

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alessandro Fiocchi

Comitato di Redazione

Mario Canciano Canciani, Lamia Dahdah, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli, Caterina Rizzo

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
Roberto Bernardini

Vice Presidente
Giampaolo Ricci

Tesoriere
Giovanni Pajno

Consiglieri
Salvatore Barberi, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia,
Umberto Pelosi

Revisori dei conti
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

01

febbraio 2013 • anno XXVII



EDITORIALE

La SIAIP in questo "triennio"

Roberto Bernardini

Al servizio della Società, al servizio della Pediatria

Alessandro Fiocchi

1

3

ALLERGIE

Approccio pratico alla nutrizione e all'intervento dietetico nelle allergie alimentari in età pediatrica

Marion Groetch & Anna Nowak-Wegrzyn

5

Pietre miliari

a cura della Redazione

17

Utilità della citologia congiuntivale nella diagnosi e nel monitoraggio terapeutico della cheratocongiuntivite Vernal

Pietro Fanelli, Laura Spadavecchia, Riccardina Tesse,
Giuseppina Leonetti, Domenico De Robertis,
Lucio Armenio, Luciano Cavallo, Matteo Gelardi



22



Anche l'occhio...clinico vuole la sua parte

Pierluigi Koch, Lamia Dahdah, Alessandro Fiocchi

29

Per la corrispondenza scientifica:
Alessandro Fiocchi, Manuela Moncada –
E-mail: redazione.riap@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative
speciali:
Manuela Mori, Pacini Editore S.p.A. –
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacineditore.it

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere
effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di perio-
dico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto
dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941
n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere profes-
sionale, economico o commerciale o comunque per uso
diverso da quello personale possono essere effettuate a
seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO,
Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail:
segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

Finito di stampare nel mese di aprile 2013 presso le
Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa



Autori stranieri o argomenti
internazionali



Relazione medico-famiglie o punto
di vista delle famiglie



Autore/i di età inferiore a 40 anni



Revisione della letteratura



Materiale iconografico



Contributo originale



Caso clinico



Commissione SIAIP



Pediatra di base



Pediatric Allergy and Immunology

Rivista stampata su carta TCF
(Total Chlorine Free) e verniciata idro.

La SIAIP in questo "triennio"



Roberto Bernardini
Presidente SIAIP

Cari Soci,

prima di tutto ancora grazie a voi per "avermi portato", come candidato unitario, alla elezione di Presidente in occasione del 14° Congresso Nazionale SIAIP a Bologna, segno di grande unione, di desiderio di aggregazione e di valorizzazione delle varie professionalità presenti nella SIAIP nell'ottica di una prosecuzione di un percorso di crescita tracciato e poi perseguito da chi fino ad ora si è alternato alla guida della nostra Società. Ai precedenti Presidenti e a tutti coloro che negli anni, per il ruolo istituzionale-societario avuto, hanno contribuito a portare la SIAIP ai livelli che oggi sono sotto gli occhi di noi tutti è giusto rivolgere un riconosciuto apprezzamento e un sincero ringraziamento uniti da un sentimento di gratitudine per quanto fatto.

L'eredità avuta è motivo di orgoglio ma è anche soprattutto uno stimolo a continuare questo processo di miglioramento.

Ci aspetterà un triennio 2013-2015 di impegno e lavoro nel quale ci adopereremo tutti insieme affinché si realizzino le condizioni ottimali per:

- 1) continuare, implementandolo ulteriormente, il lavoro scientifico delle Commissioni atto a produrre documenti, articoli inerenti alle problematiche proprie da pubblicare nell'Organo Ufficiale della SIAIP, la RIAP, e non solo sulla RIAP; a tal proposito le 11 Commissioni con i loro Coordinatori e componenti sono in tal senso una garanzia;
- 2) produrre, da parte di gruppi di studio, nominati "ad hoc", documenti su aspetti di specifico interesse allergologico-immunologico pediatrico;
- 3) implementare quelle che sono le collaborazioni, le sinergie, i legami con le altre società scientifiche italiane ed internazionali del settore;
- 4) valorizzare ulteriormente il ruolo dei giovani pediatri immuno-allergologi (i nostri Junior Member) con varie iniziative, in particolare coinvolgendoli nelle attività congressuali regionali e nazionali (non a caso a Napoli, al 15° Congresso Nazionale SIAIP, verrà realizzata una sessione apposita), nelle attività delle Commissioni e dei gruppi di studio, ecc.;
- 5) sostenere le iniziative, le attività dei Coordinatori Regionali per una maggiore diffusione a livello regionale della cultura pediatrica immuno-allergologica nell'ottica di una organizzazione assistenziale al passo con i tempi;
- 6) ampliare l'importanza del nostro sito web (www.siaip.it) per renderlo ancora più ricco di dati ed informazioni e per renderlo maggiormente fruibile sia da parte dei pazienti che dei cultori dell'allergologia e immunologia pediatrica;
- 7) diffondere la cultura scientifica allergologica e immunologica pediatrica in ambito nazionale con una maggior presenza negli organi di informazione, fornendoci anche di apposito ufficio stampa;
- 8) stringere legami sempre più stretti con le associazioni dei pazienti con la finalità di realizzare progetti comuni (assistenziali-organizzativi) atti al miglioramento della qualità di vita dei bambini affetti da patologie immuno-allergologiche;

- 9) individuare in base al livello di competenza riconosciuta e/o al volume-tipologia delle attività immuno-allergologiche svolte e in base a specifici indicatori di appropriatezza, le specifiche competenze svolte presso le strutture territoriali-ospedaliere-universitarie nell'ottica di una ottimale razionalizzazione da un punto di vista organizzativo di queste attività e nell'ottica della realizzazione di un accreditamento istituzionale guidato e realizzato anche tramite la SIAIP.

La realizzazione di tutto ciò avrà come principali artefici Voi soci, Voi amici che con la vostra competenza, il vostro entusiasmo sono certo porterete la nostra SIAIP verso questi traguardi.

Insieme a Voi e con il Consiglio Direttivo e con gli altri organi statutari della SIAIP realizzeremo questa ulteriore crescita organizzativa, scientifica, culturale della nostra Società con uno spirito veramente collaborativo-aggregante con l'obiettivo di poter realizzare al meglio tutti quei percorsi ed attività finalizzate ai bisogni, alla assistenza, alla gestione, alla cura del bambino con patologia allergologica-immunologica, fine ultimo del nostro essere-esistere. Questo nostro "deontologicamente ineccepibile" obiettivo dovrà interfacciarsi, compenetrarsi con quelli che sono e che saranno i nuovi modelli sanitari organizzativi regionali-statali nell'ambito dei quali la SIAIP non può non essere presente e come "partner" indicante il cambiamento e come parte integrante dello stesso.

Roberto Bernardini

Consiglio Direttivo

Roberto Bernardini (Presidente)
Luciana Indinnimeo (Past-President)
Giampaolo Ricci (Vice-Presidente)
Giovanni Pajno (Tesoriere)
Salvatore Barberi (Consigliere, Segretario)
Mauro Calvani (Consigliere)
Gian Luigi Marseglia (Consigliere)
Umberto Pelosi (Consigliere)

Revisori dei Conti

Luigi Calzone
Nunzia Maiello

Direttore della Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Alessandro Focchi

Direttore del sito web

www.siaip.it

Giuseppe Pingitore

Regioni (Coordinatori Regionali)

- 1) Abruzzo-Molise (Sabrina Di Pillo)
- 2) Calabria (Francesco Paravati)
- 3) Campania e Basilicata (Guglielmo Scala)
- 4) Emilia-Romagna (Giovanni Cavagni)
- 5) Lazio (Luciana Indinnimeo)
- 6) Liguria (Maria Angela Tosca)
- 7) Lombardia (Gian Luigi Marseglia)
- 8) Marche (Fabrizio Franceschini)
- 9) Piemonte e Val d'Aosta (Pier Angelo Tovo)
- 10) Puglia (Donato Nardella)
- 11) Sardegna (Umberto Pelosi)
- 12) Sicilia (Francesco Guglielmo)
- 13) Toscana (Chiara Azzari)
- 14) Trentino Alto Adige (Ermanno Baldo)
- 15) Umbria (Guido Pennoni)
- 16) Veneto e Friuli Venezia Giulia (Diego Peroni)

Commissioni (Responsabili)

- 1) Aerobiologia, inquinamento ambientale e monitoraggio del bambino allergico (Salvatore Tripodi)
- 2) Allergia Alimentare (Iride Dello Iacono)
- 3) Asma bronchiale (Michele Miraglia del Giudice)
- 4) Diagnostica Allergologica (Mauro Calvani)
- 5) Farmaci e Latice (Carlo Caffarelli)
- 6) Immunologia (Raffaele Badolato)
- 7) Immunoterapia Specifica (Marzia Duse)
- 8) Orticaria e Dermatite atopica (Elena Galli)
- 9) Rinosinusite e Congiuntivite (Gian Luigi Marseglia)
- 10) SIAIP nel mondo (Roberto Bernardini)
- 11) Vaccini (Caterina Rizzo)

Al servizio della Società, al servizio della Pediatria

**Alessandro Fiocchi***Direttore Editoriale e Scientifico*

Cari lettori,

Sì, non “cari allergologi pediatri”, ma “cari lettori”. Lo sottolineo perché voi siete i miei interlocutori, e non tutti siete allergologi, nemmeno tutti pediatri. Se il Presidente si rivolge ai soci (loro sono la società, la vera anima della allergologia pediatrica italiana), la *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* è non solo un organo societario, ma uno strumento per raggiungere tutti i pediatri iscritti alla SIP e molti medici non pediatri d'Italia. Per essi, che la ricevono, RIAP è il testo di riferimento dell'allergologia pediatrica. Fin dall'inizio si è proposta di rappresentare la sintesi delle novità sulle conoscenze in materia, ed il riconoscimento nazionale che ha riscosso e che continua a riscuotere dimostra il successo di questa ambizione. Sono abbastanza vecchio per ricordare i primi numeri di *Immunologia Pediatrica*, la rivista da cui la RIAP è gemmata. Organo dell'allora Gruppo di Immunologia Pediatrica della SIP, nei suoi pochi numeri ebbe ampia circolazione; avendoli tenuti poi in biblioteca, ricordo quanti colleghi me li chiedevano in prestito. Era un'altra epoca – i primi anni '80 – era un'altra immunologia ed un'altra allergologia. La formazione della nostra specialità avveniva su quella rivista, sugli atti dei Congressi del Gruppo (come dimenticare i Congressi romani di Luisa Businco?) e sui quaderni pavesi di *Selecta Pediatrica*. Le cose sono corse da allora, oggi interpretiamo le malattie allergiche e le trattiamo in modo differente: pensate al cambiamento di pelle dell'immunoterapia specifica, da iniettiva a sublinguale, che ne ha favorito la diffusione tra i bambini. Pensate all'uso entusiastico delle diete di eliminazione, che allora prendeva piede, e che oggi facciamo con molta più attenzione. Pensate a come è cambiata la terapia dell'asma, all'introduzione delle linee-guida, alla comparsa della pratica dell'immunoterapia orale per l'allergia alimentare. Per ricordare alcuni di questi passaggi, RIAP dedica in questo numero un articolo alle ‘pietre miliari’ dell'allergologia (pagina 17); riflettere sul come e perché sono cambiate le nostre pratiche significa considerare gli entusiasmi e le resistenze culturali, le corse in avanti e le eccessive rigidità intellettuali, significa dare conto delle lunghe discussioni nei Congressi e nei forum che alla fine – mai inutili – producono sempre il punto di equilibrio migliore per diagnosticare, trattare e seguire i nostri piccoli pazienti. È un'operazione, in piccolo, epistemologica; spero che serva ad affrontare le nuove sfide intellettuali che la ricerca ci propone con sempre maggior curiosità d'intelletto, acuità di discriminazione, equilibrio di giudizio. Un esempio: la dieta di eliminazione per allergeni alimentari nella dermatite atopica non è la panacea che si pensava anni fa, ma resta uno strumento di grande aiuto in molti casi di dermatite atopica severa.

Ma il nostro compito è anche quello di offrire strumenti utili a tutti i medici che affrontano bambini potenzialmente allergici. In questo senso, RIAP è strumento del servizio che la SIAIP rende alla comunità medica italiana. Pensate all'importanza del lavoro fatto dalle Commissioni: gruppi di lavoro che con generosità entusiasta offrono la loro scienza per indicare ai colleghi le vie migliori di gestione delle malattie allergiche.

Dal 1997, il lavoro di tutti i direttori che si sono succeduti, in sinergia con i Presidenti della SIAIP e del Consiglio Direttivo, ha rappresentato e seguito passo passo il rapido progresso nella materia allergologica pediatrica. Al loro valore cercherò di essere pari, un impegno oneroso. Avermi chiesto di dirigere la Rivista è un onore che deve essere meritato numero dopo numero; in questo mi sento confortato dall'eccellenza del Comitato di Redazione, composto di amici e grandi professionisti. In cambio, il Direttore ha il privilegio di poter collaborare con le migliori forze della allergologia pediatrica italiana. E così impara a conoscerla ed a seguirla da una posizione privilegiata, seconda forse solo a quella del Presidente; non è un caso che l'articolo "l'allergologia pediatrica in Italia", comparso in *Pediatric Allergy & Immunology*, rechi la firma come primo Autore del mio predecessore, Alberto Tozzi¹. Di Alberto non avrò certamente la verve, la conoscenza del più largo mondo della pediatria, l'effervescente ideatività. Con lui la RIAP perde una grande risorsa, ma la regala – con i suoi nuovi impegni editoriali – alla intera pediatria italiana. Grazie Alberto per tutto il tuo lavoro! Grazie a Roberto Bernardini ed al Direttivo per la fiducia che ripongono in me. E grazie a tutti voi, lettori, se dando una sbirciata alla Rivista che riceverete deciderete di non cestinare (confesso che io faccio così con la maggior parte delle riviste che ricevo) e – magari – di raccogliercela nelle vostre librerie. Speriamo che il prodotto sia abbastanza interessante da spingere qualcuno a chiedervi di prestargliela!

Alessandro Fiocchi

Bibliografia

Tozzi AE, Armenio L, Bernardini R, et al. *Pediatric allergy and immunology in Italy*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:267-76.

Approccio pratico alla nutrizione e all'intervento dietetico nelle allergie alimentari in età pediatrica

Marion Groetch & Anna Nowak-Wegrzyn

Jaffe Food Allergy Institute, Pediatric Allergy & Immunology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA



Parole chiave

Dieta di eliminazione; esofagite eosinofila; allergia alimentare; sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari; carenza nutrizionale; nutrizione; allergia al latte

Abstract

Nonostante nella gestione delle allergie alimentari sia comune la necessità di intervenire dal punto di vista nutrizionale e dietetico, il tipo di patologia correlata ad allergia alimentare e l'allergene alimentare identificato influenzeranno l'approccio dell'intervento dietetico. In tutti i bambini con allergie alimentari è necessario che venga fatta una valutazione nutrizionale complessiva con un intervento appropriato in modo da andare incontro al loro fabbisogno nutrizionale e ottimizzare la loro crescita. Tuttavia l'eliminazione di alimenti dalla dieta nelle allergie alimentari può avere conseguenze indesiderate. Frequentemente una dieta di eliminazione è assolutamente necessaria per prevenire reazioni allergiche alimentari che potrebbero minacciare la vita stessa. L'eliminazione dell'allergene può anche alleviare sintomi cronici come la dermatite atopica quando è provato che un alimento sia la causa dei sintomi. Rimuovere un alimento di cui è realmente provata la sensibilità per trattare sintomi cronici può aumentare il rischio di una reazione acuta quando si reintroduce l'alimento stesso oppure se esso è ingerito in modo accidentale; la eliminazione dell'alimento per lunghi periodi non è scevra da rischi.

Inoltre non è raccomandato eliminare alimenti nel tentativo di controllare sintomi cronici come la dermatite atopica e la esofagite eosinofila quando l'allergia all'alimento specifico non è stata dimostrata. Infine l'eliminazione dell'allergene ha lo scopo di prevenire reazioni allergiche alimentari acute e croniche in un ambiente il meno restrittivo e più sicuro possibile per fornire una dieta bilanciata che promuova la salute, la crescita e lo sviluppo nei bambini.

La marea crescente delle allergie alimentari è ben descritta nella letteratura scientifica (1, 2). Anche se le allergie alimentari possono presentare sintomi moderati o severi, cronici o acuti, e colpire la cute, l'apparato respiratorio, quello gastrointestinale o riguardare più organi, la sola costante è che le allergie alimentari vengo trattate intervenendo sulla dieta. La World Allergy Organization (WAO), la United States National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID), e la United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence hanno pubblicato ciascuna delle linee guida per la diagnosi e

il trattamento delle allergie alimentari, e tutte raccomandano una terapia nutrizionale e la consulenza di un dietista (1, 3, 4). La valutazione e l'assistenza alla dieta sono coinvolte in ogni passaggio dalla diagnosi sino al trattamento della allergia alimentare, dai primi interventi nutrizionali per determinare se un alimento in particolare è antigenico sino al trattamento continuo a lungo termine della condizione diagnosticata. Una valutazione e un intervento appropriati nella dieta sono parte integrante di una gestione di successo di tutti i tipi di patologie correlate ad allergie alimentari.

