

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica

Manuela Moncada

Editore

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

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Luciana Indinnimeo

Past President

Francesco Paravati

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Iride Dello Iacono

Consiglieri

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

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

02

aprile 2010 • anno XXIV

www.riap.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA

EDITORIALE

1

NEWS



2-3

ASMA

Asma e obesità: più di un'associazione causale?

4

A. Coghi, F. Olivieri, G. Melotti, D. Peroni

ALLERGIE

Allergia al pesce e cross-reazioni

14

I. Dello Iacono, M.G. Limongelli, C. Parente, E. Varricchio, A.M. Basilicata, G. Vetrano



Utilità della citologia nasale per la diagnosi differenziale tra rinite allergica e non allergica

21

a cura della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP
G. Di Lorenzo, G. Pingitore, S. Arrigoni, G.L. Marseglia, N. Pucci, G. Simeone, A.M. Zicari



Le Linee Guida sulla dermatite atopica viste attraverso l'AGREE

28

a cura della Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi e Dermatite Atopica della SIAIP
M. Bergamini, L. Calzone, I. Berti, I. Dello Iacono, E. Galli, M. Calvani



Cambia il Comitato di Redazione

Devo ringraziare di cuore gli amici del Comitato di Redazione che mi hanno accompagnato in questi due anni nella conduzione della RIAP: Fabio Cardinale, Giovanni Cerimoniale, Silvia Di Michele, Marina Macchiaiolo, Daniele Radzik, Luigi Terracciano. Il loro contributo ed il loro costante impegno sono stati preziosi e ci hanno permesso di sperimentare formule nuove per la rivista. Un caldo benvenuto a Pino Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi, Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci che sono i nuovi componenti del Comitato di Redazione della RIAP e che mi accompagneranno per il prossimo periodo. Ci aspetta un lavoro intenso all'insegna della qualità scientifica, in cui spero ci spingeremo verso nuovi confini.

Alberto E. Tozzi

IMMUNOLOGIA

Un caso di sindrome di Stevens-Johnson

39

D. Valentini, M. Salata, M. El Hachem



VACCINI

Prevenire la pertosse

42

A.E. Tozzi, M.L. Ciofi degli Atti



STRUMENTI

Il coinvolgimento attivo dei pazienti: a che punto siamo?

49

M. Macchiaiolo



RIAP ONLINE

52



Autori stranieri o argomenti internazionali



<40 Autore/i di età inferiore a 40 anni



Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



Revisione sistematica



Materiale iconografico



Critical Appraised Topic



Contributo originale



Caso clinico



Commissione SIAIP

La funzione sociale del pidocchio

Chi ha figli in età scolare ne ha il terrore. Non a caso la bestiola, vista al microscopio con un ingrandimento sufficiente, ha veramente l'aspetto di un mostro preistorico.

Tant'è, data la frequenza elevata delle infestazioni, la pediculosi del capo è una delle condizioni che interessano molto le aziende farmaceutiche. Chiunque abbia avuto a che fare in casa propria con il mostro vi racconterà di aver scartato solo l'incenerimento, ma di aver provato qualunque agente chimico in barba alla tossicità potenziale. Le mamme sopportano trattamenti a base di megadosi di malathion e li preferiscono alla più modesta permetrina (più l'odore è cattivo e maggiore sarà l'effetto). Convincere una mamma con un figlio con la pediculosi che l'osservazione del cuoio capelluto sia sufficiente è praticamente impossibile. Se andate sul database dei clinical trials (www.clinicaltrial.gov) troverete una quarantina di trial attivi che studiano nuovi trattamenti per combattere il pidocchio. La lista è lunga: agenti tensioattivi, ivermectina, preparazioni diverse di permetrina e di malathion, spinosad, ed altri agenti che avrebbero lo scopo di asfissiare il pidocchio durante la permanenza sul cuoio capelluto. Tempo fa fece un certo scalpore uno studio che suggeriva addirittura l'aggiunta del trimetoprim sulfametossazolo per via orale alla terapia topica per una maggiore efficacia nei confronti delle reinfestazioni. Eppure il trattamento è abbastanza semplice e le scelte terapeutiche sono numerose. Certo, il dubbio quando vedi un bimbo con la pediculosi ti viene. Prurito, escoriazioni, linfadenopatia, qualche volta congiuntivite ti costringono a considerare qualche ipotesi alternativa e a prendere la lente di ingrandimento. Ma la verità è che le mamme difficilmente vanno dal pediatra per una sospetta pediculosi. E così, specie se a scuola qualcun altro ha segnalato l'evento, con un po' di vergogna si va in farmacia e si acquista un prodotto da banco consigliato dagli altri genitori o dal farmacista.

Alla luce di tutte queste osservazioni, il bimbo che rimane immune dall'infestazione viene considerato colpito da una rara fortuna. Ma ricordiamo brevemente alcune caratteristiche dell'epidemiologia della pediculosi del capo. I più colpiti sono i bimbi delle scuole elementari, in particolare le bimbe, e i bambini delle famiglie più disagiate. La pediculosi si trasmette solo se c'è un contatto del capo con una persona con infestazione e i bimbi sono certamente quelli che hanno una attività sociale più intensa, nei quali questi contatti sono certamente favoriti. Le bimbe hanno probabilmente una attività sociale più intensa dei maschietti e poi i capelli lunghi rendono più difficile accorgersi dell'infestazione. La povertà grave impedisce di occuparsi dei minimi standard di igiene e di controllo, probabilmente è associata ad un uso meno frequente del pettine, ad una maggiore promiscuità e sicuramente ad un minor accesso alle risorse sanitarie. Poco tempo fa, durante una visita al museo del MIT di Boston, un simpatico signore illustrava le caratteristiche dei pidocchi che si potevano osservare su tre microscopi disposti sul tavolo. Spiegando le caratteristiche della trasmissione dell'infestazione ci teneva molto a precisare che l'unico modo per trasmettere l'infestazione è il contatto tra due teste. E alla fine della spiegazione osservava che forse il bimbo che rimane immune dalla pediculosi durante un'epidemia a scuola potrebbe essere non fortunato, ma potrebbe avere disturbi comportamentali che gli impediscono di avere rapporti sociali come tutti gli altri. Mia figlia ha abbozzato un sorriso. Probabilmente stava pensando a quando all'età di 6 anni, lei ed un'amichetta altrettanto pestifera, nello spogliatoio della piscina, si misero ad urlare: "Noi abbiamo i pidocchi!". Giuro, entrambe avevano avuto un adeguato trattamento, ma vallo a spiegare agli altri genitori che avere i pidocchi è un buon segno.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com

a cura di [Manuela Moncada](#)



Meglio i medici o gli infermieri ?

Interessante studio sperimentale sull'efficacia dell'intervento nei bambini con dermatite atopica da parte del personale infermieristico oppure del dermatologo. L'idea è che il personale infermieristico possa essere più efficace nel migliorare la qualità della vita per il maggior tempo a disposizione e la possibilità di un intervento più strutturato. La popolazione è di 160 bambini randomizzati ai due gruppi e seguiti per un anno. L'intervento è rappresentato dalla consultazione di routine presso il dermatologo contro affidamento a una nurse. Il risultato è che il punteggio alla scala IDQOL nel gruppo assegnato ai dermatologi è passato da 11,6 a 5,6 mentre nel gruppo assegnato agli infermieri da 10,7 a 5,7. Il successo dei due tipi di approccio è documentato anche da miglioramento del punteggio SCORAD. Solo che le famiglie dei pazienti avevano una soddisfazione maggiore nel gruppo dei pazienti assegnati agli infermieri rispetto a quello assegnato ai dermatologi. Lo studio è olandese.

Schuttelaar ML, et al. A randomized controlled trial in children with eczema: nurse practitioner vs. dermatologist. *Br J Dermatol* 2010;162:162-70.

