmente nei bambini che riescono a fare una spirometria correttamente e sono in grado di seguire le istruzioni suggerite dall'operatore. Tale esame costituisce un utile completamento delle prove di funzione respiratoria nel bambino asmatico, fornendo informa-

zioni sul grado di "air-trapping", sulle resistenze delle vie aeree e sulla risposta alla terapia.

Bibliografia di riferimento

Beardmore CS. *Plethysmography*. Eur Respir Mon 2010;47:66-86.

Irvin CG, Eidelman D. *Airways mechanics in asthma*. In: Holgate S, Busse W. *Rhinitis and Asthma*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1995.

Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, et al. *Low-density areas on high-resolution computed tomograms in chronic pediatric asthma*. J Pediatr 2002;141:104-8.

Walamies MA. *Diagnostic role of residual volume in paediatric patients with chronic symptoms of the lower airways*. Clin Physiol 1998;18:49-54.

LA MISURAZIONE DELLA DIFFUSIONE ALVEOLO-CAPILLARE

Introduzione

Lo scambio di gas tra aria alveolare e sangue capillare polmonare avviene grazie ad un processo di diffusione. Con questo termine si descrive, pertanto, il passaggio in direzioni opposte dei gas respiratori, essenzialmente l'ossigeno (O_2) e l'anidride carbonica (CO_2), attraverso la membrana alveolo-capillare, che comprende rispettivamente lo spessore alveolare (il cosiddetto *lining alveolare* costituito da materiale tensioattivo detto surfactant prodotto dalle cellule alveolari di 2° tipo, dagli pneumoniti e dalla membrana basale), la parete dei capillari, il plasma e la parete dei globuli rossi (Fig.1). Quindi il gas diffonde attraverso i compartimenti elencati fino alle molecole di emoglobina con le quali si combina chimicamente. Il concetto di diffusione va, infatti, esteso fino al legame che il gas contrae con l'emoglobina e il processo che descrive compiutamente il passaggio del gas dall'alveolo all'emoglobina è stato denominato capacità di diffusione polmonare.

Da quanto detto è facile comprendere come la diffusione possa essere influenzata sia dal ricambio di aria alveolare (ventilazione alveolare), sia dalla perfusione ematica polmonare (rapporto Ventilazione/Perfusione), ma anche dalle caratteristiche fisiche dei

gas e da quelle della membrana alveolo-capillare. A questo consegue che l'efficienza del polmone come organo di scambio può risultare ridotta per una diminuzione dell'area totale della superficie di contatto tra alveoli ventilati e capillari polmonari funzionanti o per una riduzione del numero totale di eritrociti esposti al gas alveolare (legata ad una diminuzione del volume ematico capillare o del numero di eritrociti per millimetro di sangue circolante), ma anche per la presenza di un ispessimento della membrana alveolare e/o capillare causato da trasudato, essudato o da alterazioni tissutali.

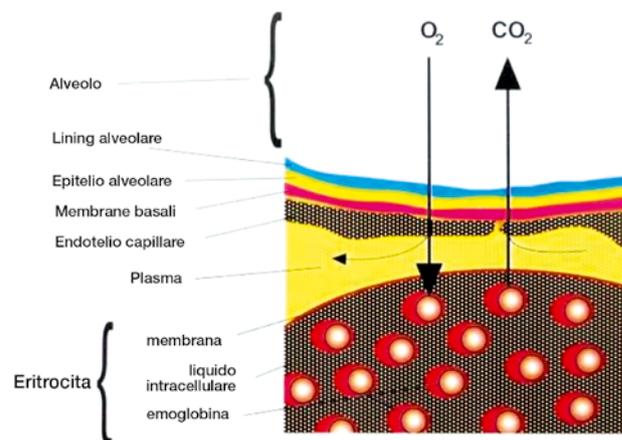


Fig. 1. Strutture comprese nella membrana alveolo-capillare.

Principi generali del test di diffusione alveolo-capillare

Il test richiede l'uso di un gas la cui solubilità sia molto più elevata nel sangue che nella membrana alveolo-capillare e che si combini reversibilmente all'emoglobina. Il monossido di carbonio (CO) presenta queste caratteristiche. Inoltre, la diffusibilità di membrana del CO e la velocità di reazione con l'emoglobina sono abbastanza simili e correlabili a quelle dell'O₂. Infine, l'affinità dell'emoglobina per il CO è talmente elevata che, se anche discrete quantità di gas giungono nel sangue, la tensione plasmatica di esso è praticamente sempre nulla. Pertanto, aggiungendo CO all'aria inspirata ad una concentrazione di circa 0,2% avremo una bassa concentrazione alveolare del gas, ma sufficiente a consentirne la diffusione attraverso la membrana ed il passaggio nel plasma, dato che la concentrazione di CO nel sangue venoso misto all'inizio dei capillari polmonari è pari a zero. Inoltre, il CO presenta, come si diceva, un'affinità più elevata (di 210 volte) per l'emoglobina dell'O₂, per cui una pressione parziale di CO di soli 0,46 mmHg produce la stessa saturazione percentuale di emoglobina, in condizioni di equilibrio, che viene prodotta da una pressione parziale di O₂ di 100 mm Hg. Infatti, poiché normalmente esiste una piccola (o nessuna) quantità di CO nel sangue capillare polmonare, la modesta pressione alveolare di CO è sufficiente a garantire il gradiente di pressione che causa la diffusione del gas.

Per tale motivo, ogni molecola di CO che venga a trovarsi nelle vicinanze di una molecola di emoglobina, vi si lega. Tuttavia, la quantità di emoglobina disponibile per il CO è così grande che è praticamente impossibile che tutta l'emoglobina venga saturata dalle molecole di CO che diffondono dal gas alveolare al sangue capillare per valori di tensione alveolare di CO così piccoli.

Il trasferimento di CO continua fino a che tutti i siti di legame sono occupati e non è limitato dalla velocità del flusso ematico polmonare. I fattori limitanti sono rappresentati, nei polmoni normali, in ugual misura dalla velocità di diffusione attraverso la membrana alveolo-capillare e dalla velocità di captazione del CO da parte degli eritrociti dei capillari polmonari. Pertanto, la velocità di captazione del CO è limitata dalla diffusione e può essere utilizzata per misurare la capacità di diffusione polmonare, che è espressione essenzialmente dell'integrità della membrana alveolo-capillare.

Come eseguire il test con la tecnica del respiro singolo

Il paziente compie 4-5 atti respiratori a volume corrente (Fig. 2) inspirando una miscela di gas contenente CO a bassa concentrazione e un gas inerte, insolubile, quale l'elio (He). Quindi esegue una espirazione lenta fino a volume residuo e successivamente compie un'inspirazione massimale fino a capacità polmonare totale (o almeno fino al 90-95% della capacità polmonare totale) impiegando 2-4 secondi. La velocità è importante perché condiziona la distribuzione gassosa intrapolmonare. Terminata l'inspirazione, il paziente trattiene il respiro per circa 10 secondi e quindi svuota i polmoni con un'espirazione fino a volume residuo in 4-5 secondi, mantenendo il più possibile il flusso costante. Queste modalità di esecuzione del test sono state standardizzate dall'*American Thoracic Society*. Durante i 10 secondi di apnea, parte del CO diffonde dal gas alveolare al sangue e maggiore è la capacità di diffusione, maggiore sarà la quantità di CO che si trasferirà.

Per il calcolo della capacità di diffusione saranno necessari 3 valori:

- i ml di CO diffusi, calcolati dalla misurazione della frazione di CO nel gas alveolare all'inizio e alla fine del periodo di apnea, essendo noto il volume del gas alveolare (capacità funzionale residua + volume inspiratorio);

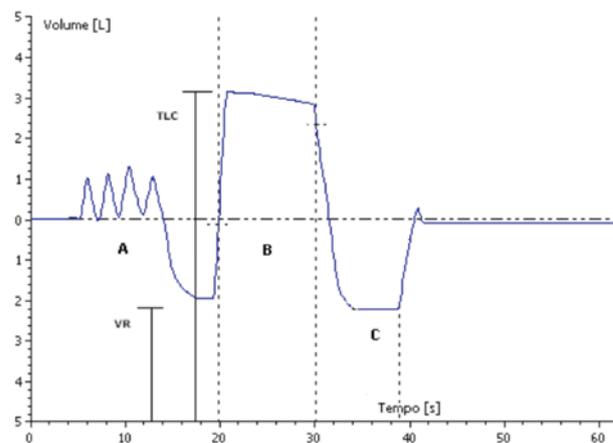


Fig. 2. Tracciato della manovra del respiro singolo per la determinazione della diffusione polmonare del monossido di carbonio (A: respirazione a volume corrente; B: inspirazione fino a capacità polmonare totale seguita da apnea inspiratoria della durata di 10 secondi; C: espirazione fino a volume residuo).

- la pressione capillare polmonare media di CO, che ha un valore trascurabile;
- la pressione alveolare media di CO.

Ciò si può riassumere nella seguente equazione:

$$\text{Capacità di diffusione polmonare per il CO} = \frac{\text{ml di CO trasferiti dal gas alveolare al sangue} / \text{min}}{\text{P. alveolare media di CO} - \text{P. capillare media di CO}}$$

La percentuale di CO nel campione alveolare all'inizio del periodo di apnea inspiratoria viene calcolata dalla diluizione dell'He inspirato nel campione di gas alveolare, essendo l'He un gas inerte e quindi non assorbito dai tessuti polmonari né dal sangue capillare. Durante il test del respiro singolo la pressione di CO non rimane costante, in quanto il respiro viene trattenuto dopo l'inalazione di CO, che a sua volta viene assorbito durante il periodo di apnea. La pressione alveolare media di CO non è il valore medio della pressione di CO all'inizio e alla fine del periodo di apnea inspiratoria e, comunque, può essere calcolata con una equazione particolare e con essa la capacità di diffusione.

Si ricorda, infine, che per misurare la diffusione sono necessarie almeno due valutazioni (attendendo circa 4 minuti tra una prova e l'altra) e che i valori riportati nel referto dovrebbero essere la media dei risultati di due o più manovre accettabili. Per essere tali i risultati di due test non dovrebbero differire tra loro per più del 10%, dimostrandone la riproducibilità.

Vantaggi

Il test di diffusione con la tecnica del respiro singolo ha il vantaggio di richiedere solo poca collaborazione da parte del paziente e quindi di poter essere eseguito anche in età pediatrica, quando la maggiore difficoltà è rappresentata dal fatto di dover trattenere il respiro per circa 10 secondi.

Le misurazioni vengono realizzate per mezzo di un gas analizzatore a raggi infrarossi o con altri tipi di analizzatori fisici.

Il test non richiede alcun campionamento ematico e può essere ripetuto più volte in rapida sequenza. Tuttavia richiede la misurazione della capacità funzionale residua del paziente, in quanto, per misurare la captazione del CO è necessario conoscere il volume alveolare totale durante il periodo di apnea inspira-

torica (Volume alveolare = volume inspirato x % di He inspirato / % di He alveolare espirato). Si considerano le concentrazioni di gas secco e il volume inspirato viene corretto per ottenere un volume alveolare in condizioni di STPD (condizioni standard di temperatura, pressione atmosferica ed umidità).

Esistono molti sistemi automatizzati che contribuiscono ad un certo grado di standardizzazione della metodica.

Svantaggi

Questa tecnica è difficilmente utilizzabile nei pazienti dispnoici, in quelli che eseguono uno sforzo fisico ed in età pediatrica per la difficoltà a trattenere il respiro per 10 secondi e ad eseguire una espirazione rapida per il campionamento dell'aria alveolare. Nei pazienti con ostruzione le espirazioni prolungate aumentano il tempo di diffusione e ciò può portare ad una sovrastima della capacità di diffusione.

Valori normali ed interpretazione dei risultati

La recente introduzione di strumenti totalmente computerizzati, che gestiscono in maniera automatica l'esecuzione del test, l'acquisizione dei dati e la loro analisi, implica nuove problematiche nella scelta delle equazioni per il calcolo dei valori normali e nella valutazione dei risultati. Appare, infatti, sempre più necessario che ogni laboratorio valuti con attenzione le prestazioni, l'attendibilità e l'efficienza della strumentazione impiegata sia eseguendo test di ripetibilità delle determinazioni, sia analizzando un proprio campione di soggetti normali.

Tuttavia, per l'interpretazione della severità delle alterazioni della diffusione polmonare di CO (D_LCO) rimandiamo alla Tabella I.

Quando richiedere il test di diffusione

È consigliabile misurare la capacità di diffusione alveolo-capillare nei soggetti nei quali si sospetti una fibrosi polmonare idiopatica o secondaria e in presenza di processi infiammatori interstiziali. In questi casi la riduzione della diffusione può essere legata ad un'alterazione delle pareti alveolo-capillari e dell'interstizio polmonare con conseguente perdita dei normali rap-

Tab. I. Classificazione di Severità delle alterazioni della DLCO.

Aumento	> 140%
Range normale	81-140%
Limiti inferiori della norma	76-80%
Riduzione lieve	61-75%
Riduzione moderata	41-60%
Riduzione severa	< 40%

porti anatomici che intercorrono tra spazi aerei e vasi. La misurazione della diffusione può, poi, essere utile nei casi di inalazione di gas tossici ed anche in questi casi la sua riduzione è probabilmente da mettere in relazione alla perdita di volume polmonare, di superficie alveolare o del letto capillare. Ci si attende una sua riduzione, inoltre, in presenza di lesioni occupanti spazio, come i tumori, o nei soggetti sottoposti a resezioni di parenchima polmonare, ma anche in coloro che ricevono una terapia radiante o una chemioterapia, nei quali la misura può essere utilizzata per il monitoraggio della tossicità dei trattamenti. Abitualmente la capacità di diffusione è ridotta anche nell'anemia, probabilmente a causa della riduzione dell'ematocrito del sangue capillare polmonare, mentre la policitemia ha effetti opposti.

Inoltre, il test di diffusione trova indicazione nelle malattie polmonari ostruttive, sia acute che croniche, ove talvolta la capacità di diffusione alveolo-capillare è diminuita, ma anche nell'enfisema per la presenza sia di una diminuzione dell'area di superficie polmonare con perdita delle pareti alveolari e del letto capillare, sia di una cattiva distribuzione della ventilazione e della perfusione capillare polmonare. Infine, può trovare indicazione nell'edema polmonare, perché in tale circostanza si può realizzare un blocco alveolo-capillare per la presenza di liquido alveolare, e nell'asma bronchiale, ove una riduzione della capacità di diffusione è attesa solo se si verificano significative alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione ed appare, pertanto, strettamente correlata all'entità dell'ostruzione bronchiale.