Eliminazione dell'alimento coinvolto: rincorrere un bersaglio mobile

Nonostante attualmente siano studiate numerose opzioni terapeutiche l'eliminazione nella dieta rimane il trattamento primario nella gestione delle allergie alimentari (5). L'eliminazione di un alimento o di un gruppo di alimenti nella dieta del bambino non è priva di rischi nutrizionali; pertanto è importante che una eliminazione sia prescritta solo per il trattamento di una allergia alimentare diagnosticata o a scopi diagnostici per un periodo di tempo limitato; quindi è richiesta una valutazione professionale di allergia alimentare. Dal momento che molte allergie alimentari della prima infanzia si risolvono, una regolare rivalutazione da parte dell'allergologo è anch'essa importante per evitare diete di eliminazione prolungate e non necessarie.

Anche nelle migliori circostanze l'eliminazione degli allergeni non è semplice (vedere il Box 1 Storia clinica: Tranelli nella lettura delle etichette). La varietà di prodotti alimentari disponibili in commercio è sempre più ampia. Inoltre gli ingredienti contenuti nei prodotti commerciali cambiano frequentemente costringendo i consumatori a leggere le etichette ogni qualvolta un prodotto viene acquistato. La normativa che regola l'etichettatura degli allergeni alimentari varia da paese a paese (6). Tale normativa comincia con l'identificare quegli alimenti che sono considerati "allergeni alimentari comuni" o "allergeni maggiori" che richiedono una comunicazione dettagliata

Box 1. Storia clinica: Tranelli nella lettura delle etichette.

Un bambino di 7 anni di età con allergia al grano ha sviluppato una anafilassi severa con edema del faringe (stridore), tosse, wheezing, orticaria generalizzata ed emessi entro 45 minuti dall'ingestione di un piccolo pezzo di pane di farina di mais, fatto in casa dopo aver comprato un pacchetto contenente un mix di farine per fare il pane. L'ispezione del pacchetto ha rivelato che il mix conteneva farina di grano come secondo ingrediente scritto sulla lista. Il padre del bambino si è ricordato di aver letto le etichette su due pacchetti di questi preparati nel negozio: uno che era privo di farina di grano e uno che la conteneva. Pensava di aver comprato il preparato privo di grano.

Messaggio chiave: Leggere le etichette è difficile e è comune fare errori. Gli ingredienti possono cambiare in qualsiasi momento e una stretta vigilanza è d'obbligo. Leggere le etichette dei prodotti al momento dell'acquisto e poi prima di cominciare a mangiare aiuterà i pazienti a riconoscere gli errori nella lettura delle etichette prima che abbia luogo una reazione avversa.

Box 2. Storia clinica: Dieta con latte cotto

Una bambina di 5 anni di età con allergia al latte ha superato sotto supervisione medica un test di provocazione orale effettuato con un muffin cotto contenente 1,3 g di proteine del latte. Ha aggiunto prodotti contenenti latte cotto alla sua dieta. Ha riportato diversi episodi di prurito alla bocca e dolore addominale con prodotti cotti come pane e torte. L'ispezione degli alimenti cotti ha rivelato che non erano cotti completamente e che erano troppo umidi e bagnati all'interno. Dopo che la cottura di questi alimenti è stata rinforzata, la bambina non si è più lamentata.

Messaggio chiave: Una scarsa cottura può dar luogo a sintomi allergici.

sulle etichette dei prodotti; in alcuni paesi non esistono leggi certe al riguardo

Gli operatori sanitari e i consumatori quindi dovrebbero conoscere le norme di etichettatura degli allergeni alimentari del proprio paese e, se all'estero, i consumatori stessi dovrebbero sempre verificare le leggi di etichettatura degli allergeni nel paese in cui si vive prima di comprare e consumare alimenti confezionati (7) (vedere Tabella 1).

Etichettatura precauzionale e contatti incrociati

Anche se le leggi sull'etichettatura degli allergeni alimentari hanno reso più facile l'identificazione di ingredienti allergenici, la normativa ancora non si occupa di una serie di problemi come la potenziale presenza di allergeni dovuta al contatto incrociato tra alimenti o la comunicazione dettagliata di ingredienti che non sono considerati "allergeni maggiori" (6). La potenziale presenza di ingredienti allergenici dovuta a contatto incrociato è fonte di un piccolo ma tangibile rischio di esposizione ad allergeni per i consumatori con allergie alimentari. I produttori possono volontariamente aggiungere delle etichette precauzionali come ad esempio "può contenere latte" oppure "prodotto in uno stabilimento che realizza alimenti contenenti latte", ma queste etichette non sono obbligatorie e non sono regolate per legge, lasciando i consumatori insicuri circa la sicurezza dei prodotti industriali (8). Le linee guida NIAID sulle allergie alimentari suggeriscono ai consumatori di evitare prodotti che contengono etichette precauzionali relative agli alimenti a cui sono allergici (1). Negli Stati Uniti, Pieretti e colleghi hanno valutato più di 20,000 prodotti industriali di 99 diversi supermercati e hanno trovato che complessivamente il 17% degli alimenti confezionati nella versione più grande riportava una etichetta

Tabella 1. Allergeni alimentari maggiori basati sulla normativa specifica relativa all'etichettatura per paese

Paese o paesi	Unione Europea	Stati Uniti, Messico, Hong Kong, Cina	Australia e Nuova Zelanda	Canada	Giappone	Corea
Allergeni identificati che richiedono una descrizione dettagliata sulle etichette dei prodotti	Latte Uova Soia Cereali contenenti glutine Arachidi Noci Pesce Molluschi e crostacei Senape Sedano Lupini Sesamo	Latte Uova Soia Grano Arachidi Noci Pesce Crostacei	Latte Uova Soia Grano Arachidi Noci Pesce Crostacei Sesamo	Latte Uova Soia Grano Arachidi Noci Pesce Crostacei e molluschi Sesamo	Latte Uova Grano Grano saraceno Arachidi Gamberetti Granchio	Latte Uova Grano Grano saraceno Soia Arachidi Sgombro Granchio Maiale Pesca Pomodoro

precauzionale (9). In Australia e nell'Unione Europea, la percentuale di prodotti con dichiarazioni precauzionali sulle confezioni può essere anche più alta, limitando quindi la quantità di prodotti alimentari industriali disponibili per i consumatori con allergia alimentare (10, 11).

Un'altro campo in cui si riscontrano delle ambiguità nella lettura delle etichette riguarda gli allergeni che non sono considerati tali dalle leggi sull'etichettatura. Mentre la stragrande maggioranza delle reazioni allergiche riguarda 8 alimenti - latte, uova, grano, soia, arachidi, noci, pesci e crostacei, i consumatori che sono allergici ad altri ingredienti possono avere più difficoltà nell'interpretare le etichette dei prodotti. Per le persone allergiche a ingredienti non considerati allergeni maggiori, come la frutta o come il sesamo e la senape negli Stati Uniti, dove non sono considerati allergeni, sono necessarie precauzioni aggiuntive. Questi ingredienti possono essere nascosti dietro termini vaghi usati nell'etichettatura, come "aromi naturali" o "spezie". Queste espressioni vaghe riferite agli ingredienti devono mettere i consumatori con allergie sull'avviso di evitare il prodotto e di chiamare il produttore per stabilire se gli allergeni che a loro interessano si trovano veramente nell'alimento. Ovviamente deve prevalere il buonsenso. È improbabile che un lecca lecca alla pesca contenga un aroma a base di senape ed è poco probabile che il condimento di una insalata contenga degli aromi a base di pesca. I consumatori con allergie alimentari si confrontano con questi e altri problemi quotidianamente.

Cambiamenti nei paradigmi della gestione dell'allergia al latte e alle uova: sfumature di grigio

Inoltre, l'eliminazione può essere realizzata con diverse sfumature. Mentre il trattamento richiede tipicamente una rigida dieta di eliminazione, ora sappiamo che circa il 70 % dei pazienti con allergia al latte o alle uova può tollerare ingredienti ben cotti contenenti latte o uova (12–15). Riscaldare ingredienti contenenti latte o uova generalmente fa diminuire l'allergenicità delle proteine distruggendo gli epitopi conformazionali (12, 13, 16). L'introduzione attraverso la cottura di proteine del latte o dell'uovo nella dieta delle persone che presentano allergia a questi alimenti, che li tollerano quindi solo nella forma cotta, sembra rappresentare un approccio alternativo alla immunomodulazione orale (12, 13, 17–19). I ricercatori del Mount Sinai School of Medicine di New York hanno introdotto latte riscaldato nelle diete di bambini che tolleravano il latte caldo ma non quello freddo. I bambini che avevano inserito nella dieta latte cotto avevano 16 volte più probabilità di diventare tolleranti al latte non riscaldato, rispetto a coloro che continuavano a seguire una rigida eliminazione di ingredienti a base di latte dalla dieta (12). I bambini che avevano inserito nella dieta uova cotte avevano 14,6 volte più probabilità ($p < .0001$) di sviluppare una regolare tolleranza verso le uova rispetto ai bambini del gruppo di controllo, e sviluppavano tale tolleranza prima (mediana 50.0 vs. 78.7 mesi; $p < .0001$) (18). I bambini che avevano partecipato a questo studio erano

strettamente monitorati e non sono stati riscontrati effetti avversi causati da uova e latte cotti sull'andamento della crescita, sulla permeabilità intestinale e sulle condizioni allergiche croniche come la dermatite atopica, l'asma, e la rinite allergica. Nessun bambino sviluppò una gastroenteropatia eosinofila. Tuttavia, in larghe popolazioni di pazienti, dove l'aderenza ai principi della dieta con latte/uova cotti può essere inferiore, è necessario e importante realizzare un monitoraggio continuo e una consulenza dietetica (vedere il Box 2 Storia clinica: Dieta con latte cotto). Perciò medici, dietisti, infermieri, e le altre figure sanitarie coinvolte devono comprendere come fornire le indicazioni appropriate sull'inserimento di questi ingredienti nella dieta. Per esempio, da una etichetta non è sempre semplice capire come è stato trattato un ingrediente. Una torta gelato può contenere latte cotto nella torta e latte non cotto nel gelato. Un cracker aromatizzato può contenere latte nell'impasto (e quindi il latte viene cotto) oppure il latte può essere contenuto nel preparato che fornisce l'aroma al cracker e che è applicato con uno spray dopo che il cracker è stato cotto. Quindi, se da una parte introdurre latte cotto o uovo cotto nella dieta può migliorare notevolmente la qualità e la varietà della dieta, dall'altra comporta una serie di sfaccettature relative all'eliminazione che devono essere portate all'attenzione del consumatore con allergie. In tali situazioni una educazione alla dieta è necessaria. La tabella 2 fornisce esempi di alimenti appropriati da includere nella dieta di un paziente che ha superato un test di provocazione orale con il latte cotto o con l'uovo cotto. Un medico può scegliere di consigliare alla famiglia o di aggiungere altri alimenti con uova o latte cotti oppure può suggerire di limitare alcuni di questi alimenti o stabilire che vengano date quantità di questi alimenti determinate in base alla storia clinica del paziente. L'immunoterapia orale per altre proteine alimentari come le arachidi e il grano è attualmente in studio ma non è ancora pronta per la pratica clinica (20).

Gli effetti dell'eliminazione dell'allergene sulla nutrizione nei bambini

Una educazione alla dieta dovrebbe essere realizzata non solo per evitare allergeni specifici, ma anche per dare assistenza su come sostituire appropriatamente i nutrienti forniti dagli alimenti eliminati. Nelle diete di eliminazione un'assunzione inadeguata di calorie nei bambini con allergia alimentare è stata dimostrata in numerosi studi (21, 22). Tuttavia, i bambini con allergie alimentari possono anche presentare modelli di crescita diversi da quelli dei bambini senza allergie alimentari anche quando l'assunzione di nutrienti è simile. Flammarión e colleghi

hanno valutato lo stato nutrizionale, la crescita, e l'apporto calorico in bambini con allergie alimentari che erano seguiti da un dietista e hanno trovato che i bambini con allergie alimentari erano più piccoli dei controlli di pari età anche quando ricevevano apporti calorici simili. La ragione di questa crescita alterata non era chiarita in questo studio (23). Gli autori hanno proposto che lo stato di alterata crescita poteva essere provocato da una potenziale perdita di nutrienti dovuta dalla infiammazione allergica persistente, da una permeabilità intestinale anormale causata da una non compliance alla dieta, da un'allergia non ancora diagnosticata o da antigeni residui presenti ancora nella formula di sostituzione (23). Un'altra spiegazione proposta era un bisogno maggiore in termini di proteine e di calorie nei bambini con dermatite atopica da lieve a severa. Isolauri et al. hanno trovato livelli di albumina più bassi in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino e con dermatite atopica rispetto ai controlli sani, nonostante apporti calorici uguali (24). Questa potenziale differenza nella crescita sottolinea la necessità di fare ogni sforzo per ottimizzare la nutrizione perché un apporto di nutrienti subottimale può esacerbare il rischio di tassi di crescita più bassi in questa popolazione. La popolazione pediatrica con allergie alimentari è a rischio nutrizionale anche perché è più probabile che tali bambini richiedano l'eliminazione di alimenti che sono dotati di un alto valore nutrizionale (il latte) ed in essi l'apporto nutrizionale per la crescita e lo sviluppo sono fondamentali e unici. Devono essere determinati i bisogni nutrizionali di ogni bambino, deve essere concepito un piano per incontrare questi bisogni nel contesto di una dieta priva di allergeni. Anche se molti bambini con allergie alimentari perderanno l'allergia a cibi come il latte, l'uovo e la soia, oggi il bambino con allergie alimentari sembra acquisire la tolleranza più tardi di quanto descritto in precedenza; ciò amplifica potenzialmente il costo nutrizionale, quello medico, quello sociale ed economico e quello psicologico delle allergie alimentari (2, 25, 26). I bambini che fanno diete di eliminazione sono potenzialmente in qualche misura a rischio nutrizionale e la linea guida NIAID sulle allergie alimentari raccomanda un controllo nutrizionale per tutti i bambini con allergie alimentari (1).

L'allergia al latte vaccino

Alcuni alimenti quando eliminati è più probabile che diano luogo a un maggiore rischio nutrizionale a causa proprio del loro contributo nella dieta pediatrica. Ad esempio, il latte vaccino è un alimento dall'alto valore nutrizionale e un apporto calorico inadeguato e una crescita diminuita sono più probabili nei bambini allergici al latte vaccino

Tabella 2. Linee guida per l'inserimento del latte cotto e dell'uovo cotto nella dieta (*realizzate dal Jaffe Food Allergy Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY*)

Tipi di alimenti	Consentito	Non consentito
Dieta contenente latte cotto	Prodotti cotti commerciali come pane, muffin, cupcake, crackers, pasticcini o biscotti) con ingredienti contenenti latte o proteine del latte al terzo posto o successivo nella lista degli ingredienti. Prodotti cotti fatti in casa (come pane, muffin, cupcake o biscotti) che contengono 240 ml di latte a ricetta (circa 40 ml di latte cotto per porzione). Prodotti cotti fatti in casa con la parte interna cotta completamente (non morbida né umida). I prodotti dovrebbero essere cotti in porzioni singole: cupcake (non torte intere), piccoli panini, non pane da tagliare a fette. Prodotti al forno che contengono latte cotto con gocce di cioccolato senza latte. Ricordarsi di controllare i prodotti commerciali e gli ingredienti in base alle altre allergie alimentari del paziente in modo da evitare reazioni ad altri allergeni.	Prodotti cotti commerciali come pane, muffin, cupcake, crackers, pasticcini o biscotti) con ingredienti contenenti latte o proteine del latte al primo o secondo posto nella lista degli ingredienti. Prodotti cotti fatti in casa contenenti più di 40 ml di latte cotto per porzione. Prodotti cotti fatti in casa di grandi dimensioni come torte o pane (il pane commerciale è sicuro) che potrebbero non essere completamente cotti all'interno. Prodotti al forno che contengono latte cotto con gocce di cioccolato al latte. Continuare ad evitare prodotti a base di latte che non sono completamente cotti come creme al latte, prodotti congelati, e aromi contenenti latte che vengono aggiunti dopo la cottura del prodotto.
Dieta contenente uovo cotto	Le porzioni sono specificate tra le informazioni nutrizionali sull'etichetta o determinate dal numero di porzioni previste dalla ricetta. Prodotti cotti commerciali con uovo al terzo posto o successivo nella lista degli ingredienti. Prodotti cotti fatti in casa contenenti non più di 2 uova per ricetta (6 porzioni) o 1/3 di un uovo grande. Prodotti cotti fatti in casa con la parte centrale cotta completamente (non morbida né umida). I prodotti dovrebbero essere cotti in porzioni singole: cupcake (non torte intere), piccoli panini, non pane da tagliare a fette. Ricordarsi di controllare i prodotti commerciali e gli ingredienti in base alle altre allergie alimentari del paziente in modo da evitare reazioni ad altri allergeni.	Prodotti cotti commerciali con uovo al primo o secondo posto nella lista degli ingredienti. Prodotti cotti fatti in casa contenenti più di 2 uova per ricetta (6 porzioni) o 1/3 di un uovo grande. Prodotti cotti fatti in casa di grandi dimensioni come torte o pane (il pane commerciale è sicuro) che potrebbero non essere completamente cotti all'interno. Continuare ad evitare: - condimenti confezionati per insalate - creme - uova sode, strapazzate o al tegame - toast con uova - gelati - maionese - torte salate