La colpa è delle infezioni

Questo studio si occupa dei bambini ricoverati per esacerbazione di asma bronchiale di età compresa tra 3 mesi e 10 anni. Gli autori hanno studiato per un anno la prevalenza di patogeni respiratori in Argentina in questi pazienti. I test effettuati hanno rivelato che il 78% di questi pazienti aveva evidenza di colonizzazione da parte di un potenziale patogeno. Il microrganismo più frequente era il virus respiratorio sinciziale (40% dei colonizzati), seguito da rinovirus (24,5%), mentre *Mycoplasma* e *Chlamidia* sono stati rilevati nel 4,5% e 2% dei casi rispettivamente. Inoltre i pazienti colonizzati con virus respiratorio sinciziale avevano una degenza più lunga rispetto a quelli con rinovirus. Ovviamente la maggior parte dei ricoveri ospedalieri era concentrata nei periodi dell'anno nei quali la circolazione di virus respiratorio sinciziale e rinovirus era maggiore.



Maffey AF, et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:619-25.

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



Il rimedio per la rinite allergica è vivere in campagna

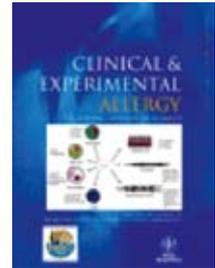
Uno studio che suggerisce l'interazione tra l'ambiente nei primi anni di vita e quello durante la vita adulta. Che la prevalenza di rinite allergica fosse più bassa negli agricoltori e nei loro bambini l'avevamo già sentito. Che questo effetto si mantenga per tutta la vita è l'interrogativo di questo studio. Siamo in Svezia, dove lo studio ha reclutato con un questionario postale la bellezza di circa 18000 persone di età compresa tra 16 e 75 anni. Il risultato è che chi ha vissuto in fattoria nei primi 5 anni di vita ha una prevalenza di rinite allergica più bassa in tutti i gruppi di età, compresi i più anziani. Indipendentemente dall'effetto della vita in campagna nei primi

anni di vita gli autori hanno osservato un trend verso l'incremento della prevalenza di rinite allergica parallelo al grado di urbanizzazione.

Eriksson J, et al. Growing up on a farm leads to lifelong protection against allergic rhinitis. *Allergy* 2010, Maggio.

Tutti se la prendono con il paracetamolo

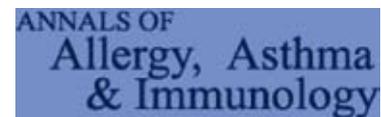
Paracetamolo sotto i riflettori. Gli studi epidemiologici finora pubblicati supportano un ruolo causale nei confronti dell'asma quando l'esposizione avvenga in utero, durante l'infanzia, nel bambino e nell'adulto. Ci sono anche evidenze che riguardano l'associazione nei confronti della rinocongiuntivite e della dermatite atopica. Il ruolo del paracetamolo nella genesi di alcune malattie allergiche è plausibile perché abbassa i livelli di glutatione e potrebbe potenzialmente favorire una risposta Th2. La distribuzione delle prescrizioni e dei consumi di paracetamolo spiegherebbe anche le ampie variazioni della prevalenza di asma in vari paesi. Con tutte queste premesse, prima di puntare il dito definitivamente contro il paracetamolo, gli autori concludono che esistono le premesse per pianificare studi sperimentali controllati che permettano di sviluppare linee guida basate sull'evidenza per l'uso di questa molecola.



Farquhar H, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:32-41.

Montelukast in vena per i bambini?

In età adulta il montelukast per via venosa in aggiunta alla terapia standard ha già dimostrato di avere effetti positivi sul FEV1 e sul numero di ricoveri per attacco acuto di asma. Ora passiamo ai bambini. Questo studio è una sperimentazione clinica controllata randomizzata in una popolazione di bambini tra 6 e 14 anni con una FEV₁ predetta minore o uguale al 75% dopo terapia standard. L'intervento era montelukast 5,25 mg contro placebo. I quasi 300 pazienti randomizzati nei due gruppi non hanno mostrato differenze significative nel delta di FEV₁ a distanza di 60 minuti dalla somministrazione, anche se il trattamento era ben tollerato. In questo studio, quindi, nessun vantaggio del montelukast in vena rispetto alla terapia standard.



Morris CR, et al. A randomized, placebo-controlled study of intravenous montelukast in children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:161-71.



Meglio essere tolleranti

Un articolo sulla possibilità che la desensibilizzazione orale potrebbe essere più efficace dell'eliminazione degli allergeni nell'indurre tolleranza nei ragazzi da 0 a 18 anni che hanno un'allergia alimentare IgE mediata. È una metanalisi che alla fine include solo 3 studi, due dei quali dimostrano una significativa riduzione della positività del challenge all'allergene alimentare nei soggetti con desensibilizzazione per via orale rispetto ai controlli. La conclusione rimane dubbia e gli autori ritengono che non ci siano elementi sufficienti per raccomandare la desensibilizzazione orale di routine in mancanza di studi più numerosi e di grandi dimensioni.

Fisher HR, et al. Specific oral tolerance in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance? A metaanalysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2010.

Asma e obesità: più di un'associazione causale?

Alessandra Coghi, Francesca Olivieri, Giulia Melotti, Diego Peroni



Parole chiave: asma, obesità

Abstract

L'associazione tra asma e obesità è evidenziata da numerosi studi epidemiologici. Diversi sono i meccanismi suggeriti per tale legame: cambiamenti nella meccanica delle vie aeree, infiammazione sistemica dell'asmatico e dell'obeso, attività fisica e stile di vita. La diagnosi di asma è però spesso riferita dal paziente o dai genitori o elaborata dal pediatra, senza riscontri oggettivi. L'obesità può essere associata a sintomi comunemente attribuiti all'asma come dispnea, respiro sibilante e sindrome delle apnee notturne. Fondamentale risulta quindi la definizione di asma, la cui diagnosi, secondo le linee guida, deve essere confermata da misurazioni oggettive quali i parametri di funzionalità polmonare, l'iperreattività bronchiale, l'atopia e gli indici di infiammazione bronchiale. Procedendo con questa modalità si eviterà il rischio di sovra-diagnosi e si otterrà una migliore identificazione dei fenotipi di asma. Attualmente siamo ancora lontani dallo svelare i complessi meccanismi che correlano queste due patologie, tenendo presente che la dieta e l'esercizio fisico possono influenzare sia la diagnosi che il trattamento. Cosa viene prima, qual è la causa, qual è l'effetto: un approccio multidisciplinare è necessario per dirimere la questione e suggerire nuove terapie per la cura dei bambini asmatici e degli obesi.

Introduzione

Tra le malattie croniche più frequenti dell'infanzia l'asma occupa il primo posto^{1,2} con una morbilità in continuo aumento nella maggior parte dei Paesi del mondo². Nelle passate decadi la prevalenza, la severità e la percentuale di ricoveri a causa dell'asma sono incrementate in modo significativo nei paesi occidentali³, ma molti studiosi ritengono che possa essere imminente un cambiamento di questa tendenza. L'aumento della prevalenza dell'asma nel bambino nelle ultime decadi, dimostrato da diversi studi epidemiologici⁴⁻⁸, è andato di pari passo con quello dell'obesità, rendendo queste patologie tra le mag-

giori priorità in ambito sanitario nell'età infantile⁹⁻¹¹. Questo rapido incremento di prevalenza dell'asma e dell'obesità¹², tanto nei paesi occidentali quanto in quelli in via di sviluppo, è avvenuto in modo talmente simile e parallelo da supportare l'ipotesi di un collegamento tra le due condizioni, nonostante le basi fisiopatologiche di tale legame rimangano ancora poco chiare. Meccanismi di correlazione possibili sembrano essere: uno stile di vita sedentario, fattori dietetici, l'infiammazione sistemica e la ridotta compliance della parete toracica dell'obeso, la resistenza all'insulina, la presenza di co-morbidità e di comuni predisposizioni genetiche¹³⁻¹⁸.