Conclusioni

Il test di diffusione con la tecnica del respiro singolo è largamente usata per la sua relativa semplicità. Inoltre, la sua natura non invasiva e la rapidità con la

quale le manovre possono essere ripetute sono alla base della sua popolarità. Oltre a questa, esistono numerose altre metodiche di misurazione, ma, per la loro complessità, difficilmente possono essere utilizzate in età pediatrica e, comunque, non offrono sostanziali vantaggi rispetto alla tecnica illustrata. Infatti, tutti i metodi sono molto approssimativi risentendo delle asimmetrie del rapporto ventilazione/perfusione e delle tensioni di CO nelle differenti porzioni del polmone. Pertanto, lo studio della diffusione della membrana alveolo-capillare va riservato ai casi nei quali può essere realmente utile.

Bibliografia di riferimento

- Agostoni E. *Compendio di fisiologia della respirazione*. Milano: Edizioni Libreria Cortina 1983.
- American Thoracic Society. *Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique*. Am Rev Respir Dis 1987;136:1299-307.
- Dinakara P. *The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation*. Am Rev Respir Dis 1970;102: 965-9.
- Bohr C. *Specific activity of lungs in respiratory gas uptake and its relation to gas diffusion through the alveolar wall*. Scan Arch Respir Physiol 1909;22:221-80.
- Cotes JE. *Iron deficiency anemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during submaximal exercise*. Clin Sci 1972;42:325-35.
- Crapo RO. *Reference values for pulmonary tissue volume, membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume*. Bull Eur Physiopath Respir 1982;18:893-9.
- Crapo RO, Forster RE 2nd. *Carbon monoxide diffusing capacity*. Clin Chest Med 1989;10:187-98.
- Crapo JD, Crapo RO, Jensen RL, et al. *Evaluation of lung diffusing capacity by physiological and morphometric techniques*. J Appl Physiol 1988;64:2083-91.
- Forster II RE, DuBois AB, Briscoe WA, et al. *The lung: physiologic basis of pulmonary function tests*. Third Edition. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc., 1986.
- Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. *CO diffusing capacity in a general population sample: relationships with cigarette smoking and airflow obstruction*. Respiration 1993;60:155-61.
- Zapletal A. *Lung function in children and adolescents*. Basel: Karger ed. 1987.

LA DETERMINAZIONE DELLE RESISTENZE RESPIRATORIE CON LA TECNICA DELLE INTERRUZIONI (RINT)

Introduzione

Le misure delle resistenze delle vie aeree con la tecnica delle interruzioni (Rint), descritte per la prima volta nel 1927, si sono diffuse negli ultimi due decenni grazie alla commercializzazione di strumenti portatili che hanno facilitato notevolmente l'esecuzione. Grazie alla necessità di una minima collaborazione da parte del paziente, le Rint sono idealmente collocate nella fascia di età prescolare.

Metodica

Al paziente è richiesto di espirare generalmente in un boccaglio collegato a un flussimetro e dotato di filtro antibatterico e una valvola. I risultati sono notevolmente influenzati dalle variazioni della compliance delle vie aeree superiori che possono essere attenuate tenendo il bambino seduto durante la manovra e sostenendo le guance. Poiché anche le resistenze nasali contribuiscono significativamente alle misure delle resistenze totali delle vie respiratorie, deve essere evitata la respirazione nasale tramite un tappanaso. Per evitare sia che il bambino respiri attivamente attraverso il boccaglio sia che si verifichino fughe significative di aria intorno al boccaglio, la valvola deve avere un tempo di occlusione compresa fra 10 ms e 100 ms. Al paziente è richiesto di respirare tranquillamente, senza esercitare sforzi aggiuntivi. Convenzionalmente si calcola la media di almeno cinque misurazioni valide su 10 tentativi eseguiti.

Come interpretare il test

La tecnica delle interruzioni è basata sull'assunto che durante una transitoria occlusione delle vie aeree alla bocca, la pressione alveolare si equilibrerà rapidamente con quella alla bocca; pertanto le resistenze delle vie aeree (Rint) saranno calcolate dal rapporto fra la pressione alla bocca (misurata immediatamente

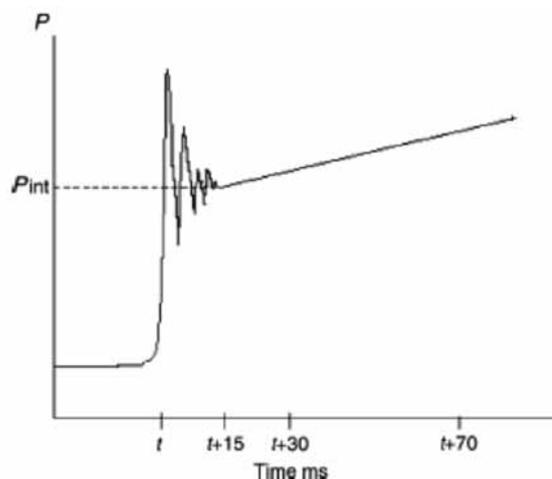


Fig. 1. Curva Pressione-tempo registrata in corso di una manovra di interruzione del flusso aereo.

dopo l'occlusione) e il flusso aereo alla bocca (misurato immediatamente prima dell'occlusione):

$$R_{int} \text{ (KPa} \times \text{L}^{-1} \times \text{s)} = \frac{\text{Cambio della Pressione alla bocca (KPa)}}{\text{Flusso d'aria alla bocca (L} \times \text{s}^{-1})}$$

Durante una misurazione Rint, dopo l'occlusione delle vie respiratorie, si può registrare una curva Pressione-tempo (Curva $P_m(t)$) (Fig. 1).

Questa mostrerà un rapido incremento della pressione alla bocca immediatamente dopo l'occlusione, seguita da una serie di oscillazioni ad alta frequenza, seguite da un tenue incremento della pressione.

Quando richiederlo

I valori basali di Rint sono tipicamente più elevati nei bambini con sibilo rispetto ai bambini con tosse, con i valori più bassi forniti dai bambini sani. Sfortunatamente, la presenza di un largo coefficiente di variabilità sta a indicare che c'è sovrapposizione fra i valori di pazienti affetti da sibilo con bambini sani. Pertanto i soli valori basali non possono essere usati per distinguerli.

Il dato di maggiore rilievo dal punto di vista pratico deriva dal fatto che la ripetibilità intra-soggetto delle Rint è buona e il coefficiente di variabilità è del 8-15%. Questo sta a significare che le Rint possono essere utili nel determinare gli effetti degli interventi a

Tab. 1. Gli aspetti che influiscono sulle misurazioni Rint.

La misurazione in fase in o espiratoria
Tempo di chiusura della valvola
Sostegno delle guance e aderenza delle labbra al boccaglio
Numero di misurazioni
Espressione dei valori come media o mediana
Uso della maschera o del boccaglio

breve termine, come la somministrazione dei broncodilatatori; le variazioni sono considerate significative solo se viene superata la variabilità base del test per questi pazienti.

La stabilità intra-occasione delle Rint è certamente superiore nei bambini sani piuttosto che in quelli con sibilo ma anche nei bambini senza storia di sintomi respiratori le misure prese a distanza di 3 settimane dopo possono variare fino al 32%. Insieme con la variabilità intrinseca della reattività bronchiale, questo limita l'applicabilità delle Rint nella determinazione degli interventi a lungo termine, quali la somministrazione degli steroidi per inalazione, nei singoli bambini con sibilo.

Conclusioni

Lo strumento portatile per le Rint offre la possibilità di eseguire prove di funzionalità respiratoria nella fascia di età prescolare (sopra i due anni) nella quale le spirometrie hanno un limitato campo di applicazione. Sono disponibili i dati di normalità e studi recenti hanno migliorato la standardizzazione della metodologia. A causa della variabilità dei dati ottenuti, le singole determinazioni Rint non possono essere usate

con affidabilità per separare i bambini sani da quelli con aumentato tono bronchiale, né le Rint aiutano nel rilievo degli interventi a lungo termine, quali l'uso della terapia preventiva per l'asma nei singoli bambini. Al momento, pertanto, l'applicazione pratica delle Rint risiede nella determinazione della risposta al broncodilatatore dove si sono dimostrate sensibili quanto le spirometrie nel separare i bambini con reversibilità bronchiale dai soggetti sani.

Punti pratici

- Semplici, economiche, non invasive, sforzo indipendenti.
- Riproducibili nei bambini con età > 2-3 anni.
- Utili nella determinazione della responsività al broncodilatatore.

Direzioni di ricerca

- Metodologie standardizzate e report dei risultati
- Studi clinici sul ruolo delle Rint nella gestione del bambino pre-scolare con patologia respiratoria.

Bibliografia di riferimento

- Beydon N, Lomardi E, Wilson N, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children.* Am J Crit Care 2007;175:1304-45.
- Child F. *The measurement of airways resistance using the interrupter technique (Rint).* Paediatr Respir Rev 2005;6:273-7.
- Kooia EMW, Schokkerb S, van der Molenb T, et al. *Airway resistance measurements in pre-school children with asthmatic symptoms: the interrupter technique.* Respir Med 2006;100:955-64.

Quanto e come la diagnostica molecolare (CRD) ha cambiato o cambierà le nostre scelte nell'immunoterapia specifica (Parte II)

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Annamaria Bianchi, Sergio Arrigoni¹, Salvatore Barberi², Lucia Caminiti³,
Giovanna De Castro⁴, Andrea Di Rienzo Businco⁶, Guglielmo Scala⁵,
Salvatore Tripodi⁶ (coordinatore)



Parole chiave: allergeni molecolari, panallergeni, CRD, CRIT, ITS, SCIT, SLIT

Abstract

Nella prima parte pubblicata sul numero 6/2010 sono stati introdotti i nuovi concetti di allergologia molecolare che consentono di definire meglio il profilo allergenico del singolo paziente (*Component Resolved Diagnosis*, CRD).

In questa seconda parte viene sottolineata l'importanza della CRD nei soggetti polisensibili per la scelta dell'ottimale ITS per quel dato paziente, uno dei requisiti essenziali per la sua efficacia.

La nuova diagnostica di allergologia molecolare sta influenzando la produzione di estratti per ITS sempre più standardizzati e caratterizzati, in particolare da quando è stato introdotto l'obbligo di registrare tali prodotti come farmaci.

In letteratura sono già stati pubblicati i risultati positivi di alcuni trial clinici di immunoterapia specifica effettuata con allergeni molecolari, ricombinanti e/o naturali.

Nei prossimi anni saranno probabilmente disponibili tali vaccini in una formulazione adeguata a trattare un gran numero di pazienti con un profilo allergenico compatibile, mentre l'ITS "tagliata su misura" per il singolo soggetto, rimarrà un'utopia per i suoi costi improporzionabili.

Profilo allergenico del paziente

Essere allergico a una fonte allergenica non significa necessariamente essere sensibilizzati a tutte le proteine allergeniche presenti in essa. Ogni paziente ha un suo profilo di sensibilizzazione, cioè può avere IgEs

per molecole diverse dello stesso allergene e con diversa espressione quantitativa, che è in parte dipendente dall'esposizione ambientale e dalla genetica del singolo soggetto¹(Fig. 1).

Nella pratica quotidiana, inoltre, è significativo il ri-

U.O.C. di Pediatria, Ospedale Mazzoni, Ascoli Piceno; ¹ U.O.C di Pediatria, Ospedale "M. Melloni", Milano; ² U.O.C. di Pediatria, Ospedale "Sant'Andrea", Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Roma 2; ³ U.O. Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Messina; ⁴ Clinica Pediatrica, Università "La Sapienza", Roma; ⁵ U.O.S.D. Allergologia, "Loreto Crispi", Napoli; ⁶ Servizio Dipartimentale Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", Roma

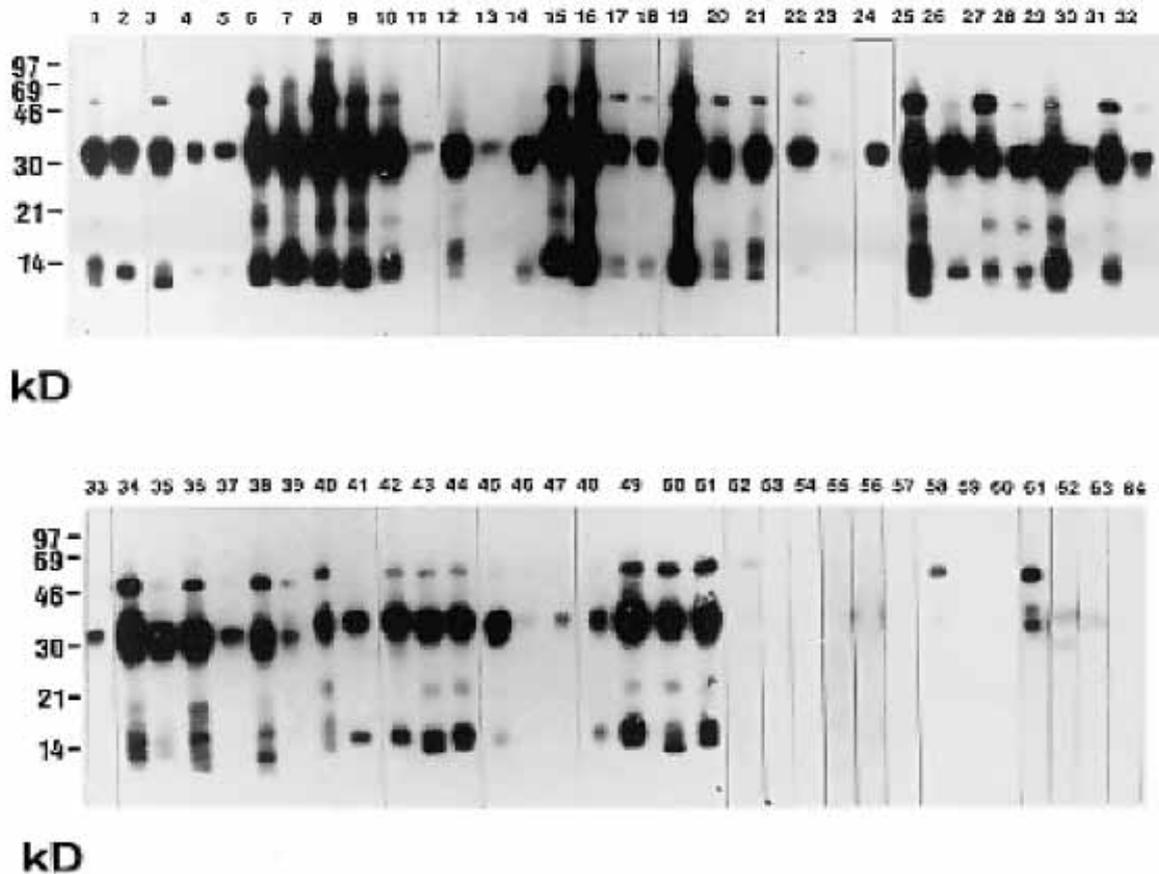


Fig. 1. Immunoblotting del siero di pazienti diversi, sensibili al *Phleum pratense* (linee 1-51 e 58, 61), che presentano pattern differenti di sensibilizzazione IgEs per le diverse molecole (da Heiss et al., 1999 1, mod.).

scontro di pazienti con rinocongiuntivite e/o asma allergica, che mostrino sensibilizzazioni multiple agli SPT e/o al dosaggio delle IgE specifiche per estratti. Spesso essi presentano sintomi severi e mal controllati con i farmaci e quindi sarebbero buoni candidati all'ITS, ma viene loro negata proprio perché è difficile individuare l'allergene/i principale/i.