(21, 22). Il latte vaccino e i suoi derivati non sono solo una fonte maggiore di calcio, riboflavina, fosforo, acido pantotenico, vitamina B12 e vitamina D (in quei paesi con latte fortificato con la vitamina D), ma anche di proteine e di grassi. Quando il latte viene eliminato dalla dieta, devono essere trovate altrove le fonti alternative di questi nutrienti (vedere la Tabella 3). In tutto il mondo l'allattamento al seno è considerato la fonte ottimale della dieta del lattante e i lattanti con allergie alimentari non fanno eccezione. L'allattamento esclusivo al seno è raccomandato per i lattanti fino all'età di sei mesi, periodo della vita in cui andrebbero inseriti alimenti complementari. Il bambino con

allergia al latte vaccino può trarre beneficio da una dieta senza latte vaccino della nutrice. Le linee guida del World Health Organization's Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) raccomandano di continuare l'allattamento al seno (con eliminazione del latte dalla dieta della madre), di somministrare una formula di sostituzione a tutti i bambini con allergia al latte fino all'età di 2 anni (3). DRACMA fornisce indicazioni per la scelta di formule di sostituzione basate sul tipo di patologia correlata ad allergia alimentare, e tali raccomandazioni sono nella Tabella 4. Dopo i due anni di età con una dieta variata la supplementazione di calcio può essere tutto ciò

Tabella 3. Fonti alternative dei nutrienti presenti nel latte vaccino

Nutriente	Fonti alternative nella dieta
Calcio	Bevande alternative fortificate (soia, riso, avena, mandorle, noce di cocco, canapa, patate), tofu fortificato con calcio, succhi fortificati con calcio
Vitamina D*	Bevande alternative fortificate, margarina fortificata, yogurt alternativi fortificati, oli di pesce, salmone, e altri pesci grassi
Vitamina B12	Carne, pesce, pollame, uova, bevande arricchite a base di latti alternativi
Vitamina A	Fegato, tuorlo d'uovo, margarina fortificata, verdure verdi a foglia, frutti e verdure arancioni, bevande alternative fortificate
Acido pantotenico	Carne, verdure, uova, cereali integrali, legumi, pesce
Riboflavina	Verdure verdi a foglia, prodotti contenenti cereali arricchiti e cereali integrali
Proteine	Carne, pesce, pollame, uova, prodotti di soia, arachidi, altri legumi, noci e semi
Grassi	Oli vegetali, margarina, avocado, carne, pesce, pollame, arachidi, noci, semi

Da notare che le bevande alternative fortificate non sono appropriate per i bambini piccoli e possono non essere appropriate e sicure come sostituti del latte per i bambini fino a due anni di età e oltre. Si prega di considerare l'apporto nutrizionale complessivo e i rischi potenziali (27)

*Nei paesi dove il latte è fortificato. Leggere le etichette per i prodotti con "latti" alternativi per il grado di fortificazione

che viene richiesto; tuttavia in aggiunta una valutazione dietetica sarebbe prudente per assicurare un apporto adeguato di tutti i micro e macronutrienti essenziali. I genitori possono aver bisogno di consigli riguardo alle scelte die-

tetiche per assicurare un apporto calorico idoneo, la giusta quantità di proteine e grassi da fornire con la dieta. Può anche essere richiesta una supplementazione di micronutrienti aggiuntivi. Henriksen e colleghi hanno condotto uno studio di popolazione in bambini di età 31–37 mesi sulle diete prive di latte e hanno trovato che questi bambini avevano apporti calorici, di grassi, proteine, calcio, riboflavina e di niacina significativamente più bassi (21). Quando un sostituto del latte (sia una formula a base di soia o una formula idrolizzata) veniva incluso nella dieta, il contenuto nutrizionale migliorava sensibilmente, anche se gli apporti di calcio e di riboflavina rimanevano sotto i livelli raccomandati.

Oltre alle formule di sostituzione per lattanti e per bambini fino a 2 anni di età, spesso come sostituti del latte vengono raccomandate bevande fortificate alternative sia per i bambini molto piccoli che per quelli più grandi. Queste bevande non sono adatte per i lattanti e non è né sicuro né appropriato somministrarle come sostituti del latte nei bambini fino a due anni di età e oltre (27) soprattutto considerando l'apporto nutrizionale complessivo e i potenziali rischi da essi indotti. Le bevande fortificate a base di soia possono essere un buon sostituto, se tollerate, perché contengono proteine appropriate e grassi adeguati. Tuttavia altre bevande alternative a base di vegetali come il latte di riso, quello di mandorle e di patate, hanno contenuti molto bassi sia di proteine che di grassi. Una famiglia può scegliere se usare altre bevande alternative a base di vegetali per motivi sociali (per mettere in pratica delle ricette o per mischiarli con cibi solidi) ma non come bevanda principale per sopperire ai fabbisogni nutrizionali. I bambini fino a due anni di età hanno bisogno che il 30-40% del loro apporto calorico giornaliero derivi dai grassi (28, 29). I bambini in dieta di eliminazione devono eliminare il latte, i prodotti caseari come lo yogurt intero, il burro

Tabella 4. Raccomandazioni relative alle formule di sostituzione per lattanti e bambini fino a due anni di età con allergia al latte vaccino secondo le linee guida DRACMA*

Patologia correlata ad allergia alimentare	Prima formula raccomandata	Seconda formula raccomandata	Terza formula raccomandata
Basso rischio di anafilassi	EHF-C	AAF	Soia
Alto rischio di anafilassi	AAF	EHF-C	Soia
Non IgE (FPIES o proctocolite)	EHF-C	AAF	-
Esofagite eosinofila	AAF	-	-

DRACMA: Linee guida per la diagnosi e il razionale di allergia al latte vaccino

EHF-C: Formula ipoallergenica a base di caseina idrolizzata

AAF: formula ipoallergenica a base di aminoacidi

Soia: Formula a base di soia

*Le linee guida DRACMA dovrebbero essere interpretate considerando le preferenze del paziente, le circostanze cliniche individuali, e il costo

e il formaggio, ma anche molti degli alimenti lavorati e trattati che contengono latte e che sono comuni nelle diete pediatriche. Questo dà luogo a una dieta formata principalmente da alimenti interi, non lavorati e, se non vengono aggiunti grassi intenzionalmente, la dieta che ne risulta può avere un apporto troppo basso in grassi in acidi grassi essenziali ed in calorie. L'aggiunta di margarina priva di latte o di oli vegetali (di oliva, di colza, di soia, di mais, di cartamo, ecc) a cibi appropriati può essere una soluzione facile; è quindi opportuno valutare l'apporto di grassi nella dieta e aggiungere olio a sufficienza per avere grassi, acidi grassi essenziali e calorie nelle giuste quantità.

Un altro aspetto di cui ci si deve preoccupare in una dieta di eliminazione senza latte in età pediatrica è l'apporto di proteine. Carne, pesce, pollo, uova, noci, legumi e semi sono fonti aggiuntive di proteine, ma i bambini più piccoli non sempre gradiscono o non sempre riescono a mangiare carni rosse e bianche; molte famiglie continuano a eliminare altri alimenti molto proteici (pesce, noci e semi) a causa delle preoccupazioni per i rischi allergici. L'apporto di proteine nei bambini dovrebbe costituire il 10-30% dell'apporto energetico giornaliero (5-20% nei bambini fino a due anni di età) (28). L'apporto di proteine può essere migliorato quando necessario aggiungendo in ogni pasto e spuntino una piccola quantità di alimenti ricchi di proteine. L'allergologo può dare specifiche indicazioni alle famiglie relativamente al tempo di introduzione nella dieta di altri alimenti potenzialmente allergenici.

Cereali

Le allergie ai cereali, più comunemente quella al grano, presentano anch'esse delle sfide nutrizionali. I cereali interi e arricchiti forniscono una eccellente fonte di carboidrati complessi, tiamina, niacina, riboflavina e ferro. Inoltre i cereali integrali forniscono fibre, magnesio e vitamina B6. Negli Stati Uniti attualmente molti cereali sono arricchiti con acido folico. Il grano è il cereale più comune usato nell'alimentazione nei paesi occidentali ed è anche la più comune fonte di allergia ai cereali, perché contiene un maggior numero di allergeni nella frazione glutinica. Oltre ad essere presente nel grano il glutine si trova nella segale, nell'orzo, nel farro e nelle loro varietà ibride. Quando viene eliminato il grano i nutrienti normalmente contenuti in esso dovrebbero essere sostituiti da cereali alternativi ugualmente molto nutrienti (vedere la Tabella 5 per suggerimenti). C'è una sempre maggiore varietà di prodotti pronti alternativi e di farine privi di glutine disponibili in tutto il mondo. Dal momento che i prodotti gluten-free sono anche privi di grano essi possono essere utili in una dieta di eliminazione là dove sono tollerati altri

cereali che non sono il grano. L'uso di questi prodotti aiuterà i pazienti a soddisfare il loro fabbisogno energetico e di carboidrati.

In una dieta che non prevede la eliminazione del grano scegliere prodotti a base di cereali alternativi e integrali aiuterà ad avere adeguate fonti di fibre, ferro, e vitamine del gruppo B. I pazienti che non vi hanno accesso (comunità rurali) o che hanno risorse limitate per comprare cereali alternativi (che tendono a essere più costosi) sono soggetti a un rischio maggiore di dieta di sostituzione povera. Questa popolazione può beneficiare dei consigli e delle risorse online e preparare pasti e spuntini privi di grano o di glutine ma ciò comporta un grosso aggravio economico.

Soia, uova, arachidi, noci, pesce e crostacei

Anche se questi altri alimenti comunemente allergenici sono tutti nutrienti importanti nei bambini, essi non forniscono una grande percentuale dell'apporto energetico giornaliero e i nutrienti contenuti in questi alimenti possono essere forniti senza difficoltà in una dieta varia costituita da altri alimenti. Tuttavia l'allergia a uno qualsiasi di questi alimenti associata a altre costrizioni

Tabella 5. Fonti alternative dei nutrienti presenti nel grano.

Nutriente	Fonti alternative nella dieta
Niacina	Carne, pollame, tonno, salmone, fegato, arachidi, semi, legumi, prodotti alternativi a base di cereali integrali e cereali arricchiti
Tiamina	Fegato, maiale, altre carni, semi di girasole, prodotti alternativi a base di cereali integrali e cereali arricchiti, nocciole, legumi
Riboflavina	Latte, verdure verdi a foglia, Verdure verdi a foglia, prodotti contenenti cereali arricchiti e cereali integrali
Ferro	Ferro eme: Carne, pesce, molluschi, pollame Ferro non eme: prodotti contenenti cereali arricchiti e cereali integrali, legumi e frutta secca
Acido folico	Prodotti contenenti cereali arricchiti e cereali integrali**, fegato di manzo, spinaci, legumi (specialmente lenticchie), avocado, succo d'arancia
Carboidrati	Frutta, verdura, legumi e prodotti fatti con cereali alternativi o con farine di riso, avena, mais, grano saraceno, patate, tapioca, amaranto, miglio, quinoa
Fibre	Frutta, verdura, cereali integrali alternativi

*Le fonti di ferro non eme vengono assorbite meglio se consumate con un alimento che fornisce vitamina C

**Le etichette dei prodotti che riguardano l'arricchimento di alimenti variano in base al paese di origine

dietetiche come una dieta vegetariana specie in un soggetto difficile o schizzinoso o in una dieta restrittiva per motivi religiosi, può rendere più difficile soddisfare i fabbisogni nutrizionali. Inoltre una dieta di eliminazione di più alimenti, incluso uno di questi allergeni maggiori, può portare a confrontarsi con una grande sfida per soddisfare i fabbisogni nutrizionali.

Impatto nutrizionale delle malattie allergiche alimentari

Proctocolite indotta da proteine alimentari

Oltre al tipo di cibo evitato, il tipo di patologia correlata ad allergia alimentare può influenzare il rischio nutrizionale. Ad esempio, la proctocolite indotta da proteine alimentari comincia tipicamente molto presto nell'infanzia in risposta alle proteine del latte o della soia contenute sia nel latte materno che nelle formule sostitutive. Sangue e muco nelle feci ed eventualmente diarrea appaiono sintomi benigni non accompagnati da ritardo nella crescita o da manifesto rischio nutrizionale. Questi sintomi si risolvono tipicamente entro 48-72 ore dopo la rimozione dell'antigene sospettato (30). Anche se tale patologia da allergia alimentare richiede l'eliminazione del latte (e possibilmente della soia), il rischio nutrizionale rimane minimo perché la tolleranza viene tipicamente acquisita entro 1 anno di età e la sostituzione nutrizionale viene raggiunta facilmente durante la prima infanzia. I lattanti possono continuare ad essere allattati al seno con una dieta materna di eliminazione dell'alimento o degli alimenti scatenanti, possono essere nutriti attraverso una formula ipoallergenica (una formula a base di caseina estensivamente idrolizzata (EHF-C) o una formula a base di aminoacidi (AAF)); per quei bambini che continuano ad avere sintomi con la formula EHF-C (30) (vedere la Tabella 4). Con l'eliminazione materna del latte vaccino, la dieta materna stessa dovrebbe essere valutata e potrebbe richiedere la sostituzione alternativa e sicura del latte o la supplementazione di calcio e di vitamina D. Nei bambini con proctocolite, oltre all'introduzione di alimenti solidi complementari bisognerebbe fornire alimenti solidi privi di allergeni (tipicamente latte e/o soia) fino a che non sia raggiunta la tolleranza.

Sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari

Vi sono altre patologie correlate ad allergia alimentare

che presentano maggiori problemi dal punto di vista nutrizionale. La sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari (FPIES), specialmente se dovuta a molteplici alimenti o a alimenti solidi, può dar luogo a diete estremamente limitate (vedere il Box 3 Storia clinica: Rifiuto di alimentarsi). La FPIES comunemente si presenta entro i 6 mesi di età e tipicamente si risolve entro l'età di 3 anni, i bambini possono essere affetti da questa patologia per tutta la durata della prima infanzia o più. I bambini con FPIES manifestano sintomi gastrointestinali che includono vomito ricorrente ritardato (100%), letargia (77%), diarrea (25%), e pallore (14%) (31). La FPIES spesso è associata alle proteine del latte presenti nelle formule per lattanti, con un rischio potenziale, riportato negli Stati Uniti, di allergia concomitante alle proteine della soia, anche se ricerche recenti condotte in Israele e in Corea non hanno

Box 3. Storia clinica: Rifiuto di mangiare

Un bambino di 10 mesi di età è stato allattato al seno fin dalla nascita senza alcuna formula o supplementazione di micronutrienti. All'età di 5 mesi, circa due ore dopo l'ingestione di avena ha avuto due episodi di vomito violenti e ripetitivi che sono stati trattati con una reidratazione intravenosa al pronto soccorso. Ha avuto episodi di vomito più lievi seguiti da diarrea dopo aver mangiato orzo e patate dolci. A questo punto ha ricevuto una diagnosi di sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari e è stato sottoposto a dei test di provocazione orale per confermare la diagnosi. In seguito agli skin prick test negativi, ai suoi genitori veniva consigliato di aggiungere alla sua dieta, in modo graduale e a casa, la mela e la zucca gialla. La madre era riluttante a provare questi alimenti a casa, pertanto veniva eseguito un test di provocazione orale nello studio medico. Durante il test il bambino ha rifiutato costantemente gli alimenti, spingendo via il cucchiaino e sputandone il contenuto. Ha anche rifiutato altri solidi come la banana e la pera.

È stato mandato da uno specialista di nutrizione per una valutazione e sono stati raccomandati alimenti elementari semi-solidi come alternativa per migliorare la sua abilità nel nutrirsi e per dargli una fonte aggiuntiva di energia e di micronutrienti, nel caso specifico zinco. Per soddisfare la quantità necessaria di vitamina D e di ferro è stato aggiunto un supplemento multivitaminico.

Messaggio chiave: I bambini allattati al seno con una storia di reazioni ad alimenti solidi e una introduzione ritardata di alimenti solidi possono sviluppare delle difficoltà nell'alimentazione. Il rifiuto del cibo può essere legato a esperienze passate sgradevoli con alimenti solidi, e il problema può essere acuito dall'apprensione dei genitori nel provare nuovi alimenti a causa di esperienze passate traumatiche. Consigliare i genitori circa le strategie per aumentare le capacità alimentari è decisivo in questi bambini.

trovato conferma di questo fattore (31). La FPIES si può presentare anche con le proteine contenute in alimenti solidi ed è stata riportata più comunemente con l'uso di cereali (riso, l'avena, l'orzo) ma anche con il pollo, il tacchino, il bianco d'uovo, i piselli verdi, le arachidi, le patate dolci, la patata bianca, le proteine della frutta, il pesce, i molluschi, e altri alimenti (32). Inoltre i bambini con FPIES possono non acquisire la tolleranza nella prima infanzia e l'eliminazione effettuata fino a 2 anni di vita o più a lungo può prolungare la durata dell'eliminazione richiesta, aumentando quindi il rischio nutrizionale (31). Dovrebbe anche essere rilevato che approssimativamente il 25-65% dei pazienti con FPIES può sviluppare dermatite atopica che può aggravare l'impatto nutrizionale (33, 34).