U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

peroni.diego@tiscali.it

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

Evidenza basata sull'epidemiologia

Studi epidemiologici trasversali hanno evidenziato l'esistenza di un collegamento tra asma e obesità, anche se la forza di tale legame rimane bassa, con un rischio relativo che si aggira tra l'1,5 e il 3,0³⁰⁻³². In tre studi viene valutata la correlazione tra le due malattie rispettivamente in un gruppo esiguo di soggetti adolescenti afro-americani²⁸, in un grande studio di coorte di bambini canadesi di 11 anni¹⁶ e in un gruppo di bambini italiani²⁹. Nello studio canadese la diagnosi di asma riportata dalla madre non era associata al sovrappeso. Inoltre, in questi studi trasversali, obesità e asma sono alcuni tra diversi fattori indagati simultaneamente ed è impossibile distinguere tra causa ed effetto³³.

Esistono comunque numerosi studi longitudinali condotti su bambini e adolescenti che mostrano invece un risultato positivo per l'associazione, in particolare supportano la correlazione tra sovrappeso e futuro rischio di sviluppare asma³². Uno studio effettuato sulla coorte di Tucson ha evidenziato che il sovrappeso e l'obesità a 11 anni d'età è associato ad asma non remittente dopo la pubertà³⁴. Le femmine, ma non i maschi, obese o sovrappeso di età compresa tra i 6 e gli 11 anni avevano un rischio 7 volte maggiore di sviluppare asma rispetto ai coetanei normopeso³⁵. Gilliland et al. hanno osservato come l'obesità e il sovrappeso siano associati ad asma di nuova insorgenza, con un rischio relativo rispettivamente dell'1,52 e del 1,60³⁶. I maschi, ma non le femmine, con BMI > 85 percentile, in uno studio di Mannino et al., avevano un rischio aumentato di sviluppare asma negli anni successivi³⁷. Recentemente Mamun et al. hanno rilevato che un aumento del BMI z-score tra 5 e 14 anni d'età è associato con un aumentato rischio di sviluppare sintomi di asma durante l'adolescenza, con una forte associazione, ritenuta però non significativa, con il sesso maschile³⁸. In tale studio l'associazione rimane forte con aggiustamenti per una serie di fattori come l'esposizione precoce, ovvero il peso alla nascita, la durata dell'allattamento al seno, lo stile di vita materno durante la gravidanza, la dieta, l'attività fisica e le ore passate davanti alla TV, rilevate al controllo a 14 anni³⁸. Infine, in un altro studio, la variazione annuale dei BMI z-scores era significativamente associata con l'asma nelle femmine³⁹.

L'atopia è un'altra importante caratteristica dell'asma nell'infanzia, dato che almeno il 90% dei bambini asmatici presenta una sensibilizzazione verso un allergene⁴⁰⁻⁴¹. È stata quindi indagata anche l'esisten-

za di una correlazione tra obesità e atopia; tuttavia gli studi atti a dimostrare tale ipotesi hanno dato esiti negativi³¹. Mutius et al. nello studio NHANES che valutava più di 7500 bambini hanno rilevato un'associazione positiva tra BMI e asma e uso di farmaci antiasmatici, ma hanno fallito nel dimostrare qualsiasi relazione tra sovrappeso e atopia²¹. Risultati simili hanno ottenuto i ricercatori in uno studio neozelandese nel quale è stata dimostrata la correlazione tra BMI e respiro sibilante ma non tra BMI e atopia o iperreattività bronchiale¹⁴. Gold et al., seguendo un gruppo di bambini per 4 anni, hanno dimostrato che il rischio di insorgenza di asma era più elevato nei bambini che erano sovrappeso al momento del reclutamento, effetto limitato ai bambini non allergici³⁹. Eneli et al. non hanno rilevato alcuna associazione tra BMI e atopia o rinite allergica nel gruppo di bambini tedeschi da loro studiati⁴². Garcia-Marcos et al. hanno dimostrato che l'obesità è un fattore di rischio per asma severo non allergico sia nei maschi che nelle femmine tra i 6 e i 7 anni, indipendentemente dall'insorgenza di rinocongiuntivite⁴³. Infine, in 1576 bambini belgi in età scolare tra i 3,4 e i 14,8 anni, è stata rilevata un'aumentata prevalenza di sensibilizzazione allergica ma solo nelle femmine sottopeso⁴⁴.

Meccanismi di associazione ipotizzati

L'obesità può essere considerata semplicemente una caratteristica di un certo stile di vita che talvolta si associa all'asma. Tuttavia sono stati proposti diversi meccanismi specifici che possono spiegare la loro associazione.

Cambiamenti nella meccanica delle vie aeree

Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono diminuiti a causa del cambiamento delle proprietà elastiche della parete toracica⁴⁵⁻⁴⁶. La forza retrattile esercitata dal parenchima polmonare sulle vie aeree è ridotta ad un basso volume polmonare. A una bassa capacità funzionale residua le cellule muscolari lisce delle vie aeree possono essere scariche, con un conseguente aumento paradossale del loro accorciamento in risposta al normale tono parasimpatico o ad altri agenti bronco costrittori⁴⁷. È stato quindi ipotizzato che, nei pazienti obesi, il fatto di respirare a bassi volumi correnti non

Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono diminuiti a causa del cambiamento delle proprietà elastiche della parete toracica. L'effetto protettivo dell'inalazione profonda è ridotto non solo negli asmatici ma anche negli obesi.

permetta un normale allungamento delle cellule muscolari lisce delle vie aeree durante la respirazione causandone un distacco dei ponti di actina e miosina. Quindi, maggiore è il volume corrente, maggiore è la conseguente dilatazione bronchiale⁴⁸. Questo fatto, conosciuto come *deep inhalation effect*, effetto dell'inalazione profonda, permette in condizioni normali, un ripristino della dilatazione delle vie aeree. Tale effetto protettivo è ridotto non solo negli asmatici ma anche negli obesi, rispetto ai controlli sani^{49 50}. Perciò da questo deriva che i soggetti obesi presentano una contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree sostanzialmente aumentata e una conseguente restrizione delle stesse.

La riduzione della forza retrattile esercitata dal parenchima polmonare sulle vie aeree può essere anche spiegata dalla ripetuta cronica chiusura delle piccole vie aeree osservata in diversi bambini obesi che respirano a bassi volumi correnti. La reiterata chiusura e apertura delle vie aeree periferiche può infatti determinare la rottura dei punti di attacco degli alveoli ai bronchioli, portando a un'esacerbazione del restringimento delle vie aeree⁵¹.

Da un punto di vista clinico, anche se un pattern restrittivo clinicamente significativo (capacità polmonare totale < 85% del predetto) si osserva principalmente nel bambino affetto da obesità di grave entità, in generale nei soggetti obesi l'abilità nel rispondere a stress naturali, come l'esercizio fisico, è ridotta a causa di

un basso volume corrente. Un basso volume corrente provoca un'alterata contrazione delle cellule muscolari lisce e, di conseguenza, una compromissione della funzionalità polmonare. La ridotta capacità di eseguire l'esercizio fisico nei bambini obesi può essere inoltre spiegata dall'aumentato lavoro respiratorio che genera un aumento della percezione della fatica del lavoro respiratorio stesso e dispnea. Negli adulti sani è stato peraltro dimostrato che la capacità di picco dell'esercizio rimane normale nel soggetto obeso^{52 53}. Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono diminuiti a causa del cambiamento delle proprietà elastiche della parete toracica.

L'effetto protettivo dell'inalazione profonda è ridotto non solo negli asmatici ma anche negli obesi.