In tali casi come ci si può orientare nella scelta della ITS ottimale? Il problema maggiore è capire se questa polisensibilizzazione è il risultato di una "co-sensibilizzazione", cioè una sensibilizzazione vera a molte e distinte molecole allergeniche di fonti diverse, o invece di un "co-riconoscimento o cross-reattività", legato alla sensibilizzazione ad allergeni diversi che condividono epitopi simili² o, infine, se coesistono entrambe le situazioni.

La CRD, identificando i markers di sensibilizzazione primaria e quelli di cross-reattività, consente di distinguere tra una vera ed una falsa polisensibilizzazione,

così da indirizzare meglio la scelta di una immunoterapia per gli allergeni markers primari. Alcuni recenti estratti per ITS sono già standardizzati in base a tale contenuto, espresso in ng o mcg, e tale procedura sarà obbligatoria con i nuovi prodotti che dovranno essere registrati come farmaci, come alcune SLIT verso graminacee già in commercio³⁻⁵.

Accanto alla diagnostica in vitro sono attualmente disponibili alcuni estratti per test in vivo a contenuto noto per molecole cross-reattive, quali quello per profilina purificata (Pho d 2 a concentrazione di 50 µg/mL) e polcalcina (concentrazione 500 µg/mL) entrambe ottenute dalla palma di dattero⁶. Un loro uso nella routine richiederà certamente altri studi per meglio definirne sensibilità e specificità, ma quasi certamente a breve un approccio diagnostico di tipo molecolare sarà possibile anche con gli SPT.

Dal punto di vista pratico proponiamo, nelle Figure 2 e 3, un semplice schema ed un algoritmo, che da esso

La CRD, poiché consente di distinguere tra una vera ed una falsa polisensibilizzazione, permette di indirizzare meglio la scelta di una immunoterapia per gli allergeni markers primari.

deriva, che possono aiutare a scegliere quali molecole markers di sensibilizzazione primaria e/o panallergeni sono da testare per definire il profilo allergenico del paziente polisensibile a pollini al fine della prescrizione della migliore ITS.

Qualità e caratterizzazione dei prodotti per la diagnostica e l'ITS

La diagnostica molecolare ha messo in luce anche un altro grosso problema, a lungo inaffrontato e tuttora parzialmente risolto, che è quello della qualità e caratterizzazione dei prodotti usati nella diagnostica e nell'immunoterapia.

Gli estratti allergenici utilizzati, infatti, sono una "imprevedibile miscela di componenti allergeniche e non" ⁷. Il termine imprevedibile non è usato a caso, poiché la loro composizione è influenzata da moltissimi fattori.

Il diverso contenuto di molecole allergeniche dipende infatti dal tipo di materiale grezzo usato dalle ditte per produrre l'estratto ⁸. Nel caso dei pollini, per esempio, tale contenuto può variare in funzione della varietà di pianta coltivata ⁹, condizioni climatiche ¹⁰, stadio di maturazione del polline ¹¹, fattori ambientali

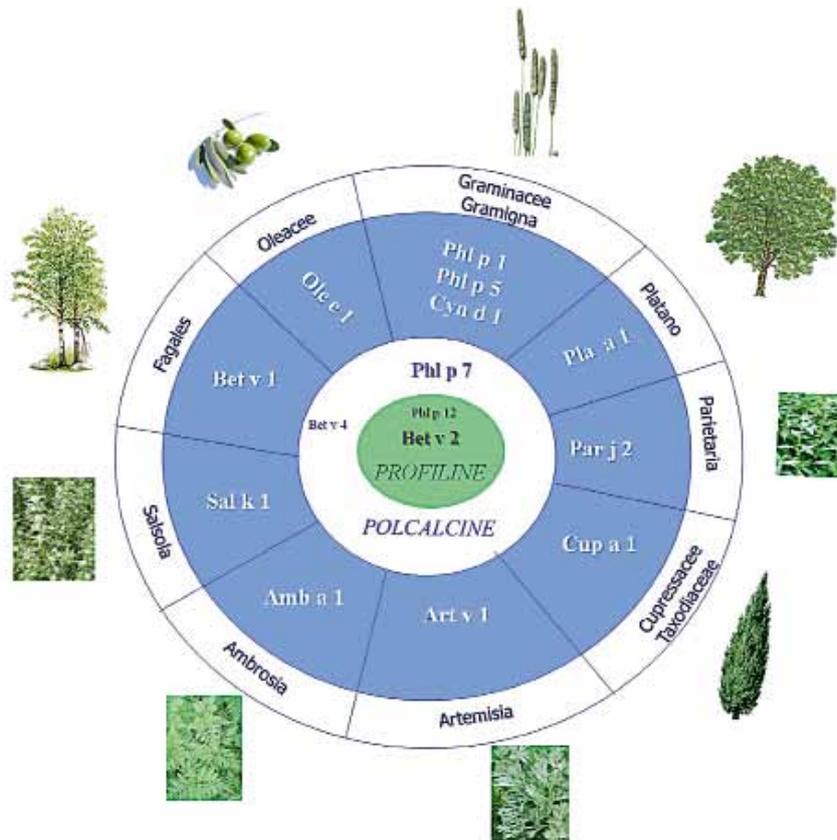


Fig. 2. Principali molecole markers di sensibilizzazione primaria e di cross reattività per i pollini; per le polcalcine e le profiline sono evidenziate in grassetto le molecole il cui dosaggio è consigliato (modificate da R. Asero).

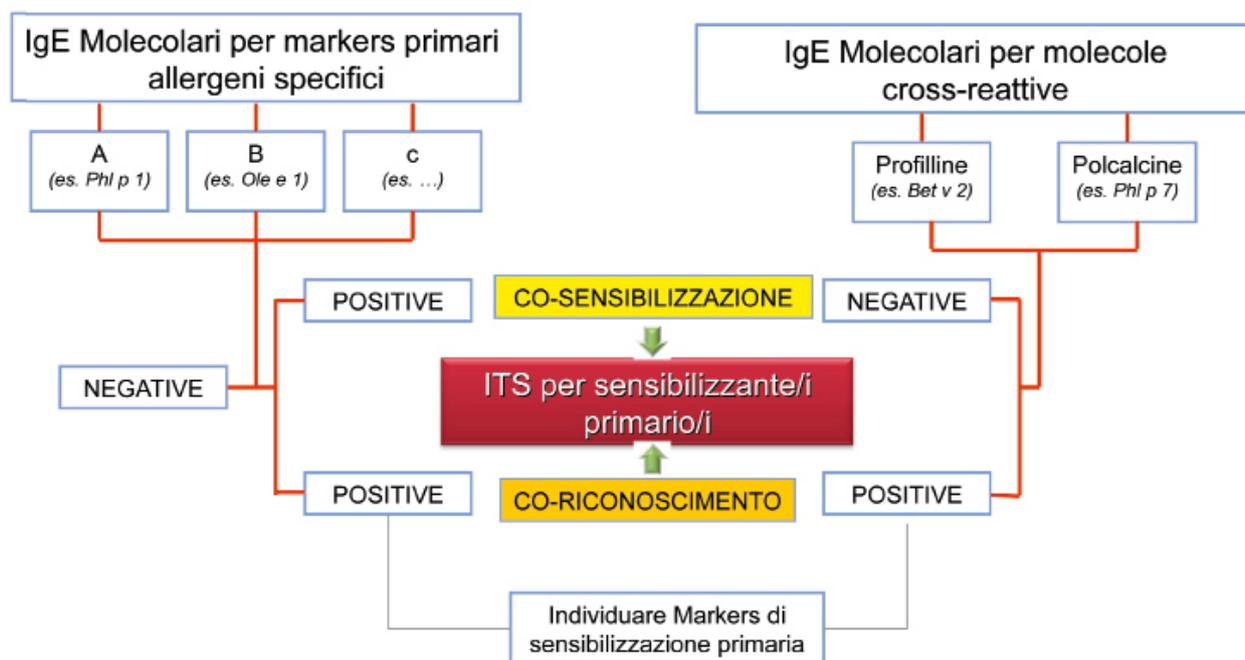


Fig. 3. Algoritmo per la diagnosi di co-sensibilizzazione e/o riconoscimento nei pazienti polisensibili a pollini (SPT e/o IgEs per estratti positivi), dosando le IgEs per markers di sensibilizzazione primaria e di cross reattività.

e di crescita ^{12 13}, grado di idratazione del polline ¹⁴, condizioni di conservazione. Ma sono soprattutto i metodi di estrazione e di trattamento che maggiormente influenzano la presenza degli allergeni e la loro possibile degradazione ^{15 16}.

Esemplificativo in tal senso è lo studio di Focke ¹⁷ in cui si dimostra come gli estratti per pollini di graminacee di differenti case produttrici presentano una considerevole eterogeneità nel contenuto delle singole molecole allergeniche e quindi una diversa risposta in vivo (SPT) .

A questo va poi aggiunto il problema della standardizzazione. Fino a pochi anni fa questa era esclusivamente una standardizzazione "di tipo biologico", connessa alla capacità dell'estratto di legare le IgEs ¹⁸. Tale caratteristica viene misurata sulla base della reattività cutanea, attraverso prick test e con test competitivi per le IgE quali RAST o ImmunoCAP inibizione ¹⁹. Ogni ditta produttrice di vaccini allergenici esprime, perciò, la potenza del proprio prodotto con una propria unità di misura, riferita esclusivamente ad uno standard interno utilizzato (In-House Reference Standard - IHR) e questo rende i diversi prodotti non confrontabili tra loro. L'altro problema della stan-

dardizzazione biologica, emerso con l'avvento degli allergeni ricombinanti, è che questa non dà alcuna informazione relativa al contenuto di allergene maggiore specie-specifico nel vaccino.

Negli anni '90, quando la maggior parte degli allergeni maggiori e minori furono identificati e resi disponibili come allergeni ricombinanti, si fece strada il concetto che l'efficacia dell'ITS è legata ad una definita quantità di allergene maggiore. La WHO Position Paper del 1997, sulla base della revisione di 20 studi che confrontavano le dosi di allergene maggiore usate con successo nei preparati per immunoterapia, concludeva che "c'era una buona evidenza, da studi di immunoterapia con ambrosia, graminacee, acaro, gatto e veleno di imenotteri, che una dose di mantenimento per via iniettiva di 5-20 µg di allergene maggiore era associato ad un significativo miglioramento dello score sintomatologico del paziente ²⁰. Successivi studi sull'efficacia dell'immunoterapia nell'allergia all'epitelio di cane e gatto hanno confermato questa dose di mantenimento ²¹⁻²³. Si raccomandava quindi l'uso di preparati per ITS standardizzati, di contenuto allergenico noto, al fine di ottenere il maggior grado di efficacia.

Fu così che WHO/IUIS Committee, con lo scopo di rendere confrontabili i prodotti per immunoterapia e fornirne accurate informazioni relative al loro contenuto in componenti attive (allergene maggiore), diede il via nel 2001 ad un progetto europeo, denominato progetto CREATE ²⁴ finalizzato a raggiungere degli standard di riferimento (*reference standards*) e dei metodi analitici uguali per tutti. Quali *reference standards* furono identificate nove molecole ricombinanti (rBet v1, rPhl p 1, rPhl p 5a e rPhl p 5b, rOle e 1, rDer p 1, rDer p 2, rDer f 1 e rDer f 2) per gli otto allergeni maggiori e confrontate con gli allergeni naturali purificati, per caratteristiche fisico-chimiche (identità, purezza, ripiegamenti, stato di aggregazione, solubilità e stabilità) ed immunologiche (potenza di legame con le IgE, attività biologica e curva dose-risposta in ELISA). Di questi solo tre, rBet v1, rPhl p 5a, rDer p 2, mostravano una sufficiente somiglianza strutturale ed immunologica, nonché potenza biologica, analoga alla controparte naturale, tanto da poter essere considerati come materiale di riferimento internazionale. Due di questi ricombinanti allergenici, qualificati da CREATE come buoni candidati di riferimento, sono stati poi utilizzati in trial clinici di immunoterapia: rBet v1 ²⁵, rPhl p 5a ²⁶.

L'altro problema era standardizzare le metodiche dei dosaggi immunologici necessari alla quantificazione dell'allergene maggiore nell'estratto. La metodica scelta fu quella del sandwich *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA). I risultati ottenibili con tale metodica sono legati alla diversa specificità che gli anticorpi monoclonali (mAb) usati possono avere per le differenti isoforme di una molecola allergenica ²⁷⁻²⁸. L'anticorpo monoclonale è estremamente specifico; esso, infatti, non riconosce tutta la proteina, ma solo una ristretta regione di questa, l'epitopo. Ne consegue che tale mAb può non riconoscere tutte le isoforme presenti in un estratto alla stessa maniera o, in casi estremi, può non riconoscere una specifica isoforma. È quanto osservato nello stesso progetto CREATE, quando per la misura del Phl p 5 e del gruppo 2 dell'acaro della polvere venivano usati rispettivamente il rPhl p 5b e il rDer p 2.01.01 come standard ¹⁹.

Uno sforzo in questo senso, ultimamente, si è fatto nei prodotti per SLIT registrati come farmaci (Grazax® e Oralair®), in cui le case produttrici dichiarano una quantità precisa e riproducibile almeno dell'allergene maggiore Phl p 5 ³⁻⁴.

C'è però da dire che alcuni autori sostengono che la vera potenza di un estratto non dipende solo dalla

Il diverso contenuto di molecole allergeniche usate negli estratti allergenici ha messo in luce un problema di standardizzazione delle metodiche dei dosaggi immunologici e di standardizzazione “biologica” dei prodotti utilizzati.

quantità di allergene maggiore, ma dalla sua globale attività biologica dovuta anche alla presenza degli allergeni minori. Non a caso si suggerisce che il confronto tra gli estratti per ITS di diverse aziende venga fatto esclusivamente sulla base di trial clinici ²⁹.

Component Resolved Immunotherapy (CRIT)

Da quanto su esposto, uno dei principali problemi dell'immunoterapia specifica è quello di utilizzare estratti naturali di scarsa qualità ³⁰, ottenuti direttamente da una sorgente allergenica grezza, in cui gli allergeni più importanti o non sono presenti in quantità sufficiente o mostrano una scarsa immunogenicità ¹⁷⁻³¹.

Per tale motivo negli ultimi anni è cresciuto l'interesse verso forme di immunoterapia che utilizzino allergeni molecolari (ricombinanti e/o naturali).