La FPIES differisce dalla proctocolite e dalle allergie IgE mediate perché il lattante allattato al seno può tipicamente continuare ad essere nutrito senza eliminazione dell'allergene dalla dieta materna. Solo rari casi di FPIES in lattanti allattati esclusivamente al seno sono stati descritti in letteratura (32, 35, 36). Nonostante il latte materno sia l'alimento ideale per i lattanti il solo latte materno potrebbe non fornire il nutrimento adeguato. Energia e micronutrienti (tra cui i più rilevanti ferro, zinco e vitamina D) sono forniti in modo insufficiente dopo i sei mesi di età (37). Per quei lattanti con FPIES dovuta al latte o alla soia, la dieta può essere migliorata con l'aggiunta di alimenti complementari all'età di 6 mesi di età, come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dall'American Academy of Pediatrics (AAP), dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), e da altri. Questi lattanti, tuttavia, hanno maggiori possibilità di sviluppare la FPIES verso alimenti solidi, più comunemente verso riso e altri cereali (38). Pertanto, si raccomanda spesso di introdurre frutti e verdure gialle prima dei cereali, e questi frutti e verdure possono non fornire il ferro e lo zinco necessari in questo gruppo di età (32). Se formule di supplementazione e di sostituzione non sono presenti nella dieta, la supplementazione di micronutrienti può essere richiesta fino a quando la dieta non sia maggiormente diversificata. L'American Academy of Pediatrics (AAP) raccomanda la supplementazione di ferro (1 mg di ferro/kg di peso corporeo) dopo i 4 mesi di età per lattanti che continuano ad essere allattati al seno in modo esclusivo o per bambini allattati al seno che sono stati svezzati ma che non hanno una adeguata fonte complementare di ferro nella dieta (39). Anche la supplementazione di vitamina D è raccomandata, anche se le raccomandazioni possono variare in base alle specifiche linee guida del singolo paese. L'AAP raccomanda la supplementazione di 400 IU di vitamina D a comincia-

re da poco dopo la nascita. Le linee guida NICE raccomandano la supplementazione di vitamina D nella prima infanzia sin dall'età di sei mesi di vita o prima ancora in caso vi sia carenza materna di vitamina D. Il latte materno fornisce zinco a sufficienza (2 mg/die) per i primi 4-6 mesi di vita, ma per i lattanti di 7-12 mesi, che hanno bisogno di 3 mg/die, il solo latte materno è insufficiente (40). I bambini di 7-12 mesi di età dovrebbero consumare alimenti adatti alla loro età oppure ricevere formule contenenti zinco o supplementazioni di zinco, che hanno migliorato il tasso di crescita in alcuni bambini che mostrano un blocco nella crescita da lieve a moderato e che hanno una deficienza di zinco (40). Buone fonti di zinco nella dieta sono anche quelle più comunemente allergeniche, come i chicchi interi e i cereali arricchiti, il latte, le uova, le carni, il pesce, il pollame, i legumi, le noci, le ostriche e i crostacei. Lo zinco è un nutriente che non ha specifiche linee guida per la supplementazione durante l'infanzia, e anche se la dieta è stata valutata e vi sono scarsi mezzi per incontrare lo zinco nella dieta, può essere aggiunta una supplementazione. La dose giornaliera raccomandata (RDA) per lo zinco nella prima infanzia è 2 mg/die da 0 a 6 mesi e 3 mg/die da 7 a 12 mesi.

Esofagite eosinofila

I bambini con esofagite eosinofila possono presentare numerosi fattori di rischio nutrizionale come emesi cronica, dolori addominali, scarso appetito, rifiuto del cibo o altri comportamenti sbagliati verso il cibo. Un sottoinsieme di bambini con esofagite eosinofila presenta allergie alimentari (41, 42). L'unico modo di determinare se e quali alimenti sono implicati in questa patologia è quello di documentare la risoluzione dell'esofagite eosinofila con la specifica rimozione di alimenti, seguita dal ricomparire della malattia quando l'alimento specifico viene reintrodotta nella dieta (43). Stando così le cose, la gestione dietetica dell'esofagite eosinofila richiede una dieta di eliminazione per determinare gli alimenti che la scatenano. L'intervento iniziale nella dieta spesso comprende l'eliminazione di molteplici potenziali allergeni, mettendo il bambino ancora più a rischio se la dieta non è attentamente pianificata in considerazione dei fabbisogni nutrizionali. I bambini con EE richiedono una attenta valutazione nutrizionale per assicurare che i bisogni nutrizionali possano essere soddisfatti, oltre a un regolare follow-up dal momento che gli alimenti possono essere rimossi o aggiunti nella dieta in base alla risposta del bambino all'intervento dietetico iniziale. In alcuni casi, una formula di supplementazione ipoallergenica con alimenti semi-solidi (Neocate® Spoon,

disponibile nel Regno Unito, in Olanda, Italia, Grecia, Irlanda, Svezia, Finlandia, Norvegia, Stati Uniti, Australia, e Nuova Zelanda; Neocate® Nutra, negli Stati Uniti), e/o una supplementazione di micronutrienti può venir suggerita in base alla valutazione del fabbisogno nutrizionale. I lattanti e i bambini piccoli inizialmente possono rifiutare queste formule e questi supplementi a causa del loro sapore. Una soluzione può essere mescolare una piccola parte della formula ipoallergenica con il latte materno e servirlo in una tazza o bottiglia, e aumentare molto gradualmente la quantità di formula ipoallergenica aggiunta al latte materno. Molti genitori si preoccupano dell'olio di mais e dello sciroppo di mais presenti in diverse formule, ma questi ingredienti a base di mais non contengono proteine significative del mais e sono tipicamente tollerati dai soggetti con allergia a questo alimento (44).

Dermatite atopica

Circa il 35% dei bambini con dermatite atopica moderata-persistente e sensibilizzazione ad alimenti avranno sintomi di allergia alimentare nel corso di un test di provocazione orale (45). È stato dimostrato che l'eliminazione degli allergeni produce un miglioramento dei sintomi della dermatite atopica ma essa dovrebbe essere associata ad una buona terapia farmacologica della cute quando necessaria (46). Tuttavia la dermatite atopica origina da altre cause non collegate alle allergie alimentari e una cura appropriata della cute è imperativa. I pazienti che rispondono bene al trattamento dermatologico attraverso una minima terapia topica anti-infiammatoria è improbabile che traggano beneficio dall'intervento nutrizionale quando non vi è alcuna storia di reazioni allergiche mediate da alimenti. Nei bambini con dermatite atopica da moderata a severa non controllata da una terapia topica della cute si può prendere in considerazione una diagnosi di allergia alimentare. Le linee guida NIAID suggeriscono la eliminazione di allergeni sospetti come strategia utile per aiutare a identificare elementi che possono scatenare la dermatite atopica (1). Nel tentativo di migliorare i sintomi cutanei tuttavia i genitori possono eliminare diversi alimenti senza un supporto del medico ma i bambini possono trovarsi così in un rischio nutrizionale. Le diete di eliminazione dovrebbero essere sempre iniziate in seguito a indicazioni del medico curante e con caratteristiche dietetiche (47). Il trial di una dieta di eliminazione dovrebbe essere seguito dalla reintroduzione dell'alimento (food challenge), effettuata sotto supervisione medica, per provare l'allergenicità dell'alimento. In seguito all'eliminazione dell'alimento (di solito come minimo per un

periodo di 2 settimane), in bambini con dermatite atopica al momento della reintroduzione dell'alimento sospetto possono comparire manifestazioni di allergia immediata quali orticaria, emesi, o anafilassi (48). Le linee guida NIAID non raccomandano l'eliminazione di alimenti senza allergenicità provata per controllare i sintomi di dermatite atopica (1).

Necessità alimentari e di sviluppo

Oltre ai bisogni nutrizionali i lattanti con allergie alimentari hanno le stesse necessità alimentari dei loro stessi coetanei non allergici. Un bambino sano nasce con l'abilità di coordinare la suzione, il respiro e la deglutizione e quindi può nutrirsi al seno o al biberon senza che ciò gli sia insegnato. Tutte le altre abilità alimentari vengono apprese e quindi ai lattanti bisogna offrire alimenti della consistenza appropriata perché facciano proprie queste competenze. Sembrano esserci dei periodi "ottimali" nello sviluppo infantile in cui si apprendono più facilmente la masticazione e l'accettazione dei sapori. Ad esempio, se gli alimenti con maggiore granulometria vengono introdotti dopo i 10 mesi di età è più probabile che il bambino successivamente rifiuti i cibi solidi; quindi è bene che le opportunità di alimentazione siano offerte nel momento più appropriato dal punto di vista dello sviluppo (49). Se necessario, può essere proposto un alimento commerciale ipoallergenico semi-solido. Nutrire il bambino con alimenti della consistenza appropriata può essere più impegnativo nel caso di un bambino con allergie alimentari e le famiglie potrebbero aver bisogno di assistenza più specifica in relazione a quali alimenti introdurre. A un bambino con allergia al latte e alla soia si possono presentare una varietà di sapori e di consistenze differenti attraverso i cereali, i frutti, le verdure e le carni in un modo adatto alla sua età. Anche ad un bambino con una dieta molto limitata possono essere proposti cibi con diverse consistenze usando un po' di creatività e utilizzando ingredienti sicuri. Ad esempio, una dieta di sole patate dolci può dare esperienza di consistenze diverse. Le patate dolci possono essere mescolate con il latte materno (o con una sicura formula di sostituzione) per ottenere un purée più o meno denso, oppure possono essere passate in modo tale che rimangano dei grumi, oppure possono essere bollite e tagliate a pezzi in modo che si possano mangiare con le mani. Possono anche essere fritte in un olio molto purificato per proporre ai bambini più grandi una consistenza croccante. Gli oli altamente purificati non contengono proteine allergeniche e quindi sono tipicamente una opzione sicura per i bambini con allergie alimentari (44).

Summary

Anche se la necessità di un intervento nutrizionale e dietetico è comune nella gestione delle allergie alimentari, il tipo di patologia correlata ad allergia alimentare e l'allergene alimentare identificato influenzeranno l'approccio all'intervento dietetico. Una valutazione nutrizionale complessiva insieme a un intervento appropriato è necessaria in tutti i bambini con allergie alimentari per ottimizzare la crescita e soddisfare i loro fabbisogni nutrizionali. Tuttavia, la dieta di eliminazione nelle allergie alimentari può anche avere conseguenze indesiderate. Frequentemente una dieta di eliminazione è assolutamente necessaria per prevenire reazioni allergiche ad alimenti che potrebbero anche minacciare la vita. L'eliminazione di allergeni può anche migliorare i sintomi cronici come la

dermatite atopica quando è provato che un determinato alimento scateni i sintomi. Tuttavia, eliminare un alimento con provata sensibilità per trattare sintomi cronici può aumentare il rischio di una reazione acuta nel caso di reintroduzione o di ingestione accidentale dopo un lungo periodo di eliminazione; ciò non è privo di rischi. Inoltre quando l'allergia ad un alimento specifico non è stata dimostrata non è raccomandato eliminare alimenti nel tentativo di controllare sintomi cronici come la dermatite atopica e l'esofagite eosinofila. In definitiva eliminando gli allergeni dalla dieta si vogliono prevenire reazioni allergiche alimentari acute e croniche in un contesto che sia il meno restrittivo e il più sicuro possibile per fornire al bambino una dieta bilanciata che ne promuova la salute, la crescita e lo sviluppo.

Bibliografia

- NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Dec; 126(6 Suppl): S1–58.
- Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22 (2): 155–60.
- Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (Suppl 21): 1–125.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk/guidance/CG116 Last accessed December, 2012.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar; 127(3): 558–73; quiz 574–5.
- Gendel SM. Comparison of international food allergen labeling regulations. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 63 (2): 279–85.
- National guidelines on management and labelling of allergens. <http://www.foodallergens.info/Manufac/Guidelines.html> Last accessed December, 2012.
- Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, Niemann LM, Lambrecht DM, Sicherer SH. Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 384–5.
- Pieretti MM, Chung D, Pacenza R, Slotkin T, Sicherer SH. Audit of manufactured products: use of allergen advisory labels and identification of labeling ambiguities. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (2): 337–41.
- Zurzolo GA, Mathai ML, Koplin JJ, Allen KJ. Hidden allergens in foods and implications for labelling and clinical care of food allergic patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12 (4): 292–6.
- Turner PJ, Kemp AS, Campbell DE. Advisory food labels: consumers with allergies need more than “traces” of information. *BMJ* 2011; 13: 343.
- Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (1): 125–31.
- Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (5): 977–83.
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Aug; 122(2): 342–7, 347.e1–2.
- Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (6): 1682–4.
- Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (3): 234–7.
- Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (1): 43–52.
- Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (2): 473–80.

- Wanich N, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (4): 789–94.
- Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (1): 31–2.
- Henriksen C, Eggesbo M, Halvorsen R, Botten G. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000; 89 (3): 272–8.
- Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002; 102 (11): 1648–51.
- Flammarion S, Santos C, Guimber D, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22 (2): 161–5.
- Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosompi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132 (6): 1004–9.
- Skiprak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (5): 1172–7.
- Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (3): 683–6.
- Survey of total and inorganic arsenic in rice drinks. Food Survey Information Sheet 02/ 09. <http://www.food.gov.uk/science/research/surveillance/fsisbranch2009/survey0209/>. Last accessed December, 2012.
- Institutes of Medicine (IOM) (2002/2005) Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *DRI Dietary reference intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC: The National Academies Press.
- FAO-WHO (2010) *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition*. Rome: FAO Food and nutrition paper # 91. Report of an expert consultation. Geneva, November 10–14, 2008.
- Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (4): 360–7.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar; 127(3): 647–53. e1–3.
- Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011 Aug; 107(2): 95–101; quiz 101, 162.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009; 123 (3): e459–64.
- Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (4): 371–7.
- Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3): 679–80.
- Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast fed infant-an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (3): 873. -author reply 873.
- Escott-Stump S. Childhood and Adolescence. In: *Nutrition and Diagnosis Related Care*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins 2012, pp. 19–33.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 1: 829–35.
- Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010N; 126 (5): 1040–50.
- Imdad A, Bhutta ZA. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health* 2011 Apr 13; 11 Suppl 3:S22.
- Mukkada VA, Haas A, Maune NC, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010; 126 (3): e672–7.
- Feuling MB, Noel RJ. Medical and nutrition management of eosinophilic esophagitis in children. *Nutr Clin Pract* 2010; 25 (2): 166–74.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Apr 6; xx: xx–xx.
- Crevel RWR, Kerkhoff MAT, KonigM-MG. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food Chem Toxicol* 2000; 38 (4): 385–93.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101(3): E8.
- Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31 (5): 392–7.
- Keller MD, Shuker M, Heimall J, Cianferoni A. Severe malnutrition resulting from use of rice milk in food elimination diets for atopic dermatitis. *Isr Med Assoc J* 2012; 14 (1): 40–2.
- Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AIDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61 (3): 370–4.
- Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14 (2): 105–17.

Pietre miliari

a cura della Redazione



Parole chiave: **allergia, immunità, ipersensibilità, significato e storia**

Abstract

La storia dell'Allergia inizia nel '900, con Clemens von Pirquet. Andare a ritroso nel tempo ci ricorda la strada percorsa, le scoperte e le intuizioni che ci hanno permesso di arrivare alle conoscenze attuali.

In un'epoca in cui la gran parte delle conoscenze scientifiche cambia in pochi anni, ogni tanto è bene voltarsi indietro e osservare quali siano stati gli snodi che ci hanno portato alla attuale conoscenza scientifica. Spesso queste acquisizioni sono state rivoluzionarie per l'epoca in cui sono state espresse, ma nel magma del cambiamento resistono ed acquistano nuovo valore. Riandarvi significa non solo esprimere gratitudine per chi ha cambiato la vita di molti bambini con le cure che le sue scoperte hanno generato, ma anche afferrare le logiche profonde di pensiero che mantengono un valore epistemologico perenne.

La nascita dell'allergia: Clemens Von Pirquet

Siamo agli albori del '900; benché il vaccino jennერიano abbia ormai compiuto un secolo di vita, ed i batteri causa delle più importanti malattie infettive siano conosciuti da qualche decade, la comunità scientifica ha solo una pallida idea dei meccanismi che presiedono alla immunità. Gli anticorpi non sono ancora stati scoperti, ma già si usano gli antisieri per combattere le malattie infettive. La funzione dei linfociti è

al di là dell'immaginabile. Il sistema immune è considerato buono per definizione: la comunità scientifica ha appena appreso che una persona o un animale può essere immune, cioè resistente ad una specifica infezione; e l'immunità è un fenomeno positivo, sul quale si appuntano le speranze di debellare con le vaccinazioni malattie secolari. In questa temperie compare l'articolo in cui Clemens von Pirquet conia il termine "allergy"¹. Il medico viennese stava cercando di conciliare due fenomeni apparentemente contraddittori osservati dopo esposizione ad agenti esterni, quali l'antisiero vaccino e quello equino. Lavorando con Bela Schick nelle corsie dei bambini ricoverati con scarlattina al Paediatric Department di Vienna, aveva notato che alcuni pazienti che ricevevano l'antisiero sviluppavano uno spettro di sintomi sistemici e locali, specialmente febbre, rash cutaneo, artropatia e gonfiore dei linfonodi, che Schick e von Pirquet battezzarono "malattia da siero" ("serum sickness")^{2,3}. Risultavano, nelle cartelle di pazienti precedenti ricoverati nel medesimo Ospedale, sintomi simili in caso di somministrazione di antisiero per difterite e tetano. Pertanto la sieroterapia sembrava aver prodotto non solo immunità (protezione) ma anche ipersensibilità (o

“supersensibilità”, come si preferiva chiamarla). Von Pirquet comprese che in entrambe le situazioni il siero, un agente esterno, aveva indotto nell’organismo qualche forma di “reattività modificata o alterata” per la quale propose il termine allergy – da *αλλός* (“altro”) e *ἔργον* (“lavoro”).