Infiammazione sistemica cronica nell'asmatico e nell'obeso

L'asma e l'obesità sono riconosciute come patologie croniche caratterizzate da uno stato infiammatorio sistemico. L'asma è, per definizione, una malattia infiammatoria con infiltrazione di eosinofili, linfociti e altre cellule associate ad iperreattività bronchiale e rimodellamento delle vie aeree con ispessimento della lamina propria e perdita di elasticità con conseguente alterazione della funzionalità polmonare⁵⁴. È stato dimostrato che queste alterazioni sono presenti anche nelle vie aeree di bambini piccoli affetti da asma persistente^{55 56}.

Anche nei bambini obesi è stato dimostrato un basso grado di infiammazione sistemica che causa l'immissione nel circolo sanguigno di una serie di mediatori, conosciuti come adipochine, che inducono uno stato di infiammazione in organi distanti dal tessuto adiposo. Le adipochine includono il TNF- α , l'IL-6, l'eotassina, il VEGF e le proteine chemotattiche per i monociti che sono state associate all'asma e che potrebbero giocare un ruolo nel comune stato di infiammazione⁴⁵. I due principali ormoni coinvolti nella regolazione dell'infiammazione nell'obeso, l'adiponectina e la leptina, sono potenzialmente rilevanti anche nell'asma^{45 47}. L'adiponectina nell'obeso ha un importante effetto antinfiammatorio⁵⁸. La leptina ha invece effetto pro-infiammatorio: in topi sensibilizzati, la stimolazione con l'allergene dopo pre-trattamento con leptina aumenta l'iperreattività bronchiale indotta dall'allergene senza provocare però un aumento degli eosinofili o un'aumentata espressione delle citochine prodotte dai linfociti Th2⁵⁹.

Anche nei bambini obesi è stato dimostrato un basso grado di infiammazione sistemica che causa l'immissione nel circolo sanguigno di adipochine, che inducono uno stato di infiammazione in organi distanti dal tessuto adiposo.

Alti livelli di leptina sono stati associati a un incremento della prevalenza durante la vita di asma, soprattutto dell'asma non atopico⁶⁰. Nei pazienti asmatici i livelli sierici di leptina sono alti indipendentemente dallo stato di obesità^{61 62}: questo dato può portare a supporre che la leptina contribuisca alla cascata infiammatoria tipica dell'asma e che possa essere il prodotto dello stato d'infiammazione sistemica presente nella malattia^{45 63}. Per quanto riguarda le adiponectine, invece, numerosi studi sembrano negare l'ipotesi che questi mediatori possano essere coinvolti nell'associazione tra obesità e asma. Manca una significativa associazione tra adipochine e altri markers dell'asma come diagnosi di asma da parte di un medico, risposta al broncodilatatore, ostruzione delle vie aeree e ossido nitrico esalato in recenti studi di coorte longitudinali^{64 65}.

Attività fisica e stile di vita

Il parallelo aumento di asma e obesità, supportato da molti possibili fattori causali, potrebbe essere il risultato di una progressiva riduzione dell'attività fisica e dell'adozione di uno stile di vita più sedentario osservato nei paesi occidentali nelle ultime decadi. L'aumento delle aree edificate, la riduzione degli spazi verdi in cui condurre l'attività fisica in modo sano, il maggior numero di ore passate davanti a TV, computer e video games e l'aumentata introduzione di cibo e calorie hanno prodotto un radicale cambiamento dello stile di vita dei bambini, costituendo una reale emergenza

per la salute pubblica⁶⁶. L'obesità è spesso associata a mancanza di attività fisica e può contribuire all'insorgenza di affanno che potrebbe essere interpretato facilmente come asma o wheezing. La presenza di sintomi determina una ulteriore riduzione dell'attività fisica che, in un circolo vizioso, aumenta la tendenza ad uno stile di vita sedentario e l'aumento del sovrappeso⁶⁷. Il *Childhood Asthma Management Program (CAMP) Study* dimostra che i bambini affetti da asma di grado lieve-moderato hanno un rischio significativo di diventare sovrappeso⁶⁸. Il sovrappeso, nel bambino asmatico, è associato a basso QI, ritiro sociale e maggiore stress psicologico interno. Inoltre con l'aumentare dell'età dei bambini il gruppo dei soggetti sovrappeso mostra un'aumentata evidenza di problemi comportamentali e un'ulteriore diminuzione dell'attività fisica⁶⁸.

Rilevanza della definizione di asma

Per stabilire la forza dell'associazione tra asma e obesità è prima necessario chiarire la definizione di asma alla quale ci si riferisce. Infatti, la maggior parte degli studi epidemiologici condotti sui bambini considera come asma una diagnosi medica di asma e/o i sintomi asma-correlati riportati dai genitori, l'utilizzo di farmaci antiasmatici o gli accessi al pronto soccorso nei precedenti 12 mesi. La diagnosi di asma quindi è spesso basata su dati non oggettivi. Le linee guida internazionali invece suggeriscono di includere nella definizione dell'asma caratteristiche cliniche più stringenti come la broncoreversibilità, l'iperreattività bronchiale, l'atopia e l'infiammazione bronchiale⁶⁹. Quando vengono seguite queste direttive, sono pochi gli studi che confermano la storia di sintomi di asma con misurazioni oggettive e l'associazione tra asma e obesità sembra essere meno consistente. Mentre l'asma riportato dal paziente è utile a fini epidemiologici, è ragionevole ritenere che alcuni dei pazienti con riferita asma, se valutati attraverso tests clinici, non siano realmente affetti da asma ma abbiano sintomi respiratori dovuti all'obesità, aumentando falsamente il numero di obesi asmatici^{70 71}. Quindi, quando la diagnosi di asma si basa sui sintomi, sulla diagnosi da parte di un medico e sull'uso di farmaci antiasmatici la correlazione tra asma e obesità sembra essere evidente, mentre quando si basa su test diagnostici specifici l'associazione è meno forte. La diagnosi di asma va quindi verificata mediante misurazioni oggettive: spirometria con broncodilata-

tore, test alla metacolina, test da sforzo, ossido nitrico nell'esalato bronchiale, sputo indotto. La mancanza di broncoreversibilità alla spirometria può indicare un'ostruzione fissa delle vie aeree o una funzionalità quasi normale. In tali casi, per valutare l'iperreattività bronchiale, è utile eseguire un test alla metacolina, un test da sforzo o un test al mannitolo⁷². Per valutare l'infiammazione bronchiale possono essere facilmente eseguiti nel bambino tests non invasivi come la misurazione dell'ossido nitrico esalato e la citologia dello sputo indotto, dimostrando un aumentato valore di NO esalato e la prevalenza eosinofila o neutrofila rispettivamente nell'asma atopico e non atopico. La dimostrazione dell'infiammazione bronchiale non solo supporta la diagnosi ma definisce anche il fenotipo di asma e il grado di controllo della malattia⁷².

Castro-Rodriguez et al. nel loro studio longitudinale hanno valutato la risposta al broncodilatatore (variazione del FEV₁) e la variabilità del picco di flusso nelle bambine sovrappeso³⁵. Queste misurazioni oggettive della funzionalità polmonare variavano significativamente nelle bambine obese rispetto a quelle normopeso portando gli autori a considerare che ci dovesse essere un'anomalia nella regolazione del tono bronchiale a quest'età nei soggetti sovrappeso. Negli adulti affetti da asma persistente di grado moderato-severo, l'analisi dei parametri nei soggetti normopeso versus sovrappeso/obesi ha dimostrato soltanto una differenza molto esigua nel FEV₁, FEV₁/FVC, uso di salbutamolo e qualità di vita⁷³. Gli autori hanno rilevato che l'aumento del BMI non era associato a un maggior deterioramento clinicamente significativo della funzionalità polmonare nei soggetti con asma persistente⁷³.