In questo senso trial clinici sono stati fatti utilizzando allergeni ricombinanti, sia come mix in modo da riprodurre l'estratto naturale ³² sia come ricombinanti allergenici modificati, che abbiano una ridotta attività allergenica ³³⁻³⁵, dimostrando che tale tipo di immunoterapia può essere efficace e sicura. In questo contesto è necessario dimostrare che tali formulazioni abbiano la stessa potenza degli allergeni naturali completi e che il pannello degli allergeni ricombinanti includa tutti gli epitopi riconosciuti dalle cellule B e T.

Nel caso delle graminacee in uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo (DBPC) è stato dimostrato che un pannello di cinque ricombinanti (Phl

p1, Phl p2, Phl p5a e Phl p5b, Phl p6) è in grado di ridurre in maniera significativa i sintomi e l'utilizzo dei farmaci in pazienti con rinocongiuntivite allergica da graminacee e di indurre una potente risposta IgG specifica³². Inoltre, dato degno di nota, 4 pazienti che non avevano IgEs per Phl p 5a/b, non le hanno prodotte a seguito della SCIT che anzi ha indotto una risposta di IgG1 e IgG4 specifiche verso tali molecole.

In un altro studio multicentrico randomizzato DBPC, 132 pazienti adulti sono stati sottoposti ad immunoterapia sottocutanea utilizzando 3 tipologie di vaccino (rBET v1, nBet v1 ed estratto di betulla). Miglioramento clinico e ridotto uso dei farmaci è stato rilevato in tutti e tre i gruppi, ma un più alto livello di IgG specifiche si è rilevato nel gruppo trattato con rBet v1³⁶.

Recentemente un nuovo specifico trattamento immunoterapico per alternaria con allergene nativo purificato (nAlt a1) è stato introdotto nel mercato, mostrando una buona immunogenicità e sicurezza³⁷.

Infine, un'applicazione particolare della diagnostica molecolare è il dosaggio delle IgG specifiche per allergeni molecolari che potrebbe essere usato per monitorare l'efficacia della ITS, come documentato per le IgG4s per Phl p 5 il cui incremento, dopo 2 anni di SCIT, correla con l'efficacia clinica, mentre tale dato non è stato osservato per il livello delle IgEs³⁸.

Conclusioni

Nell'immunoterapia allergene-specifica l'identificazione dell'allergene causa della malattia è fondamentale requisito per la riuscita del trattamento. E questo è particolarmente importante se si considera che più del 60%³⁹ dei pazienti allergici ai pollini sono polisensibilizzati. In questo quadro di polisensibilità, conoscere il profilo allergologico di un paziente e quindi poter distinguere tra sensibilizzazione verso markers di cross-reattività (profilline, polcalcine) e markers di sensibilizzazione primaria, costituisce il cardine per la scelta di un'ITS.

Le nuove possibilità di diagnostica molecolare ci consentono già oggi di ottenere tali risultati, anche se tuttora esistono problemi non risolti di classificazione, nomenclatura e significato clinico specie per le molecole cross-reattive, con dati a volte contrastanti tra i vari studi pubblicati.

Non va mai dimenticato però che i risultati dei test in vivo e/o vitro vanno, come sempre, correlati alla

storia clinica del paziente, poiché la sensibilizzazione verso un allergene non necessariamente implica una reazione clinica.

Le nuove conoscenze di CRD stanno, inoltre, provocando un processo di "selezione naturale" delle case produttrici di ITS, perché le costringe a preparare prodotti di qualità e standardizzazione sempre migliore e meglio caratterizzati sotto il profilo molecolare. Un buon indicatore per il prescrittore di ITS è anche quello di basarsi, nella scelta del produttore di un vaccino per immunoterapia, sul numero e qualità di studi da esso sponsorizzati (certo sarebbe meglio poter contare su studi indipendenti!) che documentino l'efficacia e sicurezza del prodotto per le varie fasce d'età.

I costi eccessivi per la produzione, commercializzazione e, soprattutto, registrazione di vaccini con specifiche molecole, sia ricombinanti sia naturali, probabilmente escludono la possibilità di CRIT fatta su misura per il singolo paziente.

Nel giro di pochi anni i risultati degli studi in corso (www.clinicaltrials.gov) che utilizzano miscele di molecole di una stessa sorgente capaci di coprire un ampio spettro di sensibilizzazione di un gran numero di pazienti con un profilo allergenico compatibile (es. Der p 1 e Der p 2 per gli allergici agli acari, o Bet v 1 per quelli allergici alla Betulla, Fel d 1 per il gatto, Phl p 1/2/5/6 per le graminacee) probabilmente consentiranno di avere dei prodotti standardizzati con contenuto definito degli allergeni costituenti. Ciò, finalmente, farà fare all'ITS il salto di qualità dalla fase empirica di prodotti a "miscela ignota" a "veri e propri farmaci".

Risoluzione del caso clinico

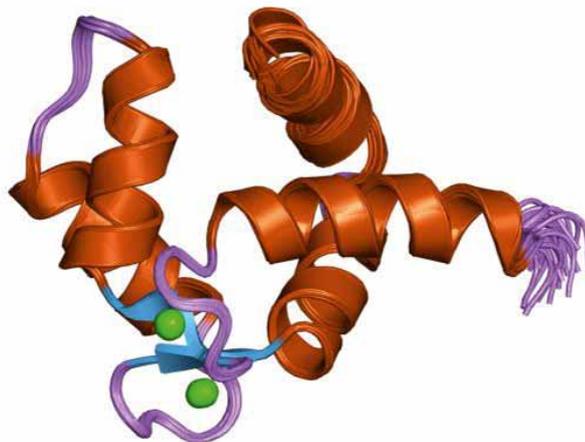
La CRD ha documentato la presenza di IgEs per Phl p 1, Phl p 5, Phl p 12 e negatività per Bet v 1, Ole 1 e Par j 2, pertanto a Marco è stata prescritta una SLIT per graminacee a contenuto noto e standardizzato di Phl p5.

Bibliografia

- 1 Heiss S, Mahler V, Steiner R, et al. *Component-resolved diagnosis (CRD) of type I allergy with recombinant grass and tree pollen allergens by skin testing*. J Invest Dermatol 1999;113:830-37.

- 2 Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, et al. *Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic*. *Allergy* 2004;59:243-67.
- 3 Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al.; SLIT Study Group. *Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
- 4 Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, et al. *Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study*. *Allergy* 2004;59:498-504.
- 5 *Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases*. EMEA, CHMP/EWP/18504/2006, adopted by CHMP November 20, 2008.
- 6 Asero R, Jimeno L, Barber D. *Preliminary results of a skin prick test-based study of the prevalence and clinical impact of hypersensitivity to pollen panallergens (polcalcin and profilin)*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:35-8.
- 7 Mari A. *When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1089-94.
- 8 Esch RE. *Allergen source materials and quality control of allergenic extracts*. *Methods* 1997;13:2-13.
- 9 Castro AJ, de Dios Alche J, Cuevas J, et al. *Pollen from different olive tree cultivars contains varying amounts of the major allergen Ole e 1*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:164-73.
- 10 Hjelmroos M, Schumacher MJ, Van Hage-Hamsten M. *Heterogeneity of pollen proteins within individual Betula pendula trees*. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;108:368-76.
- 11 Mittermann I, Swoboda I, Pierson E, et al. *Molecular cloning and characterization of profilin from tobacco (Nicotina tabacum): increased profilin expression during pollen maturation*. *Plant Mol Biol* 1995;27:137-46.
- 12 Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. *Pathogenesis related proteins of plants as allergens*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:261-71.
- 13 Hayek B, Reichenauer T, Kraft D. *Valenta Elevated levels of ozone increase allergen contents in pollen of rye (Secale cereal L.)*. *Allergy* 1999;54:OP10-85.
- 14 Vrtala S, Grote M, Duchene M, et al. *Properties of tree and grass pollen allergens: reinvestigation of the linkage between solubility and allergenicity*. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:160-9.
- 15 Malling HJ. *Skin prick testing in biological standardization of allergenic products*. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 1997;91:157-63.
- 16 Nelson HS, Ikle D, Buchmeier A. *Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing*. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:382-8.
- 17 Focke M, Marth K, Flicker S, et al. *Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1400-8.
- 18 van Ree R. *Indoor allergens: relevance of major allergen measurements and standardization*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:270-7.
- 19 van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, et al. *The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification*. *Allergy* 2008;63:310-26.
- 20 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper*. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- 21 Nanda A, O'connor M, Anand M, et al. *Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-44.
- 22 Lent AM, Harbeck R, Strand M, et al. *Immunological response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1249-56.
- 23 Nelson HS. *Allergen immunotherapy: where is it now?* *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:769-79.
- 24 van Ree R. *The CREATE project: EU support for the improvement of allergen standardization in Europe*. *Allergy* 2004;59:571-4.
- 25 Batard T, Didierlaurent A, Chabre H, et al. *Characterization of wild-type recombinant Bet v 1a as a candidate vaccine against birch pollen allergy*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:239-49.
- 26 Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. *Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608-13.
- 27 Hakkaart GA, Chapman MD, Aalberse RC, et al. *Immune-reactivity of recombinant isoforms of the major house dust mite allergen Der p 2*. *Clin Exp Allergy* 1998;28:169-74.
- 28 Smith AM, Benjamin DC, Derewenda U, et al. *Sequence polymorphisms and antibody binding to the group 2 dust mite allergens*. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:61-3.
- 29 Desiree Larenas-Linnemann MD, Linda S. Cox MD *European allergen extract units and potency: review of available information*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:137-45.

- ³⁰ Focke M, Swoboda I, Marth K, et al. *Developments in allergen-specific immunotherapy: from allergen extracts to allergy vaccines bypassing allergen-specific immunoglobulin E and T cell reactivity.* Clin Exp Allergy 2010;40:385-97.
- ³¹ Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, et al. *Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies.* Clin Exp Allergy 2003;33:1198-208.
- ³² Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. *Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:608-13.
- ³³ Niederberger V, Horak F, Vrtala S, et al. *Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease.* Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:14677-82.
- ³⁴ Pace E. *Hypoallergenic fragment of Par j 2 increases functional expression of toll-like receptors in atopic children.* Allergy 2006;61:1459.
- ³⁵ Gonzalez-Rioja R, Ibarrola I, Arilla MC, et al. *Genetically engineered hybrid proteins from Parietaria judaica pollen for allergen-specific immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:602-9.
- ³⁶ Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. *Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:951-60.
- ³⁷ Prieto L, Aldana D, Palacios R, et al. *Inmunoterapia con nAlt a 1 mediante pauta cluster: seguridad e inmunogenicidad.* Journal Investig Allergol Clin Immunology 2009;19(Suppl 3):168.
- ³⁸ Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, et al. *Grass pollen immunotherapy induces mucosal and periferal IL-10 responses and blocking IgG activity.* J Immunol 2004;172:3252-9.
- ³⁹ Mari A. *Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis.* Int Arch Allergy Immunol 2001;125:57-65.



"Illustrazione della struttura molecolare della polcalcina Bet v 4. Da <http://www.ebi.ac.uk>

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

A cura del coordinatore della Commissione GRADE della SIAIP

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



Parole chiave: APLV, DRACMA, GRADE

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

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

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

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

Perché nuove Linee Guida sull APLV: le origini di DRACMA

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

Per la diagnosi basterà ricordare la diffusione dei

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

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

terrycom1957@gmail.com

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

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

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

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

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

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

Come sono fatte le Linee Guida DRACMA

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

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

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

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

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

L'APLV: diagnosi

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

Le domande considerate rilevanti dal panel sono state le seguenti:

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

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

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

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

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

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

Domanda 1.

Raccomandazione 1.1.

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

Tab. II. Composizione delle Linee Guida DRACMA.

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

Appendice 1: Algoritmi di ricerca della letteratura sulla APLV

Appendice 2: Profili di evidenza: la diagnosi di APLV

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

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

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 1.2.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 1.3.

In ambienti dove il test da carico non è considerato un

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 1.4.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

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

Domanda 2.

Raccomandazione 2.1.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 2.2.

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

Valori e preferenze

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

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

Nota

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

Raccomandazione 2.3.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 2.4.

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

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Domanda 3.

Raccomandazione 3.1.

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

Valori e preferenze

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

Raccomandazione 3.2.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Domanda 4.

Raccomandazione 4.1.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 4.2.

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

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 4.3.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Domanda 5.

Raccomandazione 5.1.

Suggeriamo di eseguire dosaggi allergenici mediante

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

Raccomandazione 5.2.

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

Conclusioni sui problemi della diagnosi

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

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

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

L'APLV: le formule sostitutive

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

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

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

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

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

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

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

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

Raccomandazione 7.1.

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

Valori e preferenze

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

Nota

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

Raccomandazione 7.2.

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

Valori e preferenze

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

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

Commento del Panel

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

Raccomandazione 7.3.

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

Valori e preferenze

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

Commento

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

Raccomandazione 7.4.

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

Valori e preferenze

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

Raccomandazione 5

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

Commenti

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

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

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

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

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

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

Conclusione

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

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

Bibliografia

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

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

Malattia di Kawasaki: le difficoltà diagnostiche e l'importanza della terapia

Maria Cristina Pietrogrande, Rosa Maria Dellepiane, Lorena Beilis, Paola Pavesi, Micol Raimondi, Patrizia Salice*



Parole chiave: Malattia di Kawasaki, Forme incomplete, aneurismi coronarici, immunoglobuline endovena (IVIG)

Abstract

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite sistemica acuta, che interessa prevalentemente i vasi di medio calibro e che colpisce in modo caratteristico i bambini nei primi anni di vita.

La diagnosi è basata esclusivamente su criteri clinici ed è spesso difficoltosa, sia per la somiglianza con altre malattie esantematiche dell'infanzia, sia per la possibilità che la malattia assuma, oltre alla forma classica, una forma incompleta o atipica.

Le forme incomplete sono un problema particolarmente rilevante in bambini di età inferiore ad 1 anno, notoriamente più a rischio di sviluppare aneurismi coronarici.

Nei casi incompleti o atipici la diagnosi viene spesso ritardata o addirittura posta solo dopo la comparsa delle complicanze coronariche, troppo tardi per una terapia efficace, che prevede l'impiego dell'associazione di immunoglobuline endovena (IVIG) ad alte dosi e di acido acetilsalicilico (ASA) per os a dosaggio antiinfiammatorio e successivamente antiaggregante. Circa il 16% dei 208 bambini della nostra casistica si sono presentati con una forma incompleta ed hanno presentato aneurismi coronarici nel 43% dei casi, rispetto al 22% delle forme classiche ($p = 0,01$).

Il trattamento precoce (entro 10 giorni) con IVIG ha ridotto le complicanze cardiologiche dal 48% al 20,7%. Solo il 42% dei casi incompleti è stato trattato precocemente rispetto al 72% dei casi classici, a dimostrazione della difficoltà della diagnosi. Nessuno dei casi trattati precocemente ha avuto esiti permanenti all'ecocardiogramma.

Molto utile è l'applicazione dell'algoritmo diagnostico proposto dalle linee guida nazionali e internazionali. Il ritardo infatti della diagnosi, e quindi dell'inizio della terapia, porta ad una maggiore incidenza e/o gravità delle complicanze coronariche.