“La persona vaccinata risponde alla linfa del vaccino, il sifilitico al virus della sifilide, il paziente tubercoloso alla tubercolina, la persona iniettata con siero a questo siero diversamente dalla persona che precedentemente non è stata in contatto con tali agenti. Non è insensibile a questo. Di lui possiamo solo dire che la sua capacità di reagire ha subito un cambiamento.”

Von Pirquet suggerì anche che l’agente che, dopo una o più applicazioni, induceva questa reattività modificata, dovesse essere designato con la parola “allergene”. Aveva brillantemente gettato le basi della moderna scienza dell’immunologia attraverso la considerazione che una sostanza estranea “sensibilizza” l’organismo in modo che questo produca una risposta diversa alla seconda e successive somministrazioni.

Col passare del tempo il significato della parola “allergia” si è alterato e ora il termine è usato in modo scorretto e con un significato limitato, che è quello di descrivere meccanismi di ipersensibilità che operano transitoriamente o persistentemente, in un gruppo limitato di condizioni, in particolare nelle malattie allergiche IgE-mediate. Questo significato ristretto non è quello inteso originariamente da von Pirquet e in realtà, semplicemente sostituendo allergia con ipersensibilità, non coglie il senso da lui dato ⁴. Quindi perché il termine allergia è stato usato in modo improprio, e sono gli “allergologi” coloro che ne sono colpevoli? In quel 1906 il concetto di proteina estranea causa di reazioni avverse era ben conosciuto; nonostante Portier e Richet (1902) avessero sistematicamente studiato e chiamato tale fenomeno “anafilassi” (l’opposto di profilassi) ⁵, in precedenza altri avevano descritto reazioni violente o fatali in varie specie, tra cui i cani, in seguito a iniezioni ripetute di proteine estranee. Il problema di far conciliare l’effetto protettivo dell’antitossina con le reazioni avverse associate alla somministrazione di agenti estranei si palesò nella sua complessità nel 1903 con tre importanti scoperte. In primo luogo, Maurice Arthus trovò che iniezioni ripetute di siero equino nei conigli producevano reazioni di ipersensibilità antigenicamente specifiche. In tal modo sfidava l’opinione corrente che queste reazioni a proteine estranee fossero essenzialmente tossiche ⁶. Successivamente von Pirquet e Bela Schick osserva-

rono che un bambino, alla somministrazione di una seconda iniezione di antitossina, presentava sintomi clinici il giorno stesso, mentre alla prima iniezione, ricevuta qualche tempo prima, i suoi sintomi clinici erano comparsi solo dopo il decimo giorno ². Di conseguenza ipotizzarono che “... Il tempo di incubazione è il tempo necessario per la formazione di questi anticorpi”. Queste due osservazioni, insieme alla terza – la scoperta di Hamburger e Moro che l’anticorpo precipita nel sangue durante la malattia da siero ⁷ – portò von Pirquet a ipotizzare che il fattore che dava luogo alla malattia producesse sintomi solo quando modificato dall’anticorpo. Quindi, nonostante non sia affermato esplicitamente nella sua prima definizione, in un lavoro successivo von Pirquet chiarì che riteneva che il termine “allergia” andasse applicato solo a reazioni immunologiche ⁸.

Dobbiamo giungere al 1926 per vedere Coca consigliare l’abbandono del termine allergy sulla base dei suoi diversi e conflittuali significati. Più confusamente, non considerò l’“anafilassi” come parte dell’allergia perché era un fenomeno in cui la reazione antigene-anticorpo era fissata. Invece classificò sotto allergia tutte quelle condizioni in cui lui riteneva che non fosse stato dimostrato un meccanismo anticorpale, per esempio nelle “idiosincrasie” da farmaco, nella malattia da siero nell’uomo e nella febbre da fieno. In realtà la visione per cui “allergia” erano tutte le forme di ipersensibilità tranne l’anafilassi sarebbe rimasta fino agli anni ‘40. A quell’epoca era già ben circoscritta e affermata una sottospecialità medica praticata da clinici che diagnosticavano e trattavano febbre da fieno, asma, malattia da siero, reazioni a farmaci, ecc. e che includeva il trattamento con iniezioni per la desensibilizzazione.

Negli anni ‘60 Robin Coombs e Philip Gell cercarono di restituire al termine allergia il suo significato originario ⁹. Essi notarono che ipersensibilità è un termine generale per descrivere una reazione clinica avversa a un antigene (o allergene). Un tale antigene potrebbe essere di derivazione batterica, come in una classica reazione di ipersensibilità di tipo ritardato alla tubercolina, o derivato da un allergene, come una ipersensibilità IgE-mediata da polline. Essi supposero che limitare il termine allergy alla descrizione di qualsiasi risposta esagerata del sistema immunitario a sostanze esterne (antigeniche o allergeniche) era illogico dal momento che, per definizione, il ruolo del sistema immunitario è quello di produrre immunità. A titolo

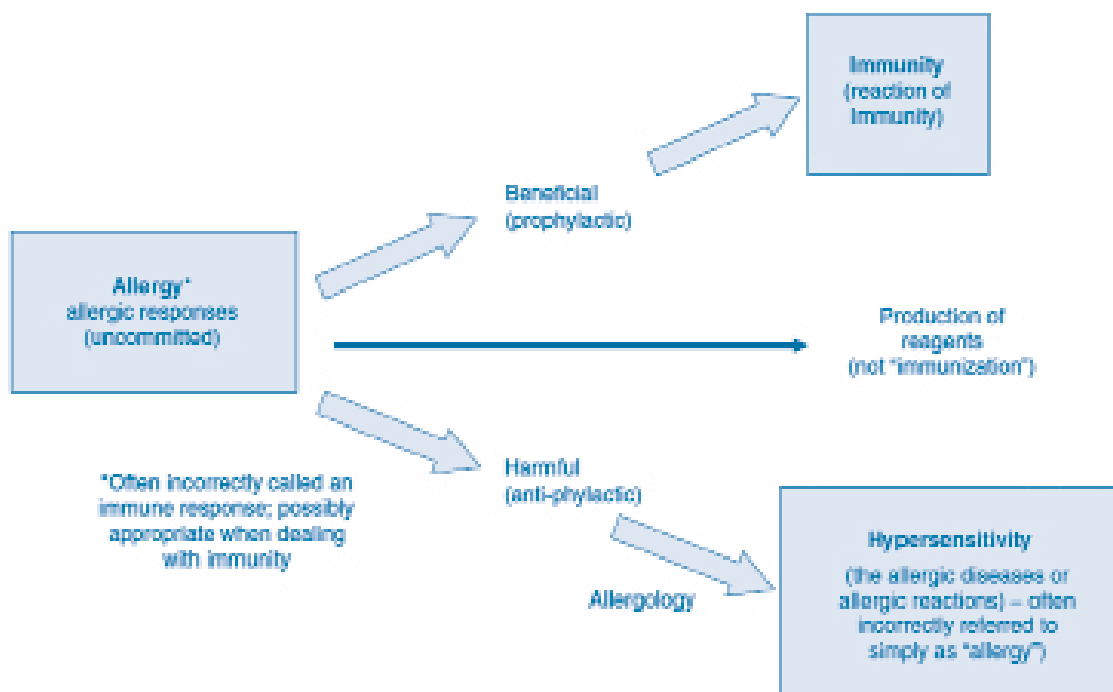


Fig. 1. Il significato originale della parola “allergia” come immaginato da Von Pirquet, reinterpretato alla luce delle attuali conoscenze ⁴.

di esempio segnarono che un effetto dannoso nei confronti degli auto-antigeni dovesse essere in modo più pertinente chiamato “auto-allergico” piuttosto che “auto-immune”. Come suggerito in seguito ¹⁰, buona parte di questa difficoltà viene rimossa se invece che ad “allergia” ci riferiamo a “malattie allergiche” e confiniamo la parola allergia (come von Pirquet intendeva originariamente) a una risposta biologica non specifica. Nell’individuo questa risposta non specifica può portare sia a immunità (che produce benefici) che a malattia allergica (che è dannosa). Pertanto, la risposta allergica - nella produzione di anticorpi e di linfociti di reazione specifica (sensibilizzata o allergizzata) – fornisce un armamentario immunologico comune sia alle reazioni di immunità che a quelle di ipersensibilità (malattie allergiche). Probabilmente c’è poco da guadagnare dal tentativo di riportare la parola di von Pirquet al suo primo significato (Fig. 1) ⁴. Le parole perdono o cambiano il loro significato in base alle usanze.

Noi diciamo che una cellula T è “sensibilizzata” ma sarebbe più corretto (nel senso di von Pirquet) chiamarla un linfocita “allergizzato”; tuttavia questo provocherebbe solo ulteriore confusione e quindi una tale imprecisione d’uso è da accettare. La nomenclatura

oggi in uso utilizza il termine in tutt’altro modo ¹¹. Ciò che conta è apprezzare che von Pirquet introdusse non una parola ma un ruolo biologico fondamentale che, presumibilmente, ha annunciato il moderno approccio all’immunologia.

L’eczema atopico è un’allergia alimentare: Hugh Sampson

Da von Pirquet sono passati decenni di tempo, ma secoli di conoscenze. Dopo 5 anni dal suo lavoro, è comparsa l’immunoterapia specifica ¹²; l’allergia ora si cura, si ‘vaccina’, e comincia ad aumentare di frequenza. In questo periodo la collocazione della dermatite atopica tra le malattie allergiche ha subito varie peripezie. Negli anni ‘30 è stata considerata una malattia da deficit di lipidi, poi una malattia ambientale, sempre una malattia dermatologica. Ed ecco comparire uno studio che lega inequivocabilmente la dermatite atopica all’allergia alimentare ¹³. In questo lavoro, 26 bambini con dermatite atopica e concentrazioni assai elevate di IgE totali vennero valutati per l’evidenza clinica di ipersensibilità ad ali-

menti mediante test da carico con alimenti in doppio cieco controllato contro placebo. La selezione degli alimenti per lo scatenamento fu basata sulla positività del prick test (pomfo > 3 mm) o su una anamnesi convincente. In 24/26 pazienti fu riscontrato almeno un test cutaneo positivo a un antigene alimentare. In questi bambini vennero realizzati in totale 111 tests da carico in doppio cieco, eseguiti dopo eliminazione degli alimenti sospettati di allergia dalla dieta da 10-14 giorni. 23 challenge risultarono positivi in 15 bambini, 21 dei quali con sintomi cutanei, innanzitutto prurito e rash eritematoso maculare e/o maculopapulare sul 5% (o più) della superficie del corpo. In tutto 14 bambini (54%) mostrarono sintomi cutanei dopo il challenge per alimenti. Tutti i sintomi si presentarono tra i 10 minuti e le 2 ore di distanza dal challenge. In alcuni bambini si ebbero sintomi nasali, wheezing moderato e sintomi gastrointestinali. In 104 scatenamenti con placebo il risultato fu negativo. Questo studio concludeva che, almeno in alcuni bambini con dermatite atopica, l'ipersensibilità immediata ad alimenti può provocare prurito cutaneo ed eritema, con conseguente grattamento e quindi comparsa di lesioni eczematose.

Io considero questo lavoro una pietra miliare. Negli anni '80 il ruolo patogenetico dell'allergia alimentare nell'eczema atopico era tutt'altro che pacifico. I fenotipi delle malattie allergiche erano sconosciuti, la scoperta del polimorfismo del gene della filaggrina sarebbe avvenuta dopo un quarto di secolo, e anche il concetto che una sequenza sistematica di eventi ad incastro costituiva il nucleo della malattia allergica (la "marcia atopica") era in attesa di conferma epidemiologica. La confusione su questo era dettata dalla mancanza di una nomenclatura e di precise procedure diagnostiche comuni. Tuttavia era appena apparso il lavoro di Bock sull'utilizzo di un test da carico in doppio cieco come test di riferimento per discriminare la validità del test cutanei per alimenti ¹⁴. L'eczema atopico emerge dallo studio come una malattia allergica, spesso determinata dagli alimenti. Da allora, la discussione tra dermatologi e allergologi sulla natura della malattia non è finita; abbiamo imparato che spesso la dermatite anticipa la progressione della malattia atopica, e che l'allergia alimentare a 12 mesi è un precursore di sensibilizzazione ad allergeni inalanti. Non possiamo naturalmente dire che l'allergia alimentare possa spiegare lo spettro clinico e il decorso della dermatite atopica. A dimostrazione di ciò, almeno 47

diversi tipi di intervento contro la dermatite atopica sono stati esaminati nel 2000 ¹⁵, ma tra questi le diete hanno acquisito il loro posto ¹⁶. Così, la dermatite atopica è una malattia non necessariamente da allergia alimentare, ma spesso con allergie alimentari, la cui gestione si può giovare di strumenti allergologici.

L'immunoterapia sublinguale funziona: Walter Canonica

Quante discussioni sulle "vie alternative" per la immunoterapia specifica tra gli anni '80 e '90! Non riuscivamo ad accettare che una via così semplice come quella sublinguale potesse permettere l'assorbimento di quantità significative di antigeni, tali da modificare l'intero sistema immune. Non giovavano a capirlo gli evidenti fallimenti della immunoterapia orale, fiorita e sfiorita in una breve stagione a causa degli spropositati costi e dei pesanti effetti collaterali; e così lo sviluppo delle vie di somministrazione "alternative", come vennero allora definite, fu accompagnato dallo scetticismo sui loro meccanismi di funzionamento. Quando i trial clinici di efficacia e sicurezza maturarono un consenso attorno alla via sublinguale, soprattutto nel bambino ¹⁷, la curiosità circa la farmacocinetica degli allergeni somministrati attraverso queste vie aumentò. In questo clima comparve lo studio del gruppo genovese di Canonica sulla cinetica dell'allergene maggiore Parietaria judaica (Par j 1) radiomarcato purificato dopo somministrazione sublinguale, orale e intranasale a individui in salute ¹⁸. Gli autori somministrarono tracciante (Par j 1 radiomarcato con iodio 123) a volontari non allergici, e registrarono immagini scintigrafiche in diversi momenti. Vennero raccolti campioni di sangue a intervalli seriali per valutare l'assorbimento e la distribuzione della radioattività nel plasma e per identificare specie radioattive in circolo attraverso una cromatografia con gel di esclusione molecolare. Si documentò che usando la via sublinguale compariva radioattività in circolo tra 1,5 e 3 ore di distanza dalla somministrazione, con residua radioattività evidenziabile nella mucosa orale fino a 18-20 ore dopo la somministrazione. Con la via di somministrazione orale, i risultati erano simili a quelli osservati dopo l'ingestione dell'allergene somministrato per via sublinguale ma senza alcuna persistenza del tracciante nel cavo orale. Usando la via intranasale, il modello di radioattività del plasma mimava quello delle vie di somministrazione sublinguale e orale, con

assorbimento dell'attività dall'allergene radiomarcato nel tratto intestinale dopo il trasporto alla faringe attraverso la clearance mucociliare. Una frazione rilevante del tracciante rimaneva sulla mucosa nasale fino a 48 ore dopo la somministrazione. Lo studio documentò che l'allergene somministrato per via sublinguale e nasale veniva effettivamente assorbito, togliendo ogni dubbio sulla sua capacità di raggiungere con efficacia gli organi linfatici. Da quel momento, tra le tante critiche esercitate verso la immunoterapia sublinguale, tacquero quelle legate alla effettiva modalità di presentazione dell'antigene.

Bibliografia

- ¹ von Pirquet C. *Allergie*. Munchen Med Wehnschr 1906;53:1457.
- ² von Pirquet C, Schick B. *Die Serum Krankheit. Serum Sickness (English translation, 1951)*. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 1905.
- ³ Wagner R. *Clemens von Pirquet. His life and work*. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins Press 1968.
- ⁴ Kay AB. 100 years of 'Allergy': can von Pirquet's word be rescued? Clin Exp Allergy 2006;36:555-9.
- ⁵ Portier P, Richet C. *Action anaphylactique des quelques venims*. CR Soc Biol 1902;54:170-2.
- ⁶ Arthus M. *Injections répétées de serum de cheval chez le lapin*. Compt Rendu Soc de Biol 1903;50:20.
- ⁷ Hamburger F, Moro E. *Ueber die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlich Blutes nach den Seruminjektion*. Wiener klinische Wochenschrift 1903;16:445-7.
- ⁸ von Pirquet C. *Allergy*. Arch Int Med 1911;7:259-88, and 382-8.
- ⁹ Coombs RRA, Gell PGH. *The classification of allergic reactions responsible for allergic reactions underlying diseases*. In: Gell PGH, Coombs RRA, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963, pp. 217-37.
- ¹⁰ Kay AB. *Concepts of allergy and hypersensitivity*. In: Kay AB, ed. *Allergy and Allergic Diseases*. Oxford: Blackwell Science 1997, vol. 1, chapter 2, pp. 23-35.
- ¹¹ Johansson SG, Bieber T, Dahl R. *Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:832-6.
- ¹² Noon L. *Prophylactic inoculation against hayfever*. Lancet 1911;1:1572-3
- ¹³ Sampson HA. *Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 1983;71:473-80.
- ¹⁴ Bock SA, Buckley J, Holst A, et al. *Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children*. Clin Allergy 1977;7:375-83.
- ¹⁵ Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. *Systematic review of treatments for atopic eczema*. Health Technology Assessment 2000;4:1-191.
- ¹⁶ Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, et al. *Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS)*. Allergy 2004;59(Suppl 78):78-85.
- ¹⁷ La Rosa M, Ranno C, Andre C, et al. *Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized Parietaria judaica extract in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:425-32.
- ¹⁸ Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, et al. *Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by non-injectable routes in healthy human beings*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:122-9.