Per quanto riguarda l'iperreattività bronchiale, in un recente studio di coorte dalla nascita, Scholtens et al. hanno valutato peso, altezza e respiro sibilante e dispnea e hanno misurato l'iperreattività bronchiale all'età di otto anni con un test alla metacolina, osservando un aumento significativo del rischio di dispnea ma non di respiro sibilante nei bambini sovrappeso di età tra i 6 e i 7 anni⁷⁴. Inoltre la prevalenza di aumento dell'iperreattività bronchiale nell'intera popolazione nello studio era molto alta (40% dei soggetti), associata significativamente con sovrappeso/obesità (BMI > 85° percentile) all'età di 8 anni⁷⁴. Comunque, anche nell'editoriale che accompagnava questo studio era enfatizzato che la dispnea nei bambini sovrappeso può non sempre essere asma. Il fallimento nel dimostrare un'associazione significativa tra BMI e respiro sibilante, tra BMI e prescrizione di corticosteroidi per

via inalatoria, e BMI e dispnea a riposo può sostenere l'ipotesi che la dispnea sia primariamente causata da fattori diversi dall'asma^{74,75}. Un altro studio, in cui veniva condotto un follow-up a lungo termine su soggetti con bronchiolite, non ha dimostrato nei bambini sovrappeso un rischio aumentato di iperreattività bronchiale, valutata con un test da sforzo⁷⁶. Inoltre, anche due precedenti studi hanno fallito nel rilevare un'aumentata prevalenza di iperreattività bronchiale tra i bambini con BMI alto. In un ampio studio di coorte su bambini israeliani, i soggetti obesi mostravano una più alta prevalenza di respiro sibilante, di asma diagnosticato da un medico e maggior uso di farmaci per via inalatoria, rispetto ai bambini non obesi¹⁵. Comunque, l'iperreattività bronchiale era significativamente maggiore tra i soggetti non obesi rispetto a quelli obesi. Nello studio CAMP un BMI maggiore era associato a parametri di funzionalità polmonare più bassi ma non a iperreattività bronchiale⁷⁷.

Obesità e controllo dell'asma

Precedenti studi hanno ipotizzato che l'obesità sia associata a un fenotipo di asma più severo, soprattutto negli adulti^{78,79}. Nei bambini obesi, invece, l'asma deve essere considerata più di difficile controllo che di aumentata severità. L'asma difficile è definita come asma scarsamente controllata (sintomi ricorrenti, esacerbazioni frequenti, limitazione dell'attività di tutti i giorni, ripetuti accessi al pronto soccorso) nonostante un trattamento medico ottimale^{72,80}. L'asma difficile può insorgere in pazienti con asma obiettivamente lie-

L'obesità può influenzare la percezione dei sintomi di asma e modificare il controllo della malattia attraverso le co-morbidità associate all'asma, come il reflusso gastro-esofageo e la sindrome delle apnee notturne.

ve, moderata o severa. Nell'asma difficile da controllare c'è una disparità tra le aspettative del paziente e i risultati. Alcuni pazienti possono diventare iperreattivi assumendo dosi di farmaco eccessive rispetto al loro obiettivo livello di anormalità, correndo il rischio di aumentare soltanto gli effetti collaterali dei farmaci⁸⁰. I bambini che hanno un'asma difficile da controllare possono presentare diversi fattori che contribuiscono a questo stato, come esposizione ad allergeni o al fumo di sigaretta, presenza di fattori psicosociali negativi, vita sedentaria, sovrappeso o obesità e patologie concomitanti. In tali pazienti l'asma può essere difficile da controllare anche, semplicemente, perché il paziente non assume la terapia. Nell'asma difficile, inoltre, è d'obbligo una rivalutazione della diagnosi⁷², attraverso una misurazione oggettiva dell'asma con spirometria, test di iperreattività bronchiale e valutazione dei markers di infiammazione bronchiale, al fine di caratterizzare meglio il paziente^{72 80} e permettere di escludere l'asma in taluni soggetti e classificare la severità della malattia negli altri⁸¹. Valutazioni oggettive dell'asma attraverso le suddette misurazioni danno l'opportunità di evidenziare un'asma erroneamente diagnosticata, la cui diagnosi sarebbe basata altrimenti solo su sintomi riportati dal bambino o dai genitori^{82 83}. Un terzo dei soggetti adulti, obesi e non, con diagnosi di asma fatta da un medico, in realtà, quando la malattia veniva valutata con metodi oggettivi, non avevano veramente l'asma, con il conseguente alto rischio di sovra-diagnosi⁸¹. In questi casi, è inusuale che pazienti con sintomi di asma al momento della valutazione non presentassero iperreattività bronchiale e broncoreversibilità e deve certamente suggerire una diagnosi alternativa^{72 84 85}. Una volta che tutte queste questioni sono state definite, rimane solo un piccolo gruppo di bambini che hanno realmente un'asma severa nonostante la terapia⁷². I soggetti obesi, quindi, possono essere più spesso sintomatici, aver bisogno di maggiori prescrizioni di farmaci antiasmatici, di un maggior numero di visite urgenti e di ricoveri per asma^{70 86-88}. Sin et al.⁷⁰ hanno dimostrato negli obesi un aumentato rischio di asma, di dispnea e un maggior uso di broncodilatatori, ma non hanno rilevato maggiore prevalenza di ostruzione delle vie aeree rispetto ai soggetti normopeso. La dispnea è spesso il prodotto di un insieme complesso di sintomi psicosociali ed è caratterizzata dalla sensazione soggettiva di aumento del lavoro necessario per respirare, soprattutto durante l'esercizio fisico. La dispnea nei soggetti obesi può smascherare altre condizioni associate, come malattie respiratorie o cardiache. Questo porta a pensare

che l'obesità possa più verosimilmente influenzare la percezione dei sintomi di asma e modificare il controllo della malattia attraverso le co-morbidità associate all'asma, come il reflusso gastro-esofageo e la sindrome delle apnee notturne^{72 80}. Queste condizioni devono essere ricercate ed escluse anche nell'infanzia, dato che possono essere presenti nei soggetti sovrappeso e sono esse stesse associate ad asma e respiro sibilante. Il reflusso gastroesofageo spesso coesiste con l'asma e l'obesità, anche nei bambini. Uno studio di 33 bambini valutati per asma difficile ha rivelato un pH anormale nel 73% dei soggetti⁸⁹, portando a considerare che, in quei pazienti che presentano una storia clinica suggestiva e sintomi non responsivi al trattamento antiasmatico, può essere indicato un trattamento di 6 mesi con farmaci antireflusso⁷².

Nei bambini è stato dimostrato che i disordini del respiro nel sonno possono essere parzialmente spiegati dal legame tra obesità e asma: i bambini con respiro sibilante hanno non solo un'aumentata prevalenza di asma ma anche più frequentemente una sindrome delle apnee notturne¹³. L'aumento della deposizione di tessuto adiposo nella regione faringea e la riduzione dei volumi polmonari correnti, frequenti degli obesi, agiscono insieme nel ridurre il calibro delle vie aeree superiori e nell'aumentare il loro collabimento^{82 91}. Le vie aeree sono così predisposte a ripetute chiusure durante il sonno^{82 91}. Nei bambini obesi è stato inoltre dimostrato come sia il russamento abituale che la sindrome delle apnee notturne siano associate ad aumentata infiammazione delle vie aeree misurata, ad esempio, con l'ossido nitrico esalato⁹². Comunque, in assenza di disordini del respiro notturno, il livello di ossido nitrico era entro i limiti di normalità, escludendo una delle principali caratteristiche dell'asma⁸².

I bambini con respiro sibilante hanno non solo un'aumentata prevalenza di asma ma anche più frequentemente una sindrome delle apnee notturne.