Introduzione

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite sistemica acuta, che interessa prevalentemente i vasi di medio calibro e che colpisce in modo caratteristico i bambini nei primi anni di vita (l'80% dei casi si manifesta al di sotto dei 5 anni di età).

Il primo caso fu osservato nel 1961 dal pediatra Tomisaku Kawasaki¹, che intuì di essere di fronte ad una malattia "diversa" tanto che la cartella clinica del paziente fu da lui stesso archiviata con la sigla "G.O.K." (God only knows).

L'incidenza di MK nei bambini con età inferiore ai 5

Clinica Pediatrica II, Università di Milano; * U.O. Cardiologia, Servizio di Cardiologia Pediatrica Fondazione Ca' Granda IRCCS Milano

mariacristina.pietrogrande@unimi.it

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

anni varia da un massimo di circa 112 casi/100.000 in Giappone ² a circa 10 casi/100.000 bambini caucasici negli Stati Uniti ^{2,3}, con rapporto maschi/femmine 1,5/1 e con diversa stagionalità a seconda delle varie latitudini.

Pur essendo la sua eziologia ancora sconosciuta, si può con buona probabilità asserire che si tratta di una patologia immunomediata. Si ipotizza che uno o più agenti eziologici sconosciuti (forse un superantigene) possano, in soggetti geneticamente predisposti, indurre una massiccia attivazione del sistema immunitario e, attraverso vari meccanismi, portare all'insulto vascolare.

In particolare l'interessamento coronarico rappresenta la più temibile complicanza della malattia che attualmente, nei Paesi industrializzati, rappresenta la principale causa di cardiopatia acquisita in età pediatrica. La diagnosi è basata esclusivamente su criteri clinici ed è spesso difficoltosa, sia per la somiglianza con altre malattie esantematiche dell'infanzia, sia per la possibilità che la malattia assuma, oltre alla forma classica, una forma incompleta o atipica.

Scopo di questo articolo è focalizzare l'attenzione sulla sempre maggiore incidenza di forme incomplete/atipiche di MK, sulla frequenza e le caratteristiche delle complicanze cardiologiche e sull'importanza di una precoce terapia con immunoglobuline endovena (IVIG).

Vengono pertanto riportati i risultati di uno studio prospettico condotto su un'ampia casistica seguita presso la Clinica Pediatrica II dell'Università di Milano dal 1989 al 2010.

Le difficoltà diagnostiche

La diagnosi di MK si basa sull'aderenza ai criteri clinici formulati nel 1974 dallo stesso Kawasaki e che,

La malattia di Kawasaki è una vasculite sistemica acuta; pur essendo la sua eziologia ancora sconosciuta, probabilmente si tratta di una patologia immunomediata.

Tab. I. Malattia di Kawasaki: criteri clinici diagnostici.

Febbre da almeno 5 giorni accompagnata da almeno 4 dei seguenti segni/sintomi:

- Iperemia congiuntivale bilaterale
- Esantema multiforme
- Alterazioni oro-labiali (eritema oro-faringeo, iperemia, secchezza o fissurazione delle labbra, lingua "a fragola")
- Alterazioni delle estremità (eritema palmare e plantare, edema delle mani e dei piedi, desquamazione periungueale o generalizzata)
- Linfadenopatia latero cervicale (almeno un linfonodo di diametro $\geq 1,5$ cm)

Per porre diagnosi è necessaria la presenza di almeno 4 sintomi principali, oltre la febbre. Tuttavia il riscontro di un aneurisma coronarico all'ecografia o all'angiografia coronarica permette di porre la diagnosi di Malattia di Kawasaki anche in presenza di soli 3 sintomi principali.

con lievi modifiche apportate dal CDC (*Center for Disease Control*), persistono sostanzialmente invariati (Tab. I) ^{4,7}. Possono inoltre essere presenti altre manifestazioni cliniche a carico di molti organi e apparati (Tab. II).

Per formulare la diagnosi è necessaria la presenza della febbre e di almeno altri 4 criteri principali. Tuttavia quando si riscontra la presenza, all'ecocardiografia o all'angiografia, di interessamento coronarico sono sufficienti meno di 4 criteri principali associati alla febbre persistente per poter affermare che si tratta di MK ⁸.

Il primo sintomo della fase acuta è rappresentato dalla *febbre*, che è sempre elevata, spesso con punte massime superiori ai 40°C, remittente o continua, resistente ad antibiotici e ai dosaggi standard degli antipiretici più comuni.

Tab. II. Malattia di Kawasaki: altre manifestazioni cliniche.

- Apparato respiratorio: tosse, rinorrea, noduli ed infiltrati polmonari
- Apparato gastroenterico: diarrea, vomito, dolori addominali, addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti
- Apparato articolare: artralgie, artrite
- Sistema nervoso centrale: irritabilità, meningite asettica, ipoacusia neurosensoriale, paresi del facciale periferica unilaterale transitoria
- Cute e annessi: solchi ungueali, eritema perineale con desquamazione precoce
- Apparato urinario: piuria sterile
- Apparato vascolare: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica

L'iperemia congiuntivale bilaterale inizia pressoché contemporaneamente alla febbre o pochi giorni dopo, comunque entro la prima settimana.

Contemporaneamente alle alterazioni oculari compaiono le alterazioni oro-labiali con labbra secche, arrossate, sanguinanti e fissurate, iperemia oro-faringea, lingua "a fragola".

Le alterazioni delle estremità nella fase acuta sono costituite da edema ed eritema delle mani e dei piedi e nella fase subacuta da desquamazione periungueale, che si può estendere anche alla superficie palmare e plantare; i solchi ungueali di Beau possono comparire dopo 1-2 mesi.

Il rash ha aspetto polimorfo e in genere si apprezza entro 5 giorni dall'esordio della febbre e può assumere varie forme, mimando un esantema infettivo; è localizzato principalmente al tronco, all'area del pannolino ed al viso.

La linfadenopatia è la meno comune tra le manifestazioni cliniche principali. Se presente non è generalizzata, ma unilaterale e interessa di solito solo i linfonodi laterocervicali superficiali.

Per la diagnosi è importante conoscere non solo il quadro clinico, ma anche il tempo di esordio e il decorso dei vari sintomi. Mentre rash, iperemia congiuntivale e alterazioni oro-labiali sono presenti nei primi giorni di febbre, le alterazioni delle estremità sono caratterizzate nella fase acuta da edema ed eritema, generalmente fugaci, mentre la disepitelizzazione compare nella fase subacuta, troppo tardi per essere utile per una diagnosi precoce.

Le complicanze cardiologiche come la miocardite e la pericardite possono essere precoci, ma sicuramente è più frequente il coinvolgimento coronarico con la formazione di aneurismi nella fase subacuta: gli aneurismi giganti possono andare incontro a rottura o trombosi, causando infarto miocardico acuto. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze cardio-vascolari sono il sesso maschile, l'età inferiore a 1 anno e la febbre di durata superiore a 14 giorni. Non esistono dati di laboratorio specifici per la MK. L'incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES) è costante (> 70 alla prima ora) e può essere utile nel differenziare la MK da altre forme virali e da reazioni a farmaci. Si associa un innalzamento di altri indici di flogosi, come quello dalla proteina C reattiva (PCR), già presente all'esordio della febbre e riscontrabile anche nella fase subacuta. Dal momento che vi può essere una discrepanza nell'innalzamento di questi due parametri è sempre necessario valutarli

entrambi. Il conteggio piastrinico, ai limiti della norma nella prima settimana, presenta un graduale incremento fino a raggiungere valori superiori a 500.000/mm³ tra il settimo e il decimo giorno e un picco tra il quindicesimo e il venticinquesimo giorno (si possono osservare valori > 1.000.000/mm³ nei pazienti non trattati). Inoltre possono essere presenti anemia, aumento delle transaminasi, ipoalbuminemia, iponatremia e piuria sterile.

I sintomi cardine secondo l'originale descrizione di Kawasaki o secondo le linee guida statunitensi, utilizzati per far diagnosi, non sono molto specifici poiché le caratteristiche cliniche della MK sono condivise, soprattutto nella prima fase della malattia, da numerose altre patologie dell'età pediatrica che possono pertanto mimarla⁷. Prime fra tutte entrano in diagnosi differenziale esantemi infantili come la scarlattina, il morbillo, la rosolia o malattie autoimmuni come la sindrome di Stevens-Johnson o la forma sistemica della Artrite Idiopatica Giovanile.

Barone et al.⁹ hanno anche sottolineato la difficoltà di distinguere la MK, in particolare nei casi a presentazione incompleta, da infezioni dovute ad Adenovirus poiché alcuni sintomi possono essere comuni alle due malattie (congiuntivite e faringite) e vi può essere innalzamento della VES anche nell'infezione da Adenovirus.

Quindi la diagnosi di MK è difficile perché non vi sono caratteristiche cliniche patognomiche, non vi sono test diagnostici specifici ed è sempre più frequente la segnalazione di casi atipici o incompleti; Kawasaki stesso aveva segnalato che 5 dei primi 50 casi non soddisfacevano tutti i criteri clinici¹.

Nel 1999 sono stati pubblicati i risultati di uno studio condotto da Witt et al.¹⁰ nel periodo 1991-1997 su 127 bambini affetti da MK che evidenziavano che nel 36% dei casi non venivano soddisfatti i criteri clinici della American Heart Association (AHA). Inoltre i pazienti con sintomatologia clinica incompleta presentavano un'incidenza di aneurismi coronarici del 20% rispetto al 7% dei casi classici, con differenza statisticamente significativa.

Forme incomplete di MK sono un problema particolarmente rilevante in bambini di età inferiore ad 1 anno, notoriamente più a rischio di sviluppare aneurismi coronarici¹¹; molte diagnosi vengono poste soltanto a seguito del riscontro ecocardiografico o autoptico di aneurismi coronarici.

La diagnosi di forme incomplete è sicuramente facilitata dagli studi ecocardiografici; infatti, nonostante la

formazione di aneurismi coronarici sia rara prima del 10° giorno di malattia, il riscontro di ecorifrangenza (spiccata luminosità perivasale) o di ectasia possono rappresentare i primi segni di arterite coronarica. È da ricordare inoltre che una diminuita funzione ventricolare sinistra, una minima insufficienza valvolare (prevalentemente della valvola mitralica) o un versamento pericardico possono essere un riscontro ecocardiografico durante la fase acuta ^{7 11}.

Non essendo disponibile alcun test diagnostico specifico ed essendo le linee guida non sempre sufficienti ad individuare forme incomplete, un comitato di esperti (*Comitee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics*) si è riunito nel 2004 per rivedere le linee guida ⁷. Il comitato ha quindi proposto un algoritmo che possa aiutare il clinico di fronte ad un lattante febbrile a decidere se sottoporlo ad esame ecocardiografico ed eventuale terapia con immunoglobuline endovena nel sospetto di MK ⁷.

Oltre a forme incomplete vi sono anche casi definiti "atipici" in cui all'esordio le manifestazioni cliniche principali possono mancare o essere poco evidenti e invece prevalere interessamento di altri organi o apparati che possono manifestarsi con rinorrea, tosse, infiltrati polmonari, dolori addominali, vomito, diarrea, idrope della colecisti, dolore e tumefazione articolare, coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Occasionalmente una delle caratteristiche cliniche prevale sulle altre, tanto che una diagnosi alternativa sembra più probabile ¹²⁻¹⁸.

Nei casi incompleti o atipici la diagnosi viene quindi spesso ritardata o addirittura posta solo dopo la comparsa delle complicanze coronariche, troppo tardi per una terapia efficace.

L'interessamento coronarico è la più temibile complicanza della malattia. La miocardite e la pericardite possono essere precoci, ma sicuramente è più frequente la formazione di aneurismi nella fase subacuta.

Nella diagnosi differenziale vi sono esantemi infantili come scarlattina, morbillo, rosolia o malattie autoimmuni come la sindrome di Stevens-Johnson o la forma sistemica della Artrite Idiopatica Giovanile.

La terapia

A partire dal lavoro di Furusho et al. ¹⁹ del 1984 e dai successivi trials clinici multicentrici condotti negli Stati Uniti ^{20,21}, l'impiego dell'associazione di IVIG ad alte dosi e di acido acetilsalicilico (ASA) è divenuto il protocollo terapeutico standard della MK in fase acuta ⁷.

L'effetto antiinfiammatorio si realizza con alte dosi (80-100 mg/kg/die) di ASA, che presenta tuttavia lo svantaggio di un'azione aggregante piastrinica con conseguente maggior rischio trombotico. Le basse dosi (3-5 mg/Kg/die) di ASA invece inibiscono la formazione di trombosano A2 che favorisce l'aggregazione piastrinica e nello stesso tempo consentono la sintesi di prostaciclina, che ha azione di blocco. Per tale motivo la terapia con ASA ad alte dosi viene limitata alla fase acuta fintanto che persiste la temperatura febbrile o al massimo alle prime due settimane. La dose viene successivamente ridotta e può essere sospesa dopo 6-8 settimane se non vi è evidenza ecocardiografica di compromissione coronarica. Nel caso di bambini con persistente compromissione coronarica può essere necessario proseguire la terapia per un tempo indefinito.

Il trattamento con IVIG ad alte dosi, impiegato in molte malattie autoimmuni e infiammatorie sistemiche, si è dimostrato in grado di ridurre le complicanze coronariche, diminuendo l'attivazione del sistema immunitario e la produzione di citochine alla base del processo vasculitico.

Molteplici sono i meccanismi d'azione che sono stati ipotizzati (Tab. III) ²² e probabilmente ancora non del tutto conosciuti. Recente è l'evidenza che le IVIG sarebbero in grado di ridurre lo stress ossidativo vascolare nei pazienti con MK ²³.

Tab. III. Possibili meccanismi d'azione delle IVIG nella Malattia di Kawasaki (da Galeotti et al., 2010 22 mod.).

- Blocco del recettore Fc
- Neutralizzazione di superantigeni batterici o di altri agenti eziologici
- Soppressione della sintesi di anticorpi
- Aumento dell'attività delle cellule T-suppressor
- Riduzione della produzione di citochine infiammatorie
- Inibizione dell'attivazione delle cellule endoteliali indotta da citochine
- Riduzione della produzione di NO da parte dei neutrofili
- Modulazione delle funzioni delle cellule endoteliali
- Inibizione anti-idiotipica degli anticorpi anti-endotelio
- Effetto anti-NGF (*Nerve Growth Factor*)
- Inibizione dell'adesione cellulare

Le IVIG oltre a correggere molte delle anomalie immunologiche presenti all'esordio, sono in grado di agire sulle manifestazioni cliniche della malattia, sia alleviando i sintomi della fase acuta, sia diminuendo drasticamente l'incidenza delle complicanze cardiovascolari.