Utilità della citologia congiuntivale nella diagnosi e nel monitoraggio terapeutico della cheratocongiuntivite Vernal

Pietro Fanelli, Laura Spadavecchia, Riccardina Tesse, Giuseppina Leonetti, Domenico De Robertis, Lucio Armenio, Luciano Cavallo, Matteo Gelardi*



Parole chiave: cheratocongiuntivite, citologia, infiammazione

Abstract

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una malattia infiammatoria oculare cronica tipica dell'età pediatrica, ad eziopatogenesi ancora non completamente nota e trattata efficacemente con ciclosporina topica. Nell'epitelio della congiuntiva di pazienti con VKC si osservano infiltrati caratterizzati prevalentemente da mastociti ed eosinofili degranulati e in minor misura sono presenti anche polimorfonucleati, con un ruolo determinante nella patogenesi della malattia. Il numero di questi elementi immunoflogistici e la presenza di segni di sofferenza delle cellule congiuntivali (cariolisi, carioressi, vacuoli) si correla sempre alla gravità della patologia congiuntivale. È stata osservata la concomitante presenza di un'infiammazione nasale in pazienti con VKC, probabilmente legata al passaggio di cellule congiuntivali attraverso il condotto naso-lacrimale o per il contemporaneo coinvolgimento della congiuntiva e del naso. Lo studio citologico dell'epitelio congiuntivale e nasale, metodica di semplice esecuzione e di costo molto contenuto, consente di seguire nel tempo l'andamento della malattia e di monitorare l'efficacia della terapia nella VKC.

Introduzione

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una patologia infiammatoria oculare cronica, generalmente bilaterale, localizzata a livello della congiuntiva tarsale e/o bulbare, tipica dell'età pediatrica. È caratterizzata da un decorso stagionale, con recidive e peggioramenti nel periodo primavera-estate e una cronicità presente nel 23% dei pazienti.

La VKC si riscontra prevalentemente in regioni dal clima caldo e temperato come il bacino del Mediter-

aneo¹; interessa generalmente la popolazione compresa tra i 5 e i 25 anni di età; i maschi sono affetti con maggiore frequenza rispetto alle femmine fino alla pubertà.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della VKC è multifattoriale e ancora in parte sconosciuta. A sostegno di una patogenesi di

Clinica Pediatrica, DIMO, Policlinico Universitario "A. Moro", Bari; * Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Policlinico Universitario "A. Moro", Bari

tipo T helper(h)-2 c'è il riscontro sia nelle lacrime, sia nei campioni biotici congiuntivali, di un aumento dei linfociti Th2, la presenza di IL5 e della proteina cationica degli eosinofili (ECP) ²⁴. Comunque il rapporto con l'atopia e la sensibilizzazione IgE è controverso. In una nostra casistica recentemente pubblicata solo il 50% dei soggetti con VKC presentava IgE specifiche per i comuni allergeni. Pucci et al. hanno documentato un diverso livello di sensibilizzazione IgE specifica nelle forme a localizzazione limbare piuttosto che tarsali ⁵. Altri studi indicano che almeno il 35% dei pazienti affetti da cheratocongiuntivite Vernal non presenta una storia né personale né familiare di condizioni atopiche ⁶. Il meccanismo IgE-mediato non spiegherebbe completamente la severità e il decorso clinico della malattia che sembrerebbero essere condizionate anche da risposte cellulo-mediate. Nel 2006 la Società Internazionale delle Malattie Infiammatorie Oculari ha proposto infatti la suddivisione delle VKC in forme IgE mediate e non-IgE-mediate. Recentemente Leonardi et al. hanno suggerito un ruolo delle cellule dendritiche in questa malattia, proponendo la attivazione diretta di cellule dendritiche dotate di recettori ad alta affinità per le IgE, come meccanismo alternativo capace di innescare la flogosi allergica in pazienti con o senza evidenza di sensibilizzazione IgE-mediata ^{7,8}. Il ruolo della immunità innata nella patogenesi della VKC è stato anche proposto da un altro gruppo di studio italiano che ha documentato un aumento degli infiltrati di cellule Natural Killer nel secreto congiuntivale e una riduzione delle stesse cellule nel sangue nei pazienti con questa malattia rispetto ai soggetti sani ⁹. Altre indagini dimostrerebbero una ridotta attività enzimatica (istaminasi), geneticamente determinata, nei pazienti con VKC ¹⁰. A supporto della base genetica della VKC vi sono due osservazioni. La prima è che esiste una diversa distribuzione etnica della malattia: la prevalenza di VKC nella popolazione svedese, ad esempio, sarebbe infatti 10 volte inferiore rispetto a quella di origine africana; la seconda è che nei campioni di citologia congiuntivale di pazienti con VKC sono più significativamente rappresentate cellule HLA-DR positive rispetto ai soggetti sani ¹¹. Anche fattori ormonali sembrano avere la loro importanza per la predilezione per il sesso maschile, la risoluzione della sintomatologia dopo la pubertà, recettori per estrogeni e progesterone iperespressi nei granulociti eosinofili ¹². Gli esami istopatologici della congiuntiva colpita mostrano un crescente numero di mastociti, eosinofili e linfociti nel subepitelio e nell'epitelio, come anche cel-

lule mononucleari, fibroblasti e neo-secrezione di collagene. Con il progredire della patologia, l'infiltrazione cellulare e la secrezione di collagene formano le caratteristiche papille giganti. Tali risultati hanno portato molti studiosi alla conclusione che la patogenesi della VKC rappresenti una complessa interazione tra l'ipersensibilità IgE-mediata, l'ipersensibilità linfocito-mediata e meccanismi aspecifici ^{13,14}.

Caratteristiche cliniche

Nella VKC si distinguono tre forme cliniche: tarsale, limbare e mista che differiscono per la localizzazione delle manifestazioni e per il diverso coinvolgimento corneale. Nella forma tarsale è patognomica la presenza di papille giganti ad "acciottolato" romano, mentre nella forma limbare sono caratteristici gli infiltrati gelatinosi multipli accompagnati a concrezioni di aspetto calcareo puntiformi all'apice (noduli di Trantas) (Figg. 1 A e B). Le palpebre di questi pazienti sono più spesse e frequentemente hanno le ciglia più lunghe. La sintomatologia soggettiva, particolarmente fastidiosa, è caratterizzata da prurito congiuntivale, fotofobia, senso di corpo estraneo, lacrimazione, secrezione mucosa filante mattutina; spesso i bambini vivono al buio, in casa stanno con la luce accesa nelle stanze adiacenti senza poter svolgere le normali attività dei loro coetanei. Il frequente senso di corpo estraneo è dovuto alla presenza della ipertrofia papillare che costringe i pazienti a sfregarsi le palpebre continuamente con aggravamento della sintomatologia. La comparsa di dolore è legata alla presenza di possibili ulcere corneali. Ulteriori complicazioni sono rappresentate da vizi di refrazione secondari; da cataratta e glaucoma che possono instaurarsi per l'uso incongruo di colliri cortisonici. La causa delle lesioni è da imputarsi alla degranolazione dei granulociti eosinofili attivati, con liberazione della proteina basica maggiore (MBP) e della proteina cationica eosinofila (ECP) ^{15,16}.

Attualmente non sono stati ancora stabiliti precisi criteri diagnostici per la cheratocongiuntivite Vernal; la diagnosi si basa essenzialmente sui segni e sintomi clinici. La terapia si avvale della protezione dal sole, luci intense (attraverso appositi occhiali da sole), irritanti ambientali e dall'utilizzo di colliri antistaminici, stabilizzatori di membrana, cortisonici, ciclosporina e tacrolimus nei soggetti resistenti alla ciclosporina ¹⁷⁻²⁵.

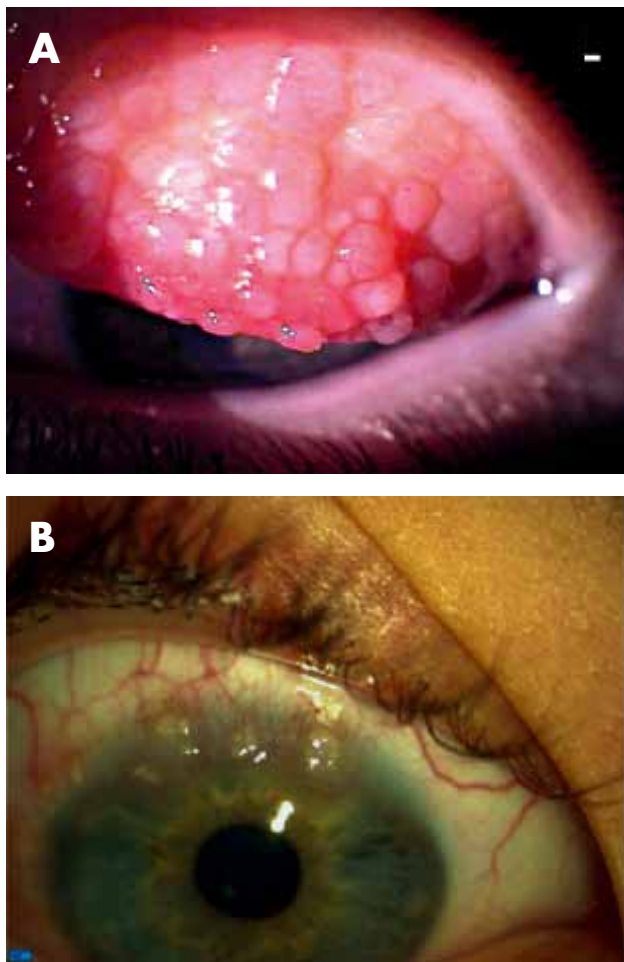


Fig. 1. Forma tarsale (A) caratterizzata dalla presenza di papille giganti ad “acciottolato” e forma limbare di cheratocongiuntivite tipo Vernal (B) con caratteristici infiltrati gelatinosi multipli accompagnati a concrezioni di aspetto calcareo puntiformi all’apice (noduli di Trantas).

Aspetti fisiopatologici

La congiuntiva è una membrana a diretto contatto con l’ambiente esterno ed è spesso coinvolta in una serie di processi infiammatori di carattere acuto o cronico verso agenti microbiologici (batteri, funghi, virus, miceti sotto forma di ife o spore, parassiti), fisici (raggi solari), gas, liquidi, polveri. La congiuntiva può essere sede anche di reazioni allergiche a pollini o alimenti. Anatomicamente è una membrana mucosa trasparente che ricopre la superficie profonda delle palpebre a livello del fornice passa a ricoprire larga parte della porzione anteriore del bulbo oculare (sclera e cornea). Microscopicamente, nella parte ricoprente il bulbo,

l’epitelio è pluristratificato; diventa pavimentoso al margine corneale. A livello del fornice l’epitelio è prismatico composto. L’epitelio si adagia sul derma costituito da uno strato superficiale di connettivo fibrillare con fibre elastiche prevalenti a livello del bulbo e del fornice e uno strato profondo formato da connettivo lasso ove decorrono i vasi capillari e linfatici con i noduli. Questo strato ospita, anche a livello del margine tarsale e del fornice, le ghiandole lacrimali accessorie. L’alterazione del film lacrimale e dell’integrità epiteliale provoca esposizione dei recettori neurosensoriali con conseguente iperreattività congiuntivale per stimoli aspecifici come sole, luci intense, vento, aria calda e umida. L’ipersensibilità a raggi solari ed ultravioletti ha probabilmente un ruolo cruciale nell’immunoflogosi della VKC ²⁶.

Diagnostica citologica della congiuntiva

La citologia congiuntivale è una metodica di grande utilità nella diagnosi delle malattie della congiuntiva. La tecnica citologica prevede il prelievo, la processazione (fissazione e colorazione) e l’osservazione microscopica ²⁷ (Troisi S. Esame citologico nelle congiuntiviti allergiche. Atti Congresso “Le rinocongiuntiviti allergiche: approccio multidisciplinare”, Napoli 8-9/06/2005).

Esistono diverse metodiche per ottenere un campione esfoliativo della superficie oculare per l’esame citologico. Esse prevedono l’uso di spatole, capillari, tamponi di cotone, apposite spazzoline, strisce di cellulosa. La quantità e la tipologia delle cellule ottenute dal prelievo varia con la metodica usata. Noi preferiamo adoperare una piccola curetta in materiale plastico monouso (Rhino-probe®) (Fig. 2). Con questa metodica il prelievo non è traumatico per i piccoli pazienti. L’operatore deve acquisire una buona manualità nella esecuzione del prelievo perché la mucosa congiuntivale non deve sanguinare. La presenza di globuli rossi nel prelievo citologico ne inficia la lettura. Il prelievo viene eseguito in corrispondenza della superficie posteriore della palpebra inferiore. Il contenuto della curetta viene disteso su un vetrino e fissato mediante asciugatura all’aria. La colorazione viene effettuata con la metodica di May Grunwald Giemsa e l’osservazione, con la conta cellulare viene eseguita ad un ingrandimento di 1000x, in immersione. La conta degli elementi cellulari viene realizzata osservando tutto il vetrino, procedendo con



Fig. 2. Curetta in materiale plastico monouso (Rhino-probe®) impiegata per il prelievo di cellule nella citologia congiuntivale.

sistematicità alla ricerca delle cellule epiteliali per valutare la presenza di segni di sofferenza cellulare (vacuoli, cariolisi, carioressi), la presenza di cellule immunoflogistiche (neutrofili, eosinofili, mastociti, linfociti) o di agenti infettivi (batteri, miceti). Grazie alla quantizzazione degli elementi cellulari rilevati nei vari campi microscopici è possibile calcolare la percentuale di ogni singolo citotipo.

Aspetti di microscopia congiuntivale e correlazione clinica

Il quadro citologico normale è costituito da cellule epiteliali congiuntivali che non mostrano alterazioni del citoplasma o del nucleo. Le cellule epiteliali hanno una forma rotondeggiante o colonnare; cellule piatte provengono da parti di congiuntiva che rivestono la superficie anteriore corneale. Non si repertano di regola cellule immunoflogistiche, tranne qualche sporadico neutrofilo e linfocito. I granulociti eosinofili e mastcellule sono quindi di regola assenti sia nell'epitelio che nella tonaca propria della congiuntiva sana, per cui, il reperto di tali cellule è indicativo di un processo patologico. In presenza di flogosi si verifica un notevole incremento delle cellule infiammatorie provenienti per diapedesi dai capillari congiuntivali, con diversa e spesso caratteristica rappresentazione dei vari elementi a seconda delle cause che hanno dato origine al processo patologico. In base all'esame citologico è possibile orientare

Tab. 1. Citologia da scraping congiuntivale.

Tipologia cellulare	Patologia
Neutrofili	Congiuntivite batterica, allergica, irritativa. Congiuntivite da adenovirus gigantomapillare
Linfociti	Congiuntivite da adenovirus, HSV, farmaci, cosmetici
Monociti	Chlamydia, HSV
Eosinofili e Mastcellule	Congiuntivite allergica, VKC
Macrofagi, plasmacellule	Chlamydia
cellule cheratinizzate	Cheratite secca, alterazione film lacrimale (AFL)

la diagnosi verso forme infettive o di altra natura e, quindi, classificare la risposta citologica sulla scorta del reperto microscopico osservato come schematizzato in Tabella 1.

Nella VKC il reperto citologico è caratterizzato da infiltrati di mastociti e eosinofili nell'epitelio della congiuntiva; in misura minore sono presenti polimorfo nucleati ²⁸ (Figg. 3 A e B).

La presenza di eosinofili degranulati così come di ECP e di MBP nelle lacrime, nella congiuntiva ed in corrispondenza delle ulcere corneali nei pazienti affetti da VKC è indicativa del ruolo determinante esercitato da queste cellule nell'eziopatogenesi della malattia.

La presenza di eosinofili più intensamente colorati e più piccoli indica una migrazione recente di tali elementi cellulari nel focolaio flogistico ^{16 29}; eosinofili più grandi e con granuli meno intensamente colorati sono segno di degranulazione. Per tutti gli elementi immunoflogistici il loro numero si correla sempre alla gravità della sintomatologia e della gravità della patologia congiuntivale (Figg. 3 A e B). È possibile evidenziare anche elementi eosinofilo-mastocitari completamente degranulati, con granuli liberi (Fig. 4). La presenza di elementi cellulari descritti si accompagna a segni di sofferenza delle cellule congiuntivali (cariorisi, carioressi, vacuoli) (Figg. 5 A e B).

La nostra esperienza

Da aprile 2004 a giugno 2012 sono stati reclutati 335 bambini e 12 adulti affetti da cheratocongiuntivite Vernal, afferiti da diverse regioni dell'Italia meridionale presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Bari.