Conclusioni

I bambini obesi o sovrappeso spesso riferiscono una maggiore limitazione dell'attività fisica rispetto ai soggetti normopeso, nonostante i tests di funzionalità polmonare non differiscano nei due gruppi⁹³. I bambini asmatici che sono anche sovrappeso possono percepire la loro asma di grado più severo rispetto a quanto verificato strumentalmente e sperimentare una maggiore limitazione dell'attività fisica; per questa ragione ricevono maggiori prescrizioni di farmaci in generale e usano più farmaci antiasmatici^{82 93}. Questi pazienti hanno, inoltre, una probabilità significativamente maggiore di essere ricoverati, malgrado gli interventi terapeutici⁸⁸. L'obesità aumenta il lavoro respiratorio e diminuisce i volumi polmonari, dando al paziente un'augmentata sensazione di dispnea e di sintomi simil-asmatici che possono essere erroneamente diagnosticati⁷⁵. La dispnea nei bambini obesi, soprattutto durante l'esercizio fisico, non dovrebbe essere considerata sempre una manifestazione di asma o di broncocostrizione indotta dall'esercizio; dovrebbero invece rientrare nella diagnosi differenziale della dispnea la normale e fisiologica limitazione all'esercizio, la disfunzione delle corde vocali, la sindrome da iperventilazione e la scarsa condizione fisica⁷². La scarsa condizione fisica è una causa comune di dispnea ed è piuttosto frequente nei bambini sedentari e sovrappeso che non hanno asma ma sintomi che assomigliano al broncospasmo e che possono essere sovra-diagnosticati. Quindi il sovrappeso può comportare un importante impatto sulla salute, dal momento che l'eccesso di peso corporeo è associato ad una ulteriore diminuzione della qualità di vita nei bambini con asma⁹⁴.

La dispnea nei bambini obesi, soprattutto durante l'esercizio fisico, non dovrebbe essere considerata sempre una manifestazione di asma o di broncocostrizione indotta dall'esercizio.

Cosa viene prima?

Dalla revisione della letteratura pediatrica emerge che l'obesità aumenta l'incidenza e la prevalenza di asma e al tempo stesso ne riduce il controllo. Abbiamo descritto diversi meccanismi che possono spiegare questa relazione, tra i quali sottolineiamo il volume polmonare e il ridotto volume corrente, l'alto grado di infiammazione sistemica, i cambiamenti negli ormoni che originano dal tessuto adiposo, le co-morbidità dell'obesità che esacerbano l'asma e una quota di comuni eziologie, in particolare la ridotta attività fisica e, forse, lo stile di vita sedentario in generale⁶⁵.

Un approfondimento delle nostre conoscenze riguardo ai meccanismi che sottendono alla relazione tra asma e obesità possono fornire nuove strategie terapeutiche da utilizzare nei soggetti obesi asmatici. È altresì non semplice stabilire cosa venga prima o quale fattore agisca maggiormente sull'altro e se sia possibile distinguere tra causa ed effetto. Alla luce di queste considerazioni, è sempre più auspicabile un approccio multidisciplinare per comprendere la complessità dei fattori che caratterizzano sia l'obesità che l'asma.

Bibliografia

- 1 Boner AL, Martinati LC. *Diagnosis of asthma in children and adolescents*. Eur Respir Rev 1997;7:3-7.
- 2 Myers TR. *Pediatric asthma epidemiology: incidence, morbidity, and mortality*. Respir Care Clin N Am 2000;6:1-14.
- 3 Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, et al. *Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy*. Eur Respir J 2001;17:881-6.
- 4 Peat JK, Haby M, Spikier J, et al. *Has the prevalence of asthma increased? Results from two population study conducted at a nine year interval in Busselton, Western Australia*. Br Med J 1992;305:1326-9.
- 5 Shaw RA, Crahe J, O'Donell TV. *Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-1989*. Arch Dis Child 1990;65:1319-23.
- 6 Gerden PJ, Mullaly DI, Evans R III. *National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976-1989*. Pediatrics 1988;81:1-7.
- 7 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phase one and three*

- repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- 8 Patel SP, Jarvelin M, Little M. *Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children*. *Environmental Health* 2008;7:57-66.
 - 9 Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. *National surveillance for asthma: United States, 1980-2004*. *MMWR Surveill Summ* 2007;6:1-54.
 - 10 World Health Organization. *Preventing Chronic Diseases: a vital investment*. Geneva Switzerland: WHO, 2005.
 - 11 *Overweight and obesity*. Atlanta (GA): Center for disease control and prevention: 2007. Available at <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/index.htm>. Accessed September 30, 2009.
 - 12 World Health Organization. *Risk factors*. *World Health Report 2002*. Geneva, Switzerland: WHO 2002.
 - 13 Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. *Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:659-64.
 - 14 Wickens K, Barry D, Friezema A, et al. *Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000*. *Thorax* 2005;60:7-12.
 - 15 Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, et al. *The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis?* *J Asthma* 2004;41:403-10.
 - 16 To T, Vydykhan TN, Dell S, et al. *Is obesity associated with asthma in young children?* *J Pediatr* 2004;144:162-8.
 - 17 Rizwan S, Reid J, Kelly Y, et al. *Trends in childhood and parental asthma prevalence in Merseyside, 1991-1998*. *J Public Health (Oxford)* 2004;26:337-42.
 - 18 Schachter LM, Peat JK, Salome CM. *Asthma and atopy in overweight children*. *Thorax* 2003;58:1031-5.
 - 19 Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, et al. *Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:269-75.
 - 20 von Kries R, Hermann M, Grunert VP, et al. *Is obesity a risk factor for childhood asthma?* *Allergy* 2001;56:318-22.
 - 21 von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. *Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III*. *Thorax* 2001;56:835-8.
 - 22 Chinn S, Rona RJ. *Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children?* *Thorax* 2001;56:845-50.
 - 23 Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. *Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK*. *Thorax* 2001;56:133-7.
 - 24 Epstein LH, Wu YW, Paluch RA, et al. *Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Obes Res* 2000;8:575-81.
 - 25 Huang SL, Shiao GM, Chou P. *Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan*. *Clin Exp Allergy* 1999;29:323-9.
 - 26 Schwartz J, Gold D, Dockery DW, et al. *Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race*. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:555-62.
 - 27 Somerville SM, Rona RJ, Chinn S. *Obesity and respiratory symptoms in primary school*. *Arch Dis Child* 1984;59:940-4.
 - 28 Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, et al. *Asthma and obesity in adolescents: is there an association?* *J Asthma* 2001;38:509-15.
 - 29 Vignolo M, Silvestri M, Parodi A, et al. *Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents*. *J Asthma* 2005;42:185-9.
 - 30 Sood A. *Does obesity weigh heavily on the health of the human air way?* *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:921-4.
 - 31 Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, et al. *The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only*. *Clin Exp Allergy* 2007;37:476-84.
 - 32 Flaherman V, Rutherford GW. *A meta-analysis of the effect of high weight on asthma*. *Arch Dis Child* 2006;91:334-9.
 - 33 Ford E. *The epidemiology of obesity and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.
 - 34 Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, et al. *Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.
 - 35 Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. *Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.
 - 36 Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. *Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children*. *Am J Epidemiol* 2003;158:406-15.