Due meta-analisi^{24 25} hanno dimostrato una maggior efficacia della dose unica di 2 gr/kg rispetto alla dose classica di 400 mg/kg/die per 4-5 giorni nel normalizzare la febbre e gli indici infiammatori e nel prevenire le complicanze cardiovascolari.

Riguardo allo schema di trattamento, vi è unanimità nel ritenere che la terapia debba essere iniziata entro il 10° giorno dall'esordio; la massima efficacia è stata riscontrata in trattamenti iniziati entro il 7° giorno²⁶. Yanagawa et al.²⁷ hanno dimostrato che i pazienti in cui il trattamento è stato effettuato tra il 6° e l'8° giorno di malattia mostrano il tasso più basso di complicanze cardiache, inferiore anche a quello dei casi trattati ancor più precocemente, che spesso necessitano di una seconda dose di IVIG²⁸. Uno studio di Zhang et al.²⁹ invece ha mostrato che i pazienti che ricevono trattamento con IVIG entro 6 giorni dalla comparsa dei sintomi hanno un minor rischio di sviluppare complicanze cardiache rispetto ai pazienti che vengono trattati dopo il 6° giorno.

Poiché è noto che gli aneurismi coronarici possono svilupparsi fino a 6-8 settimane dopo l'inizio della malattia, molti raccomandano l'uso del trattamento immunoglobulinico anche nei pazienti in cui la diagnosi è stata posta tardivamente, nel caso in cui si rilevino i segni di infiammazione in corso (febbre, aumento degli indici infiammatori tipici della fase acuta)⁷.

L'uso di corticosteroidi è stato oggetto di numerose controversie. Impiegati fin dall'inizio per il loro ef-

fetto antiinfiammatorio e immunosoppressore, sono stati successivamente proscritti per gli effetti avversi del cortisone che potrebbe favorire la formazione di aneurismi coronarici e trombi. I corticosteroidi, infatti, distruggendo i fibroblasti, inibiscono la proliferazione dell'intima, che favorisce la regressione spontanea degli aneurismi, e inoltre stimolano il midollo aumentando la trombocitosi. Kato et al.³⁰ hanno dimostrato un'incidenza elevata di aneurismi coronarici (65%) nel gruppo trattato con prednisolone in monoterapia, che ha indotto i ricercatori a concludere che gli steroidi possano addirittura esacerbare il danno coronarico. Sundel et al.³¹ hanno pubblicato i risultati di un piccolo trial randomizzato in cui hanno confrontato pazienti trattati con lo schema terapeutico classico con altri in cui è stato associato un bolo di metilprednisolone alla dose di 30 mg/kg. Nei pazienti che hanno ricevuto anche steroidi si è assistito a riduzione della durata della febbre, riduzione dei giorni di ospedalizzazione e valori di VES e PCR inferiori a distanza di 6 settimane dall'esordio febbrile, mentre non vi è stata differenza significativa nell'incidenza di compromissione coronarica.

Al momento attuale non è quindi ben definito il ruolo degli steroidi nel trattamento iniziale della malattia di Kawasaki e ciò non potrà essere chiarito finché non verranno intrapresi studi clinici prospettici controllati. Il 10-15% dei bambini sottoposti a terapia con IVIG ad alte dosi (2 g/kg) associata ad ASA a dosaggio antiinfiammatorio presenta persistenza o ripresa dell'iperpiressia dopo 36 ore dalla fine della prima somministrazione di IVIG. Dal momento che diversi studi hanno documentato un maggior rischio di sviluppare aneurismi coronarici nei bambini che non hanno risposto alla prima dose di IVIG³², in questi pazienti è raccomandata un'ulteriore infusione di IVIG alla dose di 2 g/kg.

L'impiego dell'associazione di IVIG ad alte dosi e di acido acetilsalicilico (ASA) è divenuto il protocollo terapeutico standard della MK in fase acuta.

Nel caso di insuccesso anche dopo tale dose, si può somministrare un terzo ciclo di IVIG o in alternativa corticosteroidi (30 mg/kg/die metilprednisolone in boli per 1-3 giorni) ³³⁻³⁵.

Casistica personale

Riferiamo ora la nostra esperienza personale focalizzando l'attenzione sulle forme incomplete/atipiche e sulla frequenza e le caratteristiche delle complicanze cardiologiche, anche in relazione alla terapia eseguita.

Lo studio prospettico, effettuato nell'arco di oltre 20 anni, comprende 208 bambini, 132 maschi e 76 femmine (M/F = 1,74) con età media di $30 \pm 24,76$ mesi (range 1,7-149,5 mesi); 189/208 (90,8%) avevano età inferiore ai 5 anni e 49/208 (23,5%) inferiore a 12 mesi.

In base ai criteri clinici sono stati individuati due gruppi di pazienti: 175/208 (84%) con quadro classico (aderenza a 5 o 4 criteri clinici), 33/208 (15,8%) con quadro incompleto (aderenza a 3 o meno di 3 criteri). La dimensione delle coronarie è stata valutata mediante l'uso di percentili; le alterazioni coronariche sono state divise in ectasie (dilatazioni tra 2 e 3 DS) ed aneurismi (dilatazioni > 3DS).

Ectasie transitorie delle coronarie sono state documentate in 12/208 (6%). Gli aneurismi coronarici sono stati documentati in 53/208 bambini (25%) di cui 42 maschi e 11 femmine (M/F = 3,8), con età media inferiore a quella dei bambini senza aneurismi ($26,2 \pm 24,1$ vs. $31,3 \pm 24,9$ mesi). Aneurismi coronarici sono stati riscontrati nel 22% (39/175) delle forme classiche e nel 43% (14/33) delle forme incomplete ($p = 0,001$) (Fig. 1).

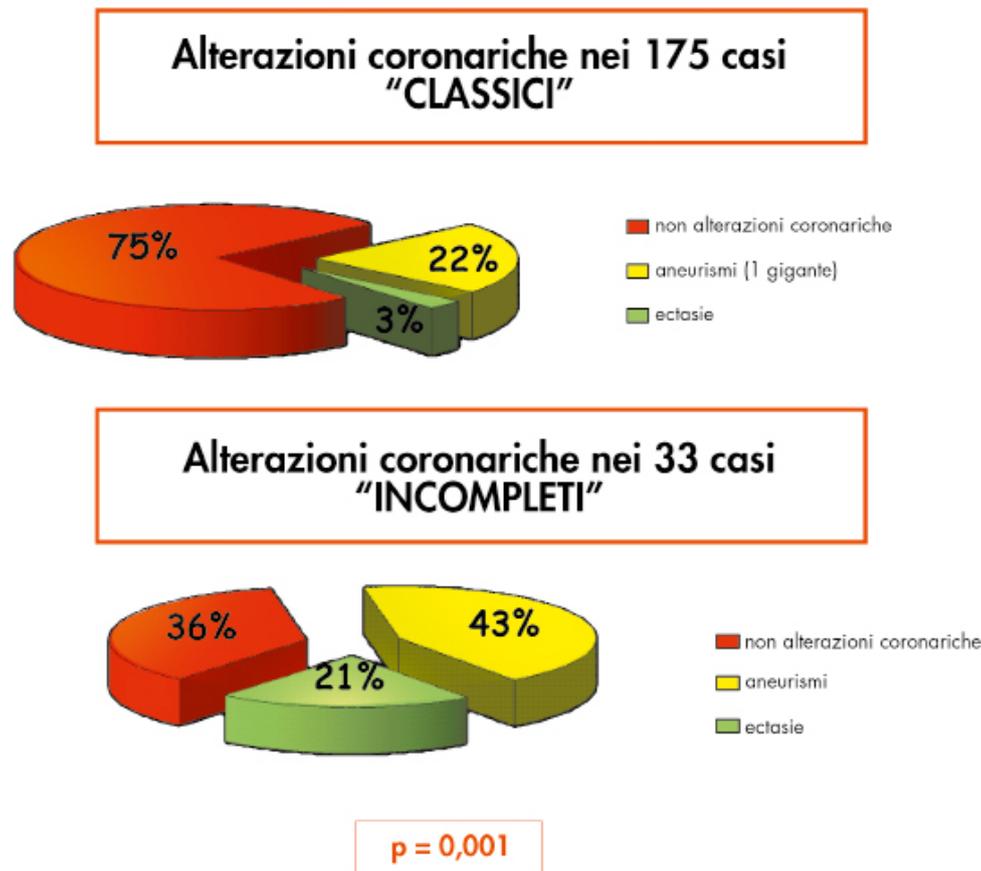


Fig. 1. Alterazioni coronariche nella M. di Kawasaki: confronto tra i casi classici e i casi incompleti.

Terapia con IVIG è stata effettuata in 177/208 pazienti (85%). Gli aneurismi sono comparsi in 38/177 dei pazienti trattati (21%).

Dei 140 pazienti trattati precocemente (entro il 10° giorno dall' esordio) 29 (20,7%) hanno presentato aneurismi: 22 piccoli (16%), 7 medi (5%).

Dei 37 pazienti trattati tardivamente (dopo il 10° giorno dall'esordio) 9 (24%) hanno presentato aneurismi: 7 piccoli (19%) e 2 medi (5%).

L'incidenza è stata circa doppia ($15/31 = 48%$) nei bambini non trattati ($p = 0,001$) (Fig. 2). In quest'ultimo gruppo di 31 pazienti gli aneurismi sono stati 5 piccoli (16%), 9 medi (29%) e 1 gigante (3%).

I pazienti con forma classica sono stati trattati precocemente nel 72% dei casi, mentre i casi incompleti solo nel 42%, questo a dimostrazione della difficoltà di una diagnosi precoce.

Nel follow-up dei pazienti si è osservato che le ectasie sono regredite completamente; gli aneurismi piccoli sono regrediti nel 91,2%, i medi nel 61,1% e i giganti in nessun caso.

La normalizzazione degli aneurismi si è verificata in tutti i pazienti che erano stati trattati precocemente: nessuno di questi ha avuto infatti esiti permanenti all'ecocardiogramma (Fig. 3).

Conclusioni

La difficoltà di una diagnosi precoce, soprattutto nei casi incompleti o atipici, è responsabile spesso di un ritardo nell'inizio della terapia e quindi di una maggiore incidenza e/o gravità delle complicanze coronariche.

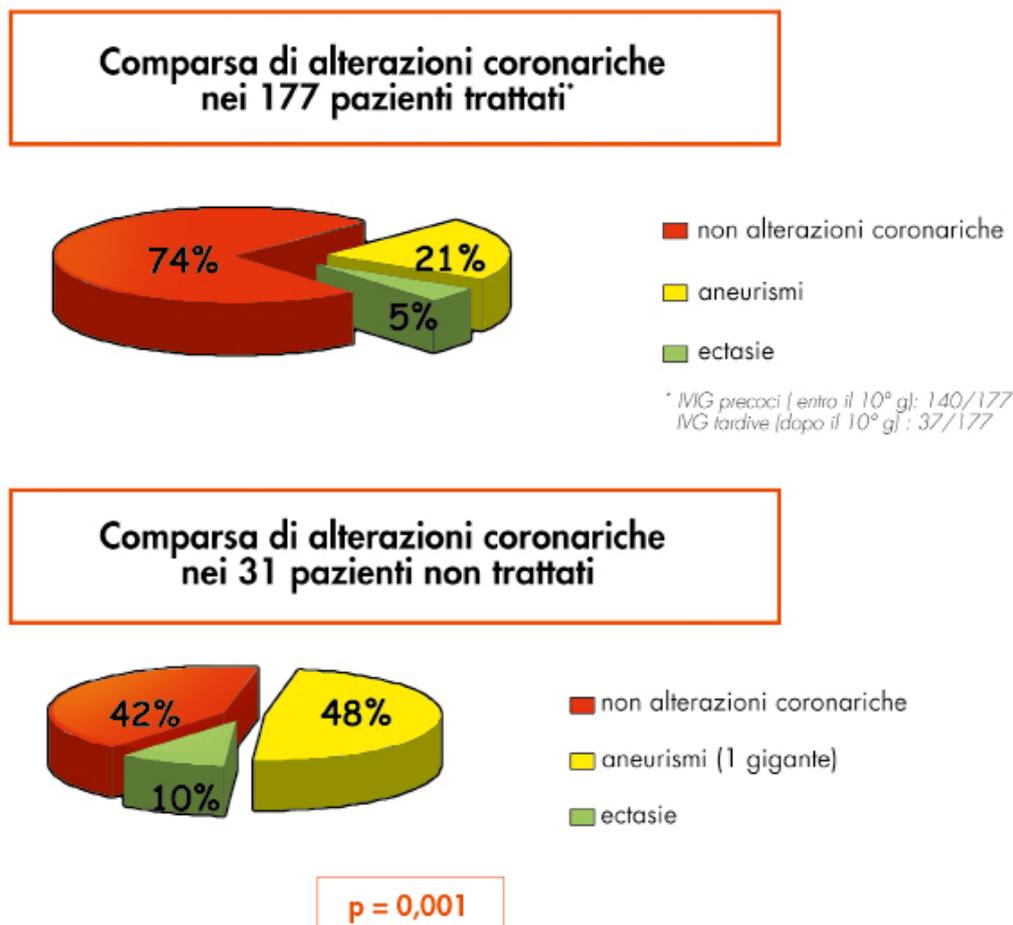


Fig. 2. Alterazioni coronariche nella M. di Kawasaki: confronto tra i pazienti trattati e i pazienti non trattati.

Follow-up degli aneurismi coronarici in 50 pazienti

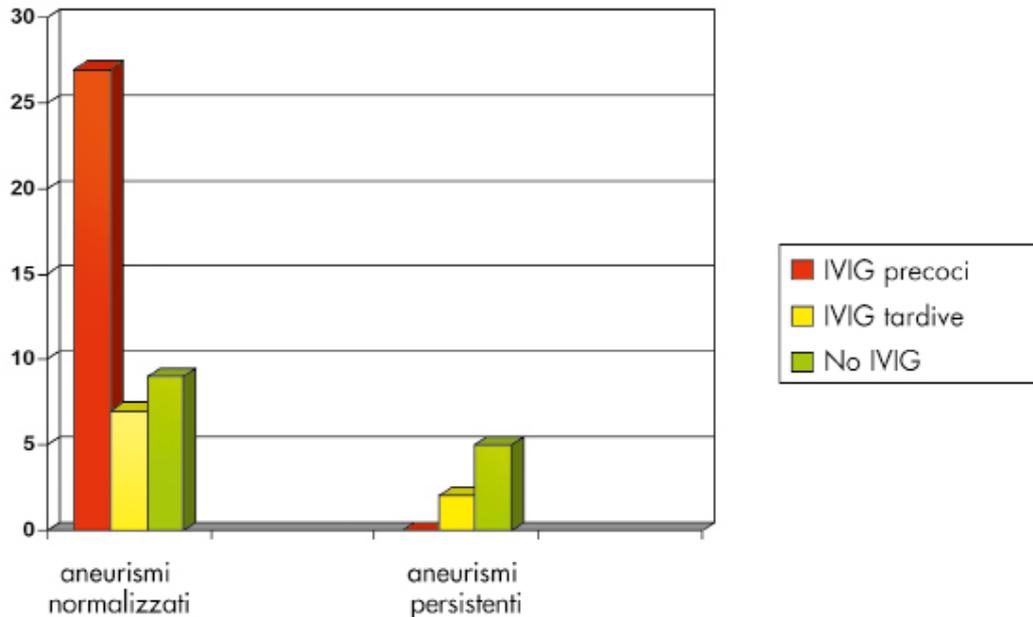


Fig. 3. Follow-up degli aneurismi coronarici: normalizzazione o persistenza in relazione alla terapia precoce o tardiva con immunoglobuline e.v. o al mancato trattamento.