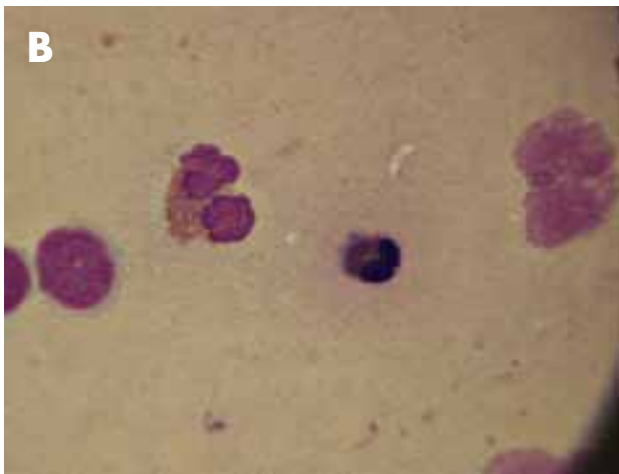
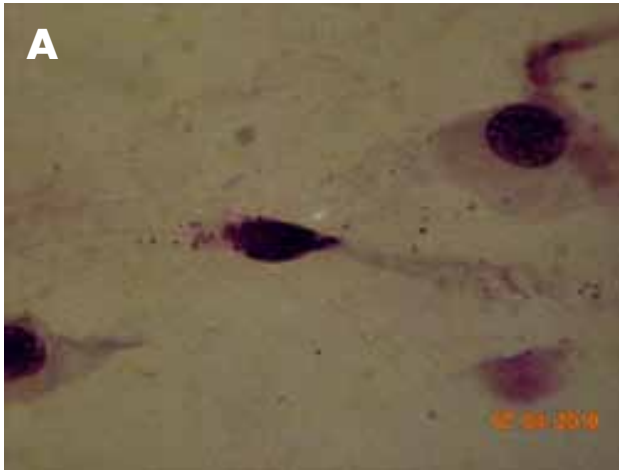


Fig. 3. Striscio di citologia che mostra infiltrati di mastociti e eosinofili (A) e di polimorfonucleati (B) nell'epitelio della congiuntiva.

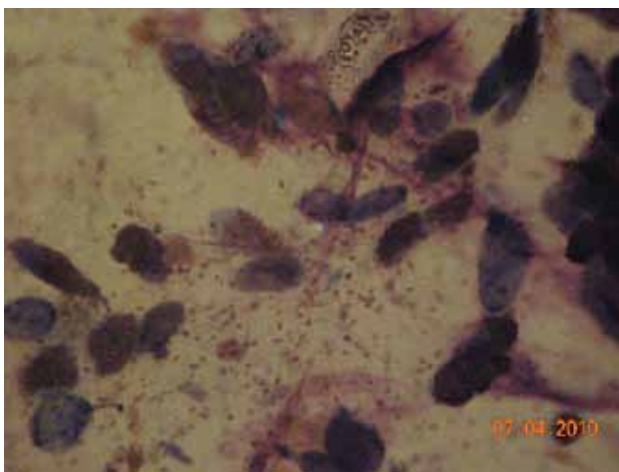


Fig. 4. Striscio di citologia congiuntivale con elementi eosinofilo-mastocitari completamente degranulati.

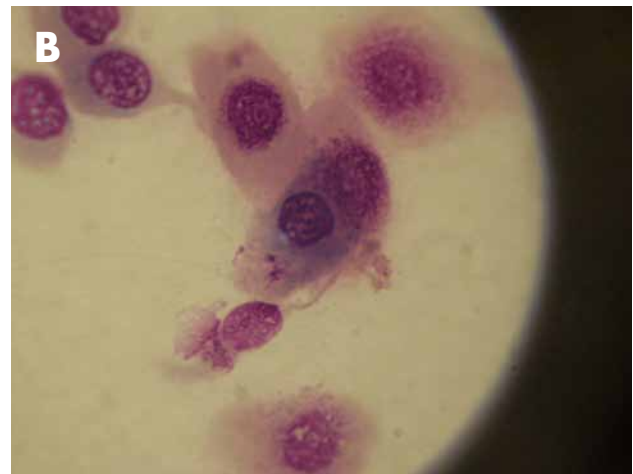
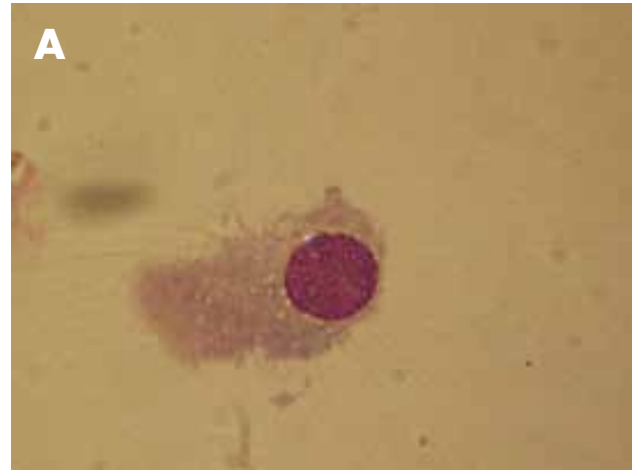


Fig. 5. Cellule congiuntivali in carioliisi, carioressi e vacuolizzazione.

La diagnosi di VKC è stata fatta in base alla valutazione di uno score sintomatologico (SS) e di uno score obiettivo (SO) rilevati dallo specialista oculista.

Tutti i bambini sono stati sottoposti ad un'accurata anamnesi personale e familiare, all'inquadramento allergologico (Prick test per i principali pneumoallergeni), citologia nasale e congiuntivale, determinazione dell'ECP sierica e della conta degli eosinofili totali, dosaggio delle IgE totali sieriche e Rast per i comuni inalanti.

L'esame citologico congiuntivale di una parte dei pazienti esaminati ha rilevato una significativa presenza di eosinofili, pari al 65% dei pazienti con VKC in fase acuta ed assenza degli stessi al termine della terapia in fase di remissione^{23 30}. La media dello SO dei pazienti valutati nella fase di arruolamento è risultata essere maggiore nei soggetti che presentavano una cito-

logia congiuntivale positiva per eosinofili ($4,85 \pm 2,1$ vs. $6,64 \pm 2,1$) ($p = 0,004$).

È stato anche osservato che lo SO all'inizio del trattamento correlava positivamente con il valore di ECP (r Rho Spearman = $0,194$; $p = 0,01$) e con l'eosinofilia totale (r Rho Spearman = $0,25$; $p = 0,003$); mentre non è stata riscontrata correlazione significativa tra livello di eosinofili in circolo e assenza o presenza di eosinofilia congiuntivale [(media $\pm$ DS Eos tot in pazienti con Eos congiuntivale neg vs pos) $328,4 \pm 207,1$ vs. $404,5 \pm 250,5$; $p = 0,3$].

In un nostro recente studio abbiamo osservato il coinvolgimento della mucosa nasale in 38 pazienti con VKC sintomatica e rinite assente attraverso la citologia nasale e congiuntivale per la ricerca di eosinofili e mastociti³⁰. È emersa una significativa correlazione tra la cellularità congiuntivale totale con lo SS ($r = 0,45$; $p = 0,04$) e lo SO ($r = 0,44$; $p = 0,04$), mentre non vi era correlazione tra cellularità nasale e score nasale e tra cellularità nasale e quella congiuntivale ($r = 0,02$; $p = 0,8$).

Questo lavoro rappresenta la prima descrizione di un'inflammatione nasale in pazienti con VKC, verosimilmente non associata dalla sensibilizzazione allergica per mancanza dei sintomi della rinite allergica, e probabilmente legata al passaggio di cellule congiuntivali attraverso il condotto naso-lacrimale o per il coinvolgimento della congiuntiva e del naso³⁰.

Lo studio citologico consente di seguire nel tempo l'andamento della malattia e di verificare l'efficacia della terapia valutando le modifiche qualitative e quantitative. L'efficacia della terapia con ciclosporina collirio all'1% all'esame citologico è dimostrata nella Figura 4 relativa alla situazione prima del trattamento e alla Figura 6 corrispondente alla citologia effettuata dopo tre settimane di intervento topico.

La decisione sulla modulazione della concentrazione del farmaco e/o sulla sospensione della terapia può essere basata sul confronto del quadro clinico con quello citologico. Nei pazienti con VKC sono frequenti gli episodi di sovrainfezione batterica dovute al frequente sfregamento degli occhi con le mani spesso poco pulite, dovuto alla sensazione di corpo estraneo da ipertrofia delle papille. In questi casi all'esame citologico si evidenziano elementi batterici che orientano sulla causa di riacutizzazione della sintomatologia e orientano ad un trattamento mirato.

In conclusione la citologia congiuntivale, metodica di semplice esecuzione e di costo molto contenuto, rappresenta un utile complemento della diagnosi e del monitoraggio terapeutico nella VKC.



Fig. 6. Citologia congiuntivale di paziente con cheratocongiuntivite Vernal dopo tre settimane di trattamento con collirio a base di ciclosporina 1%.

Bibliografia

- 1 Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, et al. Prevalence of Vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? Br J Ophthalmol 2008;92:1097-102.
- 2 Baudoin C, Liang H, Bremond-Gignac D, et al. CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/T(H)2 in ocular surface disorders. J Allergy Clin Immunol 2005;116:614-9.
- 3 Leonardi A, De Franchis G, Zancanaro F, et al. Identification of local Th2 and Th0 lymphocytes in Vernal conjunctivitis by cytokine flow cytometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:3036-40.
- 4 Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, et al. Eosinophil cationic protein in tears normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. Allergy 1995;50:610-3.
- 5 Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with vernal keratoconjunctivitis differences between tarsal and limbar forms. Clin Exp Allergy 2003;33:325-30.
- 6 Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. Prog Retin Eye Res 2002;21:319-39.
- 7 Manzouri B, Ohbayashi M, Leonardi A, et al. Characterization of the phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells in allergic conjunctiva. Br J Ophthalmol 2010;94:1662-7.
- 8 Manzouri B, Ohbayashi M, Leonardi A, et al. Characterization of dendritic cell phenotype in allergic conjunctiva: increased expression of Fc(epsilon)RI, the high-affinity receptor for immunoglobulin E. Eye 2009;23:2099-104.

- ⁹ Lambiase A, Normando EM, Vitiello L, et al. *Natural killer cells in Vernal keratoconjunctivitis*. Mol Vis 2007;13:1562-7.
- ¹⁰ Abelson MB, Leonardi AA, Smith LM, et al. *Histaminase activity in Vernal keratoconjunctivitis*. Mol Vis 2007;13:1562-7.
- ¹¹ Buyse I, Decorte R, Baens M, et al. *Rapid DNA typing of class II HLA antigens using polymerase chain reaction and reverse dot blot hybridization*. Tissue Antigens 1993;41:1-14.
- ¹² Bonini S, Lambiase A, Sgrulletta R, et al. *Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:381-7.
- ¹³ Bonini S, Bonini S. *Ige and non-IgE mechanisms in ocular allergy*. Ann Allergy 1993;71:296-9.
- ¹⁴ Bonini S, Bonini S. *Vernal keratoconjunctivitis*. Ocul Immunol Inflam 1993;1:13-7.
- ¹⁵ Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR, et al. *Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis*. Am J Ophthalmol 1989;108:57-63.
- ¹⁶ Abelson MB, Madiwale N, Weston JH. *Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease*. Arch Ophthalmol 1983;101:555-6.
- ¹⁷ Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, et al. *Efficacy of 1,25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood*. Pediatric Allergy Immunol 2006;17:527-32.
- ¹⁸ Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. *Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:298-303.
- ¹⁹ Avunduk AM, Avunduk MC, Kapicioglu Z, et al. *Mechanism and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis*. Ophthalmology 2000;230:26-31.
- ²⁰ Verin P, Allewaert R, Joyaux JC, et al.; Lodoxamide Study Group. *Comparison of lodoxamide 0,1% ophthalmic solution and levocabastine 0,05% ophthalmic suspension in vernal keratoconjunctivitis*. Eur J Ophthalmol 2001;11:120-5.
- ²¹ Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. *Efficacy and safety cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;98:298-303.
- ²² Gupta V, Sahu PK. *Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis*. Eye 2001;15:39-41.
- ²³ Tesse R, Spadavecchia L, Fanelli P, et al. *Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in an Italian cohort of 197 children*. Pediatric Allergy Immunol 2010;21:330-5.
- ²⁴ Bleik JH, Tabbara KF. *Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis*. Ophthalmology 1991;98:1679-84.
- ²⁵ Tomida T, Schlote T, Brauning J, et al. *Cyclosporin A 2% eyedrops in therapy of atopic and vernal keratoconjunctivitis*. Ophthalmology 2002;99:761-7.
- ²⁶ Bonini S, Cossin M, Aronni S, et al. *Vernal keratoconjunctivitis*. Eye 2004;18:345-51.
- ²⁷ Gelardi M. *Atlante di citologia nasale per la diagnosi differenziale delle rinopatie*. Roma: Pensiero Scientifico Ed. 2012.
- ²⁸ Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, et al. *Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis*. Cornea 1991;10:525-531.
- ²⁹ Saiga T, Shimizu Y. *Activated eosinophils in vernal keratoconjunctivitis*. Nippon Rinsho 1993;51:816-9.
- ³⁰ Gelardi M, Spadavecchia L, Fanelli P, et al. *Nasal inflammation in vernal keratoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:496-8.

Anche l'occhio...clinico vuole la sua parte

Pierluigi Koch, Lamia Dahdah, Alessandro Fiocchi



Parole chiave: **allergia, diagnosi precoce, rinite e congiuntivite allergica, osservazione clinica**

Abstract

La diagnosi precoce dell'allergia nel bambino è funzionale all'inizio di una terapia specifica e alla riduzione dei costi diretti e indiretti. Alcuni segni della rinite e della congiuntivite allergica sono facilmente rilevabili a un'attenta osservazione clinica. In un'epoca di diagnosi sempre più tecnologiche l'obiettività clinica deve appartenere al bagaglio dello specialista allergologo.

Se il dermatologo è dedicato al riconoscimento visivo di obiettività cutanea, da rilevare sul piccolo paziente in visita, anche l'allergologo ha molte frecce al suo arco per cogliere la diagnosi di allergia, a una prima "occhiata" sulla cute, valutando il bambino nello studio medico.

Molti lavori hanno dimostrato una relazione diretta tra capacità di diagnosi obiettiva ed insegnamento della semeiotica e anche noi siamo convinti che l'occhio clinico deve avere il suo ruolo nella "pièce" teatrale di una visita medica.

Ci sono buoni motivi per diagnosticare il più precocemente possibile l'allergia nel bambino, non fosse altro per la possibilità di prevenzione primaria e per il miglioramento della qualità di vita della famiglia intera¹. Inoltre la diagnosi sarà funzionale all'instaurarsi di una terapia precoce e, così, alla riduzione dei costi diretti e indiretti, che lievitano a livello esponenziale nella sindrome dell'allergia respiratoria e costituiscono un grave problema di salute globale. La

rinite allergica colpisce fino al 25% della popolazione mondiale². Tuttavia, il peso e le relative conseguenze sono ancora spesso sottovalutate da parte dei fornitori di assistenza sanitaria, dai pazienti e dalle loro famiglie e, troppo spesso, la malattia è sottodiagnosticata e non viene, quindi, evidenziato il trattamento terapeutico. I risultati portano a sintomi incontrollati che interessano lavoro, casa e vita sociale^{3,4}.

La diagnostica allergologica in pediatria deve essere sempre fatta in modo intelligente. Lo scopo di questo articolo è quello di mettere a disposizione dei pediatri la nostra esperienza sulla diagnosi clinica del bambino allergico. In tempi di attenta valutazione dei costi, vorremmo provare a dare una mano perché da una parte un minor numero di bambini vengano indirizzati inutilmente ad una valutazione allergologica, dall'altra sempre meno bambini allergici sfuggano ad una precoce definizione diagnostica. Desideriamo semplicemente aiutare il pediatra a sospettare una allergia di fronte a segni clinici che potrebbero suggerirla.

UOC Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

pierluigi.koch@opbg.net

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

I segni della rinite allergica

Il bambino con rinite allergica si riconosce talvolta anche in fotografia, o mentre entra nell'ambulatorio del pediatra. Il suo viso presenta infatti, più o meno marcati, i segni del suo disturbo ⁵.

Le occhiaie

Il vocabolario della Lingua Italiana Treccani definisce le occhiaie "infossamento in corrispondenza della palpebra inferiore (per consumo del tessuto adiposo sottostante, per disidratazione, malessere, stanchezza, ecc.) di solito accompagnato da una tonalità più o meno scura o bluastra dei tessuti" ⁶. Oppure, le occhiaie sono "cerchi scuri e bluastri sotto gli occhi (più evidenti nei bambini di carnagione chiara) spesso dovuti a congestione nasale" (Fig. 1).