- 37 Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, et al. *Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY)*. *Int J Obesity* 2006;30:6-13.
- 38 Mamun AA, Lawlor DA, Alati R, et al. *Increase in body mass index from age 5 to 14 years predicts asthma among adolescents: evidence from a birth cohort study*. *Int J Obesity* 2007;31:578-83.
- 39 Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, et al. *Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children*. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:514-21.
- 40 Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. *Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children*. *Lancet* 2008;372:1100-6.
- 41 Warner JO, Price JF. *House dust mites sensitivity in childhood asthma*. *Arch Dis Child* 1978;53:710-3.
- 42 Eneli IU, Karmaus WK, Davis S, et al. *Airway hyperresponsiveness and body mass index: the Child Health and Environment Cohort Study in Hesse, Germany*. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:530-7.
- 43 Garcia-Marcos L, Arnedo Pena A, Busquets-Monge R, et al. *How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1174-8.
- 44 van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, et al. *Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms*. *Pediatric Allergy Immunol* 2009;20:246-53.
- 45 Shore SA. *Obesity and asthma: possible mechanisms*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
- 46 Naimark A, Cherniack RM. *Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity*. *J Appl Physiol* 1960;15:377-82.
- 47 Shore SA, Johnston RA. *Obesity and asthma*. *Pharmacol Ther* 2006;110:83-102.
- 48 Gump A, Haughney L, Fredberg J. *Relaxation of activated airway smooth muscle: relative potency of isoproterenol vs. tidal stretch*. *J Appl Physiol* 2001;90:2306-10.
- 49 Boulet LP, Turcotte H, Boulet G, et al. *Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: Influence of body mass index*. *Can Respir J* 2005;12:371-6.
- 50 Crimi E, Pellegrino R, Milanese M, et al. *Deep breaths, methacholine, and airway narrowing in healthy and mild asthmatic subjects*. *J Appl Physiol* 2002;93:1384-90.
- 51 Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. *Closing volume: a reappraisal (1967-2007)*. *J Appl Physiol* 2007;99:567-83.
- 52 Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, et al. *Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:116-23.
- 53 Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, et al. *Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women*. *J Appl Physiol* 2007;102:2217-26.
- 54 Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- 55 Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. *Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:476-82.
- 56 Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. *Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:858-64.
- 57 Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9.
- 58 Alberti L, Gilardini L, Girola A, et al. *Adiponectin receptors gene expression in lymphocytes of obese and anorexic patients*. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:344-9.
- 59 Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. *Effect of leptin on allergic airway responses in mice*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
- 60 Nagel G, Koenig W, Rapp K, et al. *Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren*. *Pediatric Allergy Immunol* 2009;20:81-8.
- 61 Guler N, Kurerleri E, Ones U, et al. *Leptin: does it have any role in childhood asthma?* *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
- 62 Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. *Association between leptin and asthma in adults*. *Thorax* 2006;61:300-5.
- 63 Kim KW, Shin YH, Lee ES, et al. *Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma*. *Pediatric Allergy Immunol* 2008;19:535-40.
- 64 Sutherland TJ, Sears MR, McLachlan C, et al. *Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:101-7.
- 65 Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, et al. *Obesity, adipokines and asthma*. *Allergy* 2009;64:770-7.
- 66 Brisbon N, Plumb J, Brawer R, et al. *The asthma and obesity epidemics: the role played by the built environment: a Public Health perspective*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1024-8.
- 67 Lucas SR, Platts-Mills TAE. *Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:928-34.
- 68 Bender BG, Fuhlbrigge A, Walders N, et al. Over-

- weight, race and psychological distress in children in the Childhood Asthma Management Program. *Pediatrics* 2007;120:805-13.
- ⁶⁹ Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2008*. [accessed September 2009] Available from; www.ginasthma.org.
- ⁷⁰ Sin DD, Jones RL, Man SF. *Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction*. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-81.
- ⁷¹ Beuther DA, Sutherland ER. *Overweight, obesity, and incident asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
- ⁷² Fleming L, Wilson N, Bush A. *Difficult to control asthma in children*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:190-5.
- ⁷³ Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, et al. *Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1328-34.
- ⁷⁴ Scholtens S, Wijga AH, Seidell J, et al. *Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1312-8.
- ⁷⁵ Schwartzstein RM, Gold DR. *Dyspnea in overweight children: is it asthma?* *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1319-20.
- ⁷⁶ Hyvarinen M, Sidorof V, Korppi M. *Overweight: no association with asthma or bronchial reactivity in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1119.
- ⁷⁷ Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. *Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP)*. *Thorax* 2003;58:1036-41.
- ⁷⁸ Sin DD, Sutherland ER. *Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma*. *Thorax* 2008;63:1018-23.
- ⁷⁹ Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. *Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32-9.
- ⁸⁰ Harrison BDW. *Difficult asthma in adults: recognition and approaches to management*. *Int Med J* 2005;35:543-7.
- ⁸¹ Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet L, et al. *Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults*. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
- ⁸² Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. *The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies*. *CMAJ* 2006;174:1293-9.
- ⁸³ Stanbrook MB, Kaplan A. *The error of not measuring asthma*. *CMAJ* 2008;179:1099-100.
- ⁸⁴ Weinberger M, Abu-Hasan M. *Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma*. *Pediatrics* 2007;120:855-64.
- ⁸⁵ Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. *Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what?* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:366-71.
- ⁸⁶ Thomson CC, Clark S, Camargo CA Jr. *Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department*. *Chest* 2003;124:795-802.
- ⁸⁷ Belamarich PF, Luder E, Kattan M, et al. *Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma?* *Pediatrics* 2000;106:1436-41.
- ⁸⁸ Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, et al. *Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma*. *Pediatrics* 2007;120:734-40.
- ⁸⁹ Kavanagh C, Saglani S, Wilson N, et al. *Management of children and adolescents with difficult asthma: experience of a tertiary referral centre*. *Arch Dis Child* 2006; 91:S54.
- ⁹⁰ Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. *Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors*. *Sleep* 2009;32:731-6.
- ⁹¹ Series F. *Upper airway muscles awake and asleep*. *Sleep Med Rev* 2002;6:229-42.
- ⁹² Verhulst SL, Aerts L, Jacobs S, et al. *Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents*. *Chest* 2008;134:1169-75.
- ⁹³ Pianosi PT, Davis HS. *Determinants of physical fitness in children with asthma*. *Pediatrics* 2004;113:e225-9.
- ⁹⁴ van Gent R, van der Ent C, Rovers MM, et al. *Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:591-6.

Allergia al pesce e cross-reazioni

Iride Dello Iacono, Maria Giovanna Limongelli, Carlo Parente, Elziario Varricchio, Angelo Maria Basilicata, Gennaro Vetrano



Parole chiave: allergia al pesce, Parvalbumina, cross-reattività

Abstract

Il pesce ed i suoi prodotti derivati giocano un ruolo importante nella nutrizione umana, costituendo una risorsa proteica veramente preziosa; comunque, le proteine in esso contenute, possono rappresentare un potente allergene alimentare. Il pesce, infatti, è il terzo più frequente allergene dopo uovo e latte vaccino in gran parte d'Europa. La maggior parte dei casi di allergia al pesce sono IgE-mediati e seguono, quindi, all'ingestione, al contatto o all'inalazione di vapori alla cottura. Sono stati, tuttavia, ugualmente riportati casi di allergia non IgE-mediata, come la *Food protein-induced Enterocolitis Syndrome* (FPIES) da pesce. Il maggior allergene del pesce è rappresentato dalla Beta-Parvalbumina, una Ca²⁺-binding protein, considerata essere un Pan-Allergene cross-reattivo. L'articolo focalizza l'incidenza, i quadri clinici, la diagnosi e la persistenza nel tempo di questa forma di Allergia Alimentare. Inoltre, in considerazione della possibile cross-reattività, gli Autori si propongono di rispondere al quesito se, di fronte ad un bambino che abbia presentato una reazione IgE-mediata ad una specie di pesce, sia indispensabile escludere totalmente questo alimento dalla dieta o se la revisione della letteratura possa orientare, in singoli e selezionati casi, verso una scelta diversa.

Caso clinico

Simone, all'età di 10 mesi, quando era ancora allattato al seno, aveva presentato orticaria da contatto agli arti inferiori, dopo che la madre aveva pulito e messo a cucinare del pesce (sogliola). Da quel momento la madre aveva evitato accuratamente di cucinare qualsiasi tipo di pesce, ma lo assumeva, insieme ai crostacei, al ristorante. A 13 mesi di età, Simone giunge alla nostra osservazione con il quesito specifico se, alla luce dell'episodio precedente, possa introdurre o no questo alimento nella dieta. Il piccolo presenta una lieve dermatite atopica, continua ad essere allattato al seno e non mostra allergia nei confronti di alcun altro cibo introdotto regolarmente nella sua alimentazione.