L'algoritmo proposto nel 2004 dall'AHA⁷ e riproposto anche dalle Linee Guida italiane³⁶ è sicuramente un valido aiuto per la valutazione dei casi sospetti che non soddisfino i criteri clinici per la diagnosi. La presenza di febbre da più di 5 giorni associata a 2 o 3 criteri diagnostici o la sola presenza di febbre da più di 7 giorni, senza altra causa, in un lattante deve indurre a eseguire esami di laboratorio. In presenza di indici di flogosi elevati è indicata una osservazione clinica attenta e ripetute valutazioni cardiologiche fino alla conferma diagnostica.

L'applicazione di questo algoritmo in uno studio multicentrico³⁷ ha portato ad un aumento delle diagnosi soprattutto delle forme incomplete. Inoltre l'analisi retrospettiva di circa 200 pazienti (30% con forme incomplete) ha dimostrato che 53 delle 58 forme incomplete sarebbero state eleggibili per entrare nell'algoritmo e

tutte sarebbero state trattate con IVIG, dimostrando pertanto l'utilità dell'applicazione dell'algoritmo³⁸.

Di fronte ad una febbre persistente, senza altre cause dimostrabili, con indici infiammatori elevati, in un bambino al di sotto dei 5 anni di età, ma soprattutto se lattante, bisognerebbe sempre pensare alla diagnosi di MK e richiedere una valutazione cardiologica. Ma cosa fare se questa è negativa?

In base alla nostra lunga esperienza la risposta è che, se il dubbio c'è, è preferibile trattare.

Alcuni anni fa in un lattante con febbre persistente e lieve edema (senza eritema) delle mani e dei piedi, attribuito all'ipoalbuminemia, abbiamo effettuato almeno 3 o 4 valutazioni cardiologiche, nel sospetto di MK, fino al riscontro di aneurismi multipli a corona di rosario. Un trattamento con IVIG al primo sospetto avrebbe evitato questa grave complicanza.

I nostri dati dimostrano infatti che il trattamento precoce riduce la formazione di aneurismi, ma soprattutto la gravità, dal momento che nessun paziente, trattato entro il 10° giorno, ha presentato esiti permanenti. Quindi siamo perfettamente d'accordo con Anne Rowley³⁹ che nel suo lavoro del 2002 sui casi incompleti conclude che "... overdiagnosis seems less harmful than underdiagnosis as children continue to experience severe morbidity and even mortality following unrecognized KD".

Bibliografia

- 1 Kawasaki T. *Acute febrile mucocutaneous syndrome with specific desquamation of the fingers and toes in children: clinical observation of 50 cases*. Jpn J Allerg 1967;16:178-222.
- 2 Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. *Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan*. Pediatrics 2001;107:e33.
- 3 Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. *Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000*. Pediatrics 2003;111:495-501.
- 4 Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. *A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan*. Pediatrics 1974;54:271-6.
- 5 Rauch AM, Hurwitz ES. *Center for Disease Control (CDC): a case definition for Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis 1985;4:702.
- 6 Japan Kawasaki Disease Research Committee. *Diagnostic guidelines of Kawasaki Disease (4th revision)*. Tokyo: Kawasaki Disease Research Committee, 1984.
- 7 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. *Diagnosis, treatment and long term management of Kawasaki Disease a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. Circulation 2004;110:2747-71.
- 8 AHA Scientific Statement. *Diagnostic Guidelines for KD*. Circulation 2001;103:335-6.
- 9 Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. *Differentiating Adenoviral Infection from Kawasaki Disease*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:453-6.
- 10 Witt MT, Minich LLA, Bohnsack JF, et al. *Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria*. Pediatrics 1999;104:e10.
- 11 Shulman ST, Rowley AH. *Advances in Kawasaki disease*. Eur J Pediatr 2004;163:285-91.
- 12 Mele T, Evans M. *Intestinal obstruction as a complication of Kawasaki disease*. J Pediatr Surg 1996;31:985-6.
- 13 Chung CJ, Rayder S, Meyers W, et al. *Kawasaki disease presenting as focal colitis*. Pediatr Radiol 1996;26:455-7.
- 14 Kim Stamos J, Corydon K, Donaldson J, et al. *Lymphadenitis as the dominant presentation of Kawasaki disease*. Pediatrics 1994;93:525-8.
- 15 Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, et al. *"Unresolving pneumonia" as the main manifestation of atypical Kawasaki disease*. Arch Dis Child 2003;88:940-2.
- 16 D'Souza S, Khubchandani RP, Shetty AK. *Kawasaki Disease presenting with hemorrhagic pleural effusion*. J Tropical Pediatrics 2006;52:299-301.
- 17 Homicz MR, Carvalho D, Kearns DB, et al. *An atypical presentation of Kawasaki disease resembling a retropharyngeal abscess*. Int J Pediatr Otolaryngol 2000;54:45-9.
- 18 Wright H, Waddington C, Geddes J, et al. *Facial nerve palsy complicating Kawasaki Disease*. Pediatrics 2008;122:e783-e5.
- 19 Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. *High-dose intravenous gammaglobulin therapy for Kawasaki disease*. Lancet 1984;2:1055-8.
- 20 Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. N Engl J Med 1986;315:341-7.
- 21 Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. *A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki Syndrome*. N Engl J Med 1991;324:1633-9.
- 22 Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, et al. *Kawasaki disease: Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin*. Autoimmunity Reviews 2010;9:441-8.
- 23 Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, et al. *IVIG reduced vascular oxidative stress in patients with Kawasaki disease*. Circ J 2009;73:1315-8.
- 24 Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, et al. *The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki Disease: a meta-analysis on the efficacy of Aspirin and Immunoglobulin Treatment*. Pediatrics 1995;96:1057-61.
- 25 Terai M, Shulman ST. *Prevalence of coronary artery*

- abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gammaglobulin dose but independent of salicylate dose.* J Pediatr 1997;131:888-93.
- ²⁶ Muta H, Ishii M, Egami K, et al. *Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan.* J Pediatr 2004;144:496-9.
- ²⁷ Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K. *Use of intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae.* Pediatr Cardiol 1997;18:10-23.
- ²⁸ Fong NC, Hui YW, Li CK, et al. *Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness.* Pediatr Cardiol 2004;25:31-4.
- ²⁹ Zhang T, Yanagawa H, Oki I, et al. *Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset.* Acta Paediatr 2002;91:517-20.
- ³⁰ Kato H, Koike S, Yokoyama T. *Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement.* Pediatrics 1979;63:175-9.
- ³¹ Sundel RB, Baker AL, Fulton DR, et al. *Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial.* J Pediatr 2003;142:611-6.
- ³² Newburger JC. *Kawasaki disease: who is at risk?* J Pediatr 2000;137:149-52.
- ³³ Freeman AF, Shulman ST. *Refractory Kawasaki Disease.* Pediatr Infect Dis J 2004;23:463-4.
- ³⁴ Wright DA, Newburger JC, Baker A, et al. *Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids.* J Pediatr 1996;123:146-9.
- ³⁵ Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. *Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group.* Pediatr Infect Dis 1998;17:1144-8.
- ³⁶ Marchesi A, Pongiglione G, Rimini A, et al. *Malattia di Kawasaki: Linee Guida italiane.* Prospettive in Pediatria 2008;38:266-83.
- ³⁷ Heuclin T, Dubos F, Hue V, et al. *Increased detection rate of Kawasaki Disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography.* J Pediatrics 2009;155:695-9.
- ³⁸ Yellen ES, Gauvreau K, SCD, et al. *Performance of 2004 American Heart Association. Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease.* Pediatrics 2010;125(2):e234-e241.
- ³⁹ Rowley AH. *Incomplete (atypical) Kawasaki disease.* Pediatr Infect Dis J 2002;21:563-5.

Le conoscenze sulle vaccinazioni dei bambini allergici tra pediatri e specializzandi in pediatria

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹ (coordinatore), Chiara Azzari²,
Giorgio Bartolozzi³, Caterina Rizzo⁴, Susanna Esposito⁵,
Gaetano Maria Fara⁶, Milena Lo Giudice⁷, Franco Giovanetti^{8*}



Parole chiave: vaccinazioni, allergie, conoscenza e attitudine

Abstract

Il timore delle reazioni avverse, incluse le manifestazioni allergiche, è uno dei principali ostacoli all'esecuzione delle vaccinazioni, e le false controindicazioni sono una causa frequente di ritardo o mancata vaccinazione. In particolare, una diagnosi confermata o sospetta di allergia può rappresentare una falsa controindicazione alle vaccinazioni. I dati sulle conoscenze dei pediatri su questo argomento sono scarsi; per questo, è stata condotta un'indagine cui hanno partecipato 630 pediatri e specializzandi in pediatria, che hanno compilato uno specifico questionario autosomministrato. I risultati hanno mostrato che le informazioni su questo tema sono carenti, soprattutto tra i medici specialisti in formazione. È quindi importante che il percorso formativo dei pediatri consideri le vaccinazioni del bambino allergico in maniera più approfondita.

Introduzione

I pediatri rappresentano la principale fonte di informazione sulle vaccinazioni, ed è stato dimostrato come la loro opinione abbia una grande influenza sulla decisione dei genitori di far vaccinare i propri figli^{1,2}. D'altra parte, il timore delle reazioni avverse, incluse le manifestazioni allergiche, è uno dei principali ostacoli all'esecuzione delle vaccinazioni, e le false controindicazioni sono una causa frequente di ritardo o mancata vaccinazione³.

Le reazioni anafilattiche dopo vaccinazione sono eventi molto rari, con un rischio stimato tra 1 caso per 450.000-2.000.000 di dosi. L'anamnesi di reazione anafilattica ad una precedente somministrazione di un vaccino o ad uno dei suoi componenti costituisce una controindicazione alla somministrazione di dosi ulteriori. Al contrario, le persone con allergie ad antigeni non contenuti nei vaccini non hanno aumentato rischio di reazioni anafilattiche alle vaccinazioni, e

¹ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Ospedale Meyer, Università di Firenze; ³ Università di Firenze; ⁴ CNESPS; Istituto Superiore di Sanità, Roma; ⁵ Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁶ Sapienza Università di Roma; ⁷ Pediatra di Famiglia, Palermo; ⁸ ASL CN2 Alba Bra, Dipartimento di Prevenzione
*membro della Commissione fino al 2009

queste condizioni rappresentano quindi false controindicazioni ^{4,5}.

L'adeguata conoscenza dei pediatri sulle vere e false controindicazioni ha un ruolo determinante nelle raccomandazioni date alle famiglie di bambini allergici. Per avere informazioni sulle conoscenze dei pediatri su questo tema, nell'autunno del 2008 è stata condotta un'indagine nazionale che ha coinvolto pediatri di famiglia, ospedalieri e specialisti in formazione.

Materiali e metodi

Durante il Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria tenutosi nell'ottobre 2008, è stato distribuito ai partecipanti un questionario autosomministrato. Il questionario includeva informazioni sulle caratteristiche del pediatra rispondente (ad es. età, anzianità di specializzazione, regione di provenienza, tipo di attività professionale, esecuzione nella pratica clinica di test allergologici e di vaccinazioni) e domande sulle conoscenze sull'uso dei vaccini in bambini con malattie allergiche. In particolare, sono state indagate le seguenti condizioni: allergia all'uovo, dermatite atopica o orticaria, allergie a farmaci, trattamento con corticosteroidi, allergie delle vie respiratorie. In totale, erano presenti 14 domande; ad ogni questionario è stato attribuito un punteggio globale, assegnando un punto per ogni risposta corretta [range: 0 (tutte le risposte errate)-14 (tutte le risposte giuste)]. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata confrontando le risposte ottenute nei tre gruppi di pediatri partecipanti (pediatri di famiglia, pediatri ospedalieri, pediatri specialisti in formazione). Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test di Student o il Wilcoxon rank-sum

test. Le variabili categoriche sono state invece confrontate utilizzando il test del Chi-quadro o il test di Fisher. Per l'analisi è stato utilizzato il software SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

Risultati

Sono stati compilati in totale 630 questionari; la Tabella I mostra le caratteristiche generali dei rispondenti (407 donne; età media $43,5 \pm 11,2$ anni), 42,5% dei quali erano pediatri di famiglia, 38,8% pediatri ospedalieri e 18,7% specialisti in formazione. Solo una minoranza effettuava nella pratica clinica vaccinazioni o test allergologici, e queste attività erano significativamente meno frequenti nel gruppo degli specializzandi ($p < 0,05$).

La Tabella II mostra in sintesi le risposte sulle vaccinazioni in bambini con malattie allergiche. Come si può vedere, per i bambini con diagnosi di allergia all'uovo solo il 40% circa degli specializzandi ha risposto che la vaccinazione contro morbillo, rosolia e parotite (MPR) può essere eseguita senza alcuna particolare precauzione. La percentuale di risposte corrette aumenta al 65-68% tra i pediatri di famiglia e ospedalieri ($p < 0,05$). Il 10% circa dei pediatri di ogni categoria riporta che per effettuare la vaccinazione MPR il bambino deve avere già introdotto l'uovo nella dieta. Inoltre, solo il 24-50% dei pediatri risponde che le vaccinazioni MPR e anti-influenza possono essere eseguite senza precauzioni per i bambini con allergia all'uovo lieve o moderata. Anche in questo caso, la percentuale di risposte corrette è significativamente minore tra gli specializzandi.

Tab. I. Caratteristiche generali dei medici intervistati.

	Pediatri di base (n = 268)	Pediatri ospedalieri (n = 244)	Specializzandi in pediatria (n = 118)
Sesso, N. (%)			
Femmine	176 (65,7)	149 (61,1)	82 (69,5)
Maschi	92 (34,3)	95 (38,9)	36 (30,5)
Età, anni			
Media \pm DS	$50,6 \pm 9,63$	$44,5 \pm 9,74$	$28,7 \pm 4,36^*$
Somministra vaccinazioni di routine, N. (%)	88 (32,8)	69 (28,3)	10 (8,5)*
Usa test allergologici di routine, N. (%)	85 (31,7)	60 (24,6)	16 (13,5)*

DS: deviazione standard.; *: $p < 0,05$ vs. pediatri di base e pediatri ospedalieri; non esistono altre differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Tab. II. Conoscenza su come vaccinare i bambini con malattie allergiche.