Di solito la causa principale di una congestione nasale è l'allergia ⁷. Anche infezioni nasali croniche, continui raffreddori o respirazione con la bocca, anziché con il naso, indotta per esempio da ipertrofia adenoidica, determinano congestione nasale e conseguenti occhiaie. Di colorito scuro o bluastro, le occhiaie sono presenti comunemente attorno agli occhi del bambino con rinite allergica. Rappresentano l'espressione di una congestione venosa cronica: il circolo refluo periorbitario infatti si svolge parzialmente attraverso i plessi venosi che decorrono tra il rinofaringe e la faccia anteriore dello sfenoide. L'imbottitura infiammatoria del rinofaringe può determinare un aumento di pressione all'interno dei vasi venosi, che pertanto non sono più in grado di effettuare efficacemente il drenaggio della zona periorbitaria ⁸. Altri meccanismi coinvolti sono rappresentati da deposizione dermica di melanina, iperpigmentazione postinfiammatoria e ombreggiatura dovuta alla lassità cutanea periorbitale ⁹.

Finora non è mai stato definito un metodo obiettivo con cui valutare la gravità clinica e la correlazione con i sintomi respiratori delle occhiaie presenti nei pazienti allergici. Tuttavia, è ancora poco chiaro se in base alle fluttuazioni del colore delle occhiaie si possa identificare lo stato di gravità dei sintomi della rinite allergica. Alcuni autori hanno messo a punto un nuovo metodo computerizzato per misurare il colore e le aree delle occhiaie e hanno dimostrato che le occhiaie sono effettivamente molto più comuni e di rilievo nei bambini con rinite allergica. Le occhiaie scure, accentuate, si sono rilevate un eccellente segnale per tale patologia: esse sono positivamente correlate anche con la durata della rinite stessa. Più scure o

più estese sono le occhiaie e più frequenti possono essere i sintomi allergici ¹⁰. L'occhiaia può presentarsi in entrambe le sedi orbitarie e conferire al volto del bambino l'aspetto di stanchezza continua.

La plica di Dennie-Morgan

Ritenuta in passato un segno tipico della congiuntivite allergica, oggi si pensa che possa essere presente in tutte le condizioni associate con il prurito ed il grattamento delle zone perioculari e/o con congestione nasale. Si tratta di una o più rughe che decorrono parallele alla palpebra inferiore, intervallate da creste (Fig. 1) ¹¹.

Il saluto allergico

Il prurito nasale determina la necessità di un grattamento che avviene di solito in modo tipico: il bambino tende a sfregare il naso con il dorso o con il palmo della mano dal basso verso l'alto, o lateralmente, in modo compulsivo. Questo segno è detto "saluto allergico" (Fig. 2).

Anche se talvolta non rilevabile obiettivamente, è facile sapere se il bambino lo presenta perché il gesto è assai caratteristico: talvolta basterà chiedere ai genitori, che molto spesso pensano che sia un tic del loro figliolo, e capita che cerchino di impedire al bambino questa gestualità, interpretandola come un disturbo neurologico-comportamentale. In realtà ci sono anche altri diversi comportamenti facciali che conseguono al prurito nasale: tra di essi lo stortamento della faccia, a volta associato a smorfie, per modificare allungando o restringendo la cute perinasale o l'inalazione nasale forzata ¹². Questi comportamenti possono essere facilmente osservati durante la visita del paziente, e a loro volta vengono spesso misconosciuti come manifestazioni non degne di nota.

La piega trasversale del naso

È determinata dal saluto allergico, e denota con pressoché assoluta certezza la presenza di una rinite allergica. È visibile al di sopra del lobulo nasale, quasi al terzo inferiore del naso, e può essere più o meno visibile a seconda della stagione di esposizione e della colorazione della cute (Fig. 3). A volte per cercarla è necessario sollevare delicatamente il lobulo ¹³.

La facies adenoidica

Anche quello di tenere la bocca aperta viene spesso interpretato dai genitori come un "vizio": niente di più falso. Nessun bambino respira con la bocca aperta se le resistenze nasali non sono elevate, per il semplice



Fig. 1. Occhiaie e plica di Dennie-Morgan nella rinite allergica (modificato da <http://allergycases.blogspot.it/2012/02/facial-features-of-allergic-disease.html>).

motivo che gli è più economico respirare con il naso (Fig. 4).

Sovente invece, nel corso delle riniti allergiche croniche, questo fenomeno si presenta non sporadicamente, ma diviene abituale per il bambino. Ne possono conseguire una serie di dismorfismi facciali e generali. Il palato può divenire ogivale, con innalzamento del pavimento nasale e pertanto aggravamento della ostruzione nasale. A ciò possono fare riscontro malposizioni dentarie ¹⁴. Ogni buon dentista sa che qualsiasi correzione ortodontica è facilitata dalla buona pervietà nasale. Ricordiamo che talvolta anche il torace può andare incontro a paramorfismi, come nel pectus excavatum.



Fig. 2. Il saluto allergico (da <http://allergycases.blogspot.it/2012/02/facial-features-of-allergic-disease.html>, mod.).



Fig. 3. La piega trasversale del naso (da <http://allergycases.blogspot.it/2012/02/facial-features-of-allergic-disease.html>, mod.).

Tutte queste conseguenze sono ben note agli specialisti otorinolaringoiatri, e motivano sovente la necessità di intervento chirurgico. Tuttavia, è stato recentemente riportato che bambini adenoidectomizzati avevano un numero di mastociti, nel tessuto adenoidale, doppio rispetto al normale. L'ipotesi degli Autori è che la degranolazione dei mastociti nelle adenoidi, con rilascio di istamina e altri mediatori, possa contribuire alla instaurazione della flogosi cronica che determina la formazione della ipertrofia adenoidale ¹⁵. Ma a pochi lettori sfuggirà l'ovvia interpretazione che lega invece questo dato alla possibile presenza di sensibilizzazioni allergiche respiratorie come concausa della ipertrofia adenoidale e della disfunzione tubarica. Pertanto, ancora una volta ci pare che nessun bambino debba avere indicazione chirurgica prima di una accurata valutazione immunoad allergologica. Il rischio è quello di un intervento evitabile, ma anche – vista la tendenza alla cronicizzazione della rinite allergica qualora non trattata farmacologicamente – quello delle recidive locali con necessità di nuovi interventi per adenoidectomia.

L'alitosi

Se i genitori, più frequentemente le madri, riferiscono al medico che il loro bambino soffre spesso di acetone, annusando l'alito, con l'odore caratteristico del solvente per la lacca delle unghie o di frutta matura, quasi marcia, talvolta, durante una visita specialistica, sempre le mamme si lamentano che le fauci del loro angioletto emanano routinariamente esalazioni nauseabonde, tipiche dell'alitosi. Spesso l'alitosi dipen-



Fig. 4. La facies adenoidea (da <http://allergycases.blogspot.it/2012/02/facial-features-of-allergic-disease.html>, mod.).

de da ristagno di secrezioni nel rinofaringe, pabulum perfetto per popolazioni batteriche che vi costruiscono delle vere e proprie colonie complesse ¹⁶, oppure può dipendere dalla respirazione orale, a bocca aperta ¹⁷. È alitosi pesante, a volte vagamente agliacea, soprattutto mattutina.

L'aspetto rinoscopico

Ogni pediatra ha in tasca un otorinoscopio. Con questo strumento è assai facile evidenziare la mucosa nasale pallida o l'ipertrofia dei turbinati nasali, ma anche escludere la presenza di altre cause di ostruzione, quali i corpi estranei ed i polipi. La rinoscopia permette inoltre di valutare le fosse nasali, con attenzione particolare alla posizione del setto nasale: solo casi estremamente gravi di scoliosi del setto nasale possono associarsi ad una ostruzione in un bambino senza flogosi mucosale. La caratteristica rinoscopica tipica in un bambino con rinite allergica è l'ipertrofia dei turbinati, che appaiono pallidi/bluastri e con mucosa chiaramente ipertrofica. Di regola essi sono ricoperti di secrezioni sierose, la cui valutazione microscopica rivela la presenza di eosinofili. La presenza di neutrofili indirizza invece verso la diagnosi di rinite cronica infettiva, che – se

grave e ricorrente – può essere anche spia di un deficit anticorpale.

I segni della congiuntivite allergica

Anche la congiuntivite allergica ha i suoi segni. Per la distinzione tra congiuntivite allergica semplice e cheratocongiuntivite primaverile di Vernal (VKC), il lettore faccia riferimento all'articolo di Fanelli et al. pubblicato su questo numero. Qui basterà ricordare che si tratta di una congiuntivite cronica che colpisce i bambini soprattutto nelle zone temperate, con esacerbazioni in primavera ed estate. Esordisce a 4-5 anni (nella prima decade di vita) nel periodo febbraio-marzo, e si ripresenta sempre anticipatamente nel periodo primaverile con tendenza al peggioramento. Diminuisce d'intensità, fino a scomparire tra i 18-20 anni. La sintomatologia è caratterizzata da prurito, fotofobia, lacrimazione e sensazione di corpo estraneo. Il bambino tiene la testa abbassata e si protegge gli occhi dalla luce, chiede di rimanere al buio e presenta dei dolori improvvisi agli occhi che lo costringono a stropicciarseli. All'esame obiettivo si osserva una iperemia congiuntivale e una ipertrofia papillare. Le complicazioni possono esordire in cheratite, ulcere corneali, superinfezioni, fino alla necrotizzazione. La metà dei bambini presenta un aumento delle IgE. Molti di loro hanno le ciglia superiori più lunghe e la lunghezza, che può dipendere dalla gravità, si riduce con la crescita del bambino. Il sole, i riflessi del sole sulla neve, le lampade alogene e al neon possono essere alcuni dei fattori ambientali che scatenano la sintomatologia. E infatti la terapia vuole, oltre una protezione degli occhi con occhiali scuri (i bambini stanno meglio al chiuso, quando la giornata è nuvolosa, o al buio, durante la notte), nei casi conclamati, la ciclosporina per via topica in olio d'oliva al 2% o in lacrime artificiali all'1%.

L'iperemia congiuntivale

In tutte le congiuntiviti l'occhio del bambino è arrossato (Fig. 5).

L'iperemia congiuntivale è visibile ispezionando la congiuntiva tarsale, che nelle forme puramente allergiche appare iperemica, un poco edematosa, con conservata visibilità dei vasi verticali tarsali. La disposizione dell'iperemia congiuntivale è indicativa della sede di infiammazione. Nelle congiuntiviti allergiche pure, si tratta di flogosi superficiale; allo-

ra l'iperemia sarà disposta dalla periferia al centro (Fig. 6).

Se viceversa la iperemia è più visibile vicino all'iride, è una congiuntivite profonda; in questo caso è possibile che si tratti di cheratocongiuntivite "Vernal" (Fig. 7).

L'edema della congiuntiva bulbare

Soprattutto nelle giornate di primavera può capitare di vedere bambini che, reduci da una corsa nel prato, arrivano al pronto soccorso con edema congiuntivale tanto cospicuo da creare una masserella gelatinosa protrudente dal bulbo. Il fenomeno risparmia la cornea, ma può raggiungere dimensioni impressionanti (Fig. 8). Si chiama 'chemosi congiuntivale'. In questi casi, la congiuntivite è certamente di natura allergica immediata.

Il pavé allergico

Nelle forme più croniche, e tipicamente nella cheratocongiuntivite primaverile, si sviluppano vegetazioni sulla congiuntiva tarsale che rappresentano una iperplasia delle papille. Esse possono anche ipertrozzarsi e convergere, fino a creare un aspetto della congiuntiva "a superficie di cavolfiore". I bambini in queste condizioni possono presentare lesioni da sfregamento sulla congiuntiva bulbare, fino alla creazione di lesioni corneali nei casi più gravi: in questo caso tuttavia la sintomatologia dolorosa si fa insopportabile, la fotofobia diviene assoluta e diviene necessario il ricorso all'oculista, che potrà anche prendere in considerazione l'estremo rimedio di un atto chirurgico.



Fig. 5. Congiuntivite.

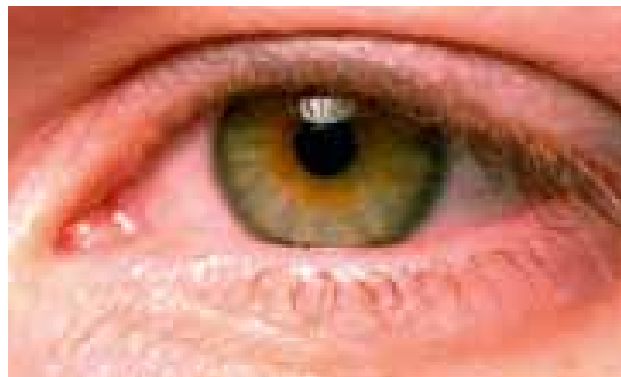


Fig. 6. L'iperemia della Congiuntivite allergica (da <http://www.infoallergy.com/Allergic-Conditions/Eyes/Conjunctivitis/Conjunctivitis/>, mod.).

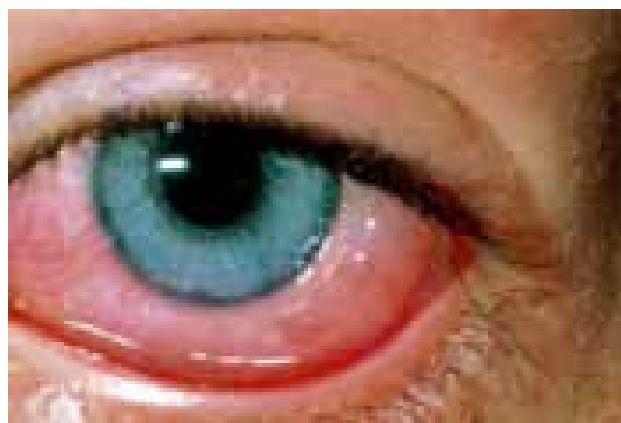


Fig. 7. L'iperemia della Congiuntivite primaverile (da <http://simple-health-secrets.com/vernal-conjunctivitis-image-vernal-conjunctivitis-pictures/>, mod.).

Le ciglia lunghe

Se un bambino con gli occhi rossi ha ciglia lunghe, flessuose, potrebbe essere cheratocongiuntivite primaverile: ce lo insegna Neri Pucci in un lavoro pubblicato alcuni anni or sono (Fig. 9) ¹⁸. In questo studio la lunghezza delle ciglia è stata misurata in 93 pazienti VKC, risultando significativamente maggiore rispetto ai soggetti di controllo. Più è grave la VKC, più lunghe sono le ciglia; pertanto è questo un effetto dell'infiammazione oculare.

Concludendo

In un'epoca di diagnosi altamente tecnologiche, i segni obiettivi non perdono il loro significato diagnosti-



Fig. 8. Chemosi congiuntivale. (da <http://www.op-sweb.org/?page=Externaleye>, mod.).



Fig. 9. Le ciglia lunghe della Cheratocongiuntivite primaverile (da Pucci et al., 2005¹⁸, mod.).

co. La capacità di osservazione perspicace appartiene sempre al medico, la cui acuità diagnostica sarà proporzionale alla sua curiosità. Occhi aperti, spirito di osservazione e – qualche volta – una annusatina all'alito restano parte del nostro bagaglio. E chi lo sa, forse qualcuno di noi, dopo aver letto l'articolo, scoprirà di possedere non solo un occhio, ma anche un grande "fiuto" clinico.

Bibliografia

- ¹ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA). J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl. 5):S147-S333.
- ² Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, et al. *Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care*. Int Arch Allergy Immunol 2012;160:393-400.
- ³ van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. *Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis*. Allergy 2000;55:116-34.
- ⁴ Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. *GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma*. Allergy 2010;65:1525-30.
- ⁵ Dimov V. *Facial features allergic disease: Allergic shiners, Dennie's lines, Allergic salute, Nasal crease, Postnasal drip*. <http://allergycases.blogspot.it/2012/02/facial-features-of-allergic-disease.html>
- ⁶ Duro A. *Vocabolario della Lingua Italiana*. Roma: Istituto Enciclopedia Italiana 1989, vol. III, p. 472.
- ⁷ Kelso JM. *How allergic are "allergic shiners"?* J Allergy Clin Immunol 2010;125:276.
- ⁸ Gross GN. *What are the primary clinical symptoms of rhinitis and what causes them?* Immunol Allergy Clin North Am 2011;31:469-80.
- ⁹ Freitag FM, Cestari TF. *What causes dark circles under the eyes?* J Cosmet Dermatol 2007;6:211-5.
- ¹⁰ Chen CH, Lin YT, Wen CY, et al. *Quantitative assessment of allergic shiners in children with allergic rhinitis*. J Allergy Clinical Immunol 2009;123:665-71, 671.e1-6,
- ¹¹ Patel LM, Lambert PJ, Gagna CE, et al. *Cutaneous signs of systemic disease*. Clin Dermatol 2011;29:511-22.
- ¹² Berger WE. *Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies*. Paediatr Drugs 2004;6:233-50.
- ¹³ Hadley JA. *Evaluation and management of allergic rhinitis*. Med Clin North Am 1999;83:13-25.
- ¹⁴ Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, et al. *Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: Is there an inverse relationship?* Am J Rhinol Allergy 2013;27:5-10.
- ¹⁵ Berger G, Ophir D. *Possible role of adenoid mast cells in the pathogenesis of secretory otitis media*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:632-5.
- ¹⁶ Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. *Diagnosis of chronic rhinosinusitis*. Pediatr Allergy Immunol 2012;23(Suppl. s22):20-6.
- ¹⁷ Motta LJ, Bachiega JC, Guedes CC, et al. *Association between halitosis and mouth breathing in children*. Clinics (Sao Paulo) 2011;66:939-42.
- ¹⁸ Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. *Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis*. Pediatrics 2005;115:e86-91.