Domanda	Pediatri di base (n = 268)	Pediatri ospedalieri (n = 244)	Specializzandi in pediatria (n = 118)
Quale tra queste frasi è corretta?			
La vaccinazione MPR dovrebbe essere somministrata solo a bambini che hanno già cominciato a mangiare uova senza alcun evento avverso.	33 (12,3)	24 (9,8)	16 (13,5)
In caso di allergia all'uovo moderata o severa, la vaccinazione MPR non può essere somministrata.	12 (4,4)	10 (4,0)	7 (5,9)
In caso di allergia all'uovo di qualsiasi tipo, la vaccinazione MPR dovrebbe essere somministrata in ospedale sotto osservazione.	35 (13,1)	42 (17,2)	33 (27,9)*
<u>La vaccinazione MPR può essere somministrata a bambini con allergia all'uovo di qualsiasi grado senza precauzioni specifiche.</u>	182 (67,9)	161 (65,9)	46 (38,9)*
Non so .	6 (2,2)	7 (2,9)	16 (13,5)*
Come vaccineresti un bambino con allergia all'uovo di grado lieve-moderato?			
Consiglio la vaccinazione in ospedale e non nei normali centri vaccinali.	46 (17,2)	39 (15,9)	25 (21,2)
Rimando la vaccinazione MPR e la vaccinazione influenzale.	11 (4,1)	9 (7,6)	1 (0,8)*
Somministro al vaccinazione MPR ma non la vaccinazione influenzale.	27 (10,1)	25 (10,2)	11 (9,3)
<u>Somministro la vaccinazione MPR e influenzale senza nessuna precauzione.</u>	133 (49,6)	124 (50,8)	28 (23,7)*
Richiedo uno skin test alla proteina dell'uovo oppure un challenge test all'uovo; sulla base dei risultati decido cosa fare.	30 (11,1)	25 (10,2)	9 (7,6)
Non so.	21 (7,8)	22 (9,0)	44 (37,3)*
Quali limitazioni sono raccomandate per bambini con dermatite atopica?			
<u>Nessuna.</u>	201 (75,0)	188 (77,0)	77 (65,3)*
Possono essere vaccinati solo in assenza di lesioni attive.	12 (4,5)	14 (5,7)	7 (5,9)
Possono essere vaccinati solo coloro i quali non stanno assumendo steroidi ad uso topico.	21 (7,8)	15 (6,1)	7 (5,9)
In caso di patologia grave, i bambini dovrebbero essere vaccinati in ospedale.	27 (10,1)	22 (9,0)	15 (12,7)
Non so.	7 (2,6)	5 (2,0)	12 (10,2)
Come vaccineresti un bambino con dermatite atopica?			
In caso di patologia grave, mi consulto con i colleghi.	24 (8,9)	19 (7,8)	8 (6,8)
Aspetto fino a quando le lesioni alla pelle non sono più presenti.	48 (17,9)	36 (14,8)	12 (10,2)
<u>Consiglio le vaccinazioni come i bambini sani.</u>	143 (53,4)	125 (51,2)	30 (25,4)*
Eseguo uno skin test prima della vaccinazione.	5 (1,9)	5 (2,0)	1 (0,8)
Se il bambino ha anche una storia di respiro sibilante, eseguo al vaccinazione in ambiente ospedaliero e non nei centri vaccinali.	27 (10,1)	31 (12,7)	18 (15,3)
Non so.	21 (7,8)	28 (11,5)	49 (41,5)*
Quali precauzioni sono raccomandate per bambini con una storia di orticaria?			
Le vaccinazioni dovrebbero sempre essere somministrate in un ospedale e non in un centro vaccinale.	104 (38,8)	96 (39,3)	46 (38,9)
<u>Non è raccomandata nessuna precauzione specifica.</u>	119 (44,4)	106 (43,4)	41 (34,7)*
Sono richieste specifiche precauzioni per vaccini con virus vivi attenuati.	12 (4,5)	10 (4,1)	4 (3,4)
Si raccomanda l'uso di un farmaco antistaminico prima della vaccinazione.	12 (4,5)	12 (4,9)	8 (6,8)
Non so.	21 (7,8)	20 (8,2)	19 (16,1)*

segue Tab. II

Domanda	Pediatri di base (n = 268)	Pediatri ospedalieri (n = 244)	Specializzandi in pediatria (n = 118)
In presenza di una storia di allergia ad un farmaco senza shock anafilattico, quali delle seguenti frasi è corretta?			
È sempre meglio vaccinare i bambini in ospedale.	46 (17,2)	40 (16,4)	24 (20,3)
I bambini deve essere vaccinato in ospedale.	16 (5,9)	12 (4,9)	7 (5,9)
È preferibile eseguire lo skin test prima della vaccinazione.	4 (1,5)	4 (1,6)	16 (13,5)*
<u>Non è raccomandata nessuna precauzione.</u>	187 (69,7)	178 (72,9)	64 (54,2)*
Non so.	15 (5,6)	10 (3,7)	7 (5,9)
In presenza di una storia familiare di shock anafilattico in parenti di primo grado, come gestisci la vaccinazione del bambino?			
Chiedo un consulto ai colleghi.	20 (7,5)	18 (7,4)	7 (5,9)
<u>Non raccomando nessuna precauzione specifica.</u>	83 (30,9)	77 (31,5)	19 (16,1)*
Raccomando uno skin test con il vaccino prima di ciascuna vaccinazione.	5 (1,9)	4 (1,6)	4 (3,4)
Raccomando la vaccinazione in ospedale.	41 (15,3)	42 (17,2)	16 (13,5)
Non so.	119 (44,4)	103 (42,2)	72 (61,0)*
In caso di terapia steroidea o profilassi, può esser somministrata la vaccinazione?			
È sempre meglio terminare la somministrazione steroidea.	40 (14,9)	35 (14,3)	18 (15,3)
Anche nel caso di terapia con farmaci inalatori, è meglio posticipare la vaccinazione.	16 (5,9)	12 (4,9)	8 (6,7)
In caso di terapia steroidea orale, è sempre meglio non vaccinare indipendentemente dalla dose dello steroide.	35 (13,1)	31 (11,6)	14 (11,9)
<u>È preferibile posticipare le vaccinazioni in caso di terapia con un equivalente del prednisolone a una dose > 2mg/kg/die.</u>	168 (62,7)	159 (65,2)	52 (44,1)*
Non so.	9 (3,3)	7 (2,9)	26 (22,0)*
Quale di queste frasi è corretta in caso di bambini con rinite allergica?			
È meglio posticipare la vaccinazione o se stanno ricevendo profilassi con steroide inalatorio oppure se sono in fase di desensibilizzazione.	18 (6,7)	15 (6,1)	24 (20,3)*
È obbligatorio vaccinare i bambini in una stagione diversa da quella in cui si manifesta l'allergia.	12 (4,5)	13 (5,3)	7 (5,9)
Possono essere vaccinati solo in caso di rinite allergica di grado lieve o moderato.	12 (4,5)	12 (4,9)	6 (5,1)
<u>Possono essere vaccinati indipendentemente dalla profilassi con steroide inalatorio, desensibilizzazione, stagionalità o severità della rinite allergica.</u>	214 (79,9)	195 (79,9)	66 (55,9)*
Non so.	12 (4,5)	10 (4,1)	18 (15,2)*

Sono sottolineate le risposte corrette; percentuali in parentesi.

* $p < 0,05$ vs. pediatri di base e pediatri ospedalieri; non esistono altre differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Per la dermatite atopica, più del 70% dei pediatri e il 65% circa degli specializzandi ($p < 0,05$) riporta correttamente che non vi sono limitazioni alla vaccinazione, tuttavia, solo il 50% e il 25% ($p < 0,05$) risponde che effettuerebbe le vaccinazioni come per i bambini sani e il 41% degli specializzandi riferisce di non sapere come vaccinare un bambino con questa patologia. Un'anamnesi di orticaria non viene considerata un limite alla vaccinazione dal 45% circa dei pediatri e dal 35% degli specializzandi ($p < 0,05$). Per quanto riguarda le allergie a farmaci, la maggioranza dei pediatri (70-73%) e degli specializzandi (54%; $p < 0,05$) riporta che non sono richieste

particolari precauzioni. Le conoscenze sul comportamento da seguire in caso di anamnesi familiare di anafilassi a farmaci sono invece scarse, visto che il 42-61% dei rispondenti riporta di non sapere come comportarsi. Infine, il 63-65% dei pediatri e il 45% degli specialisti in formazione risponde correttamente che le vaccinazioni devono essere rimandate solo se vengono somministrati corticosteroidi ad un dosaggio prednisone equivalente ≥ 2 mg/kg/giorno per > 14 giorni.

Per le allergie respiratorie, la rinite allergica non è considerata un problema per l'80% circa dei pediatri e il 55% degli specializzandi ($p < 0,05$).

Il punteggio medio dei questionari ottenuto dai pediatri di famiglia è simile a quanto osservato per i pediatri ospedalieri ($9,22 \pm 3,39$ vs. $9,14 \pm 2,66$), ed entrambi sono significativamente più elevati di quello degli specialisti in formazione ($7,31 \pm 3,45$; $p < 0,05$). I determinanti di un miglior punteggio sono risultati essere l'età ≥ 45 anni, la somministrazione dei vaccini e l'utilizzo dei test allergologici nella pratica clinica (Tab. III).

Discussione

In base alle informazioni in nostro possesso, questo è l'unico studio recente che riguarda l'approccio dei pediatri all'uso dei vaccini in bambini con malattie allergiche. I dati ottenuti indicano che le conoscenze dei pediatri in termini di vaccinazione in soggetti allergici non sono ottimali, con risultati simili fra pediatri di base e ospedalieri e ancor meno buoni tra gli specializzandi in pediatria.

È particolarmente preoccupante la percentuale di pediatri e specializzandi che indicano che prima della vaccinazione MPR si debba avere introdotto l'uovo nella dieta, o che una storia di allergia all'uovo costituisca indicazione alla vaccinazione in ambiente ospedaliero. L'allergia all'uovo non influisce infatti sulla sicurezza, dato che il vaccino contiene quantità trascurabili o nessuna proteina dell'uovo⁶.

Negli Stati Uniti, l'Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) non include l'allergia all'uovo

tra le controindicazioni per la somministrazione del vaccino MPR, e sconsiglia l'uso di speciali protocolli o procedure di desensibilizzazione⁷. Analogamente, il Ministero della Salute Italiano considera l'allergia all'uovo una falsa controindicazione alla somministrazione del vaccino MPR⁸.

Non esiste alcuna spiegazione, che non sia mancanza di conoscenza, per quanto riguarda i dati sulle vaccinazioni in bambini affetti da dermatite atopica, orticaria, allergie (sia respiratorie che a farmaci).

Infatti è noto come tutti i vaccini attualmente in uso possono essere somministrati in modo sicuro a tutti i soggetti con dermatite atopica. Ciò è ugualmente vero in caso di allergie ai farmaci, dal momento che è ben noto come tutti i vaccini possano essere somministrati senza particolari precauzioni, a meno che non sia sospetto o provato che uno dei componenti possa essere stato causa di precedente reazione anafilattica severa, esclusivamente nel bambino e non nei suoi familiari⁶.

È comunemente noto che la terapia steroidea non costituisce una controindicazione per le vaccinazioni, a meno che non si somministrino dosi tali da essere immunosoppressive; in tali casi, è considerata una controindicazione per la somministrazione di vaccini vivi attenuati.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che in Italia la conoscenza sull'uso dei vaccini in bambini con problemi allergici è inadeguata; questo può determinare un erroneo passaggio di informazioni ai genitori, con una conseguente riduzione dei tassi di

Tab. III. Punteggi medi ottenuti in base alle caratteristiche dei pediatri rispondenti.

Variabile	Pediatri di base (n = 268)	Pediatri ospedalieri (n = 244)	Specializzandi in pediatria (n = 118)
Età			
< 45 anni	8,62 (2,46) [^]	8,44 (2,33) [^]	7,22 (3,43) [*]
≥ 45 anni	9,22 (3,52)	9,16 (3,10)	n.a.
Genere			
Maschi	9,25 (3,19)	9,19 (2,79)	7,44 (3,58) [*]
Femmine	9,19 (3,46)	9,09 (2,63)	7,19 (3,31) [*]
Somministra vaccinazioni di routine			
Sì	9,85 (3,41) [°]	9,66 (3,49) [°]	7,70 (2,61) ^{°*}
No	8,46 (3,59)	8,53 (3,73)	6,99 (2,88)
Usa test allergologici di routine			
Sì	9,76 (3,48) [#]	9,49 (3,22) [#]	7,61 (3,18) ^{#*}
No	8,52 (3,55)	8,49 (3,16)	6,88 (2,97)

Valori medi con deviazioni standard in parentesi. Il punteggio è calcolato assegnando 1 punto per ogni risposta esatta e zero per ogni risposta errata.

*: $p < 0,05$ vs. pediatri di base e pediatri ospedalieri; [^]: $p < 0,05$ vs. età ≥ 45 anni; [°]: $p < 0,05$ vs. vaccinazioni somministrate di routine; [#]: $p < 0,05$ vs. nessun test allergologico usato. Non esistono altre differenze statisticamente significative tra i gruppi.

vaccinazione. La vaccinazione infantile rimane una parte essenziale della salute dell'infanzia e non dovrebbe essere negata ai bambini con una diagnosi precedente di allergia. Risulta essere essenziale pianificare un programma educativo, in grado di risolvere ogni dubbio e offrire a tutti i bambini la possibilità di essere protetti in misura maggiore contro ogni patologia evitabile. Dato che si è riscontrata una conoscenza più debole tra medici specializzandi, è necessario investire in campagne informative mirate alla categoria.

In definitiva dovrebbero essere redatte linee guida basate sull'evidenza, che tengano conto della specifica natura delle allergie individuali e delle caratteristiche particolari di ogni vaccino.

Bibliografia

- ¹ Benin AL, Wisler-sher W, Colson E, et al. *Qualitative analysis of mothers' decision making about vaccines for infants: The importance of trust*. Pediatrics 2006;117:1532-41.
- ² Esposito S, Marchisio P, Droghetti R, et al. *Influenza vaccination coverage among children with high-risk medical conditions*. Vaccine 2006;24:5251-5.
- ³ Cohen NJ, Lauderdale DS, Shete PB, et al. *Physician knowledge of catch-up regimens and contraindications for childhood immunizations*. Pediatrics 2003;111:925-32.
- ⁴ Bohike K, Davis RL, Marcy SM, et al. *Vaccine Safety Datalink Team. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents*. Pediatrics 2003;112:815-20.
- ⁵ Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, et al; Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. *Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data*. Vaccine 2007;25:5675-84.
- ⁶ Kelso JK. *Update on vaccination for allergic children*. Expert Rev Vaccines 2009;8:1541-6.
- ⁷ American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Red Book. Section 1. Active and Passive Immunization*. 27th ed. 2006.
- ⁸ Ministero della Salute. *Piano Nazionale Vaccini 2005-2007*. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_543_allegato.pdf