Eseguiamo Skin Prick Test (SPT), Prick by Prick (PbP) e dosaggio delle IgEs, tutti positivi per merluzzo, sogliola, tonno e salmone (Tab. I). Concludiamo per l'esclusione di ogni tipo di pesce dalla dieta di Simone fino a nuova rivalutazione.

Il bambino ritorna alla nostra osservazione dopo 5 anni. La dermatite atopica è guarita e non ha sviluppato altre allergie alimentari. È allergico agli acari della polvere di casa. La madre ha accuratamente evitato anche solo il contatto con il pesce.

C'è stato, tuttavia, un episodio che l'ha incoraggiata a tornare a consulenza allergologica: alcuni mesi prima, involontariamente, Simone ha mangiato qualche cucchiaino di insalata di riso, contenente

U.O.S. di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

iridedello@hotmail.com

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

Tab. I. Test cutanei ed IgEs a 13 mesi.

| | SPT | PbP | IgEs |
|----------|------|---------------|------------|
| Merluzzo | 7 mm | 8 mm | 10 KUA/l |
| Sogliola | 8 mm | 8 mm | 8 KUA/l |
| Tonno | 4 mm | Lieve eritema | 1,5 KUA/l |
| Salmone | 4 mm | Lieve eritema | 1,37 KUA/l |

tonno in scatola, e non ha presentato alcun sintomo. Non ha mai assunto, finora, frutti di mare, esclusi dalla dieta per prudenza. Ripetiamo SPT, PbP, Dosaggio IgEs, intensamente positivi ancora per merluzzo e sogliola (Tab.II). Introduciamo, in ambiente protetto per maggiore prudenza, il gamberetto e le vongole. Nessuna reazione al test di provocazione orale (TPO). Dopo averla opportunamente edotta dei rischi, ma anche delle probabilità che Simone possa assumere il tonno (considerato anche l'episodio di tolleranza riferito), concordiamo con la madre un TPO con questo pesce. Il challenge viene eseguito con esito negativo. Dopo qualche mese, incoraggiati dalla risposta negativa del challenge precedente, eseguiamo TPO con salmone: Simone assume 100 g di questo pesce senza alcun sintomo. Resta il dubbio che l'episodio riferito, a 13 mesi, sia stata sola un'orticaria da contatto ed eseguiamo TPO con sogliola: l'assunzione di 10 grammi provoca orticaria generalizzata, angioedema delle labbra ed intensa rinocongiuntivite. Concludiamo per un'allergia alla sogliola in bambino che tollera tonno e salmone, liberalizzati pertanto nella dieta. Il caso clinico descritto offre lo spunto per rispondere al seguente quesito:

In un bambino che ha presentato una reazione IgE-mediata verso un tipo di pesce, eseguiremo un TPO con altri pesci, magari prick by prick negativi, con

Tab. II. Test cutanei ed IgEs a 6 anni.

| | SPT | PbP | IgEs |
|------------|----------|----------|--------------|
| Merluzzo | 8 mm | 8 mm | 18,3 KUA/l |
| Sogliola | 9 mm | 8 mm | 17,5 KUA/l |
| Tonno | negativo | negativo | < 0,35 KUA/l |
| Salmone | 4 mm | 4 mm | 1,17 KUA/l |
| Gamberetto | / | negativo | < 0,35 KUA/l |
| Vongole | / | negativo | / |

l'obiettivo di liberalizzare la dieta per quelli tollerati, o dovremmo mantenere il bambino nella più prudente e allargata raccomandazione di evitare di mangiare ogni tipo di pesce?

L'allergia al pesce: uno sguardo rapido alla letteratura...

L'allergia al pesce ha giocato un ruolo preminente nella storia delle reazioni avverse ad alimenti, essendo l'allergene del pesce il primo con cui Prausnitz e Kustner dimostrarono la possibilità di trasferire passivamente le reazioni allergiche mediante iniezione del siero di un soggetto allergico nella cute di un soggetto normale; il fattore sierico in grado di realizzare ciò, negli anni successivi, sarebbe stato identificato nelle IgE.

Nel lontano 1960, Aas pubblicò il più ampio studio sull'allergia al pesce¹, dimostrando che l'attività allergenica risiede nel muscolo, ma, recentemente, sono stati sollevati dubbi sul fatto che alcuni prodotti come la gelatina del pesce, ottenuta dalla cute e dalle ossa, possano contenere attività allergenica in forma di collagene. Ciò può rappresentare un problema qualora la gelatina del pesce sia usata nei vaccini o sia contenuta come allergene nascosto in altri alimenti. Sono stati, infatti, descritti casi di anafilassi per involontaria ingestione di questo alimento nascosto nei cibi².

Il pesce ed i suoi prodotti derivati giocano un ruolo importante nella nutrizione umana, costituendo una risorsa proteica veramente preziosa; comunque, le proteine del pesce possono rappresentare un potente allergene alimentare. Il pesce, infatti, è il terzo più frequente allergene dopo uovo e latte vaccino nella maggior parte d'Europa³. È ben accettato che la principale via di sensibilizzazione agli alimenti sia il tratto gastrointestinale. Questo meccanismo è stato confermato anche per gli allergeni del merluzzo in studi sugli animali e sugli uomini. L'uso di un antiacido che incrementa il pH gastrico può risultare in una digestione incompleta ed in tal modo aumentare l'esposizione verso le proteine allergeniche del pesce o frammenti proteici.

La comparsa di sintomi allergici risulta non solo dopo l'ingestione dell'alimento ittico, ma può anche essere evocata dall'inalazione di vapori cotti e dalla manipolazione del pesce in ambiente domestico, ma ancora di più in sede occupazionale. I sintomi, in tal caso, si

La maggior parte dei casi di allergia al pesce sono IgE-mediati e seguono, quindi, all'ingestione, al contatto o all'inalazione di vapori alla cottura.

manifestano principalmente a carico delle vie aeree superiori ed inferiori o come dermatite, mentre l'anafilassi si vede raramente con questo tipo di esposizione. Recentemente, il numero di nuovi casi di allergia al pesce durante i primi 5 anni di vita appare essere in diminuzione. Ciò può riflettere una tendenza genitoriale a ritardare l'introduzione del pesce nella dieta del lattante, nonostante manchino pubblici appelli medici in tal senso ⁴.

La maggior parte dei casi di allergia al pesce sono IgE-mediati e seguono, quindi, all'ingestione, al contatto o all'inalazione di vapori alla cottura.

Sono stati, tuttavia, ugualmente riportati casi di allergia non IgE-mediata, come la FPIES da pesce ⁵.

Il pesce ricorre anche con una significativa proporzione nella reazione anafilattica indotta da alimenti in molti paesi. Dal lavoro di Novembre et al. risulta che su 54 casi di anafilassi legate ad alimenti (76 bambini affetti da 95 episodi di anafilassi afferenti al servizio di allergologia dell'ospedale Meyer di Firenze), ben 16, pari al 30% erano dovuti a crostacei e pesci ⁶.

L'indagine conoscitiva sull'anafilassi in Italia, nella popolazione pediatrica, condotta da Calvani et al., ha dimostrato che il pesce è al quarto posto come alimento causale, dopo latte, uovo e semi.

Sono riportati in letteratura casi emblematici di anafilassi da pesce, ad esempio una reazione anafilattica severa in un lattante di 4 mesi, esclusivamente allattato al seno, dopo ingestione di latte materno. La madre, poche ore prima, aveva mangiato del pesce ed il bambino presentava IgEs verso trota e nasello. All'età, rispettivamente, di 10 ed 11 mesi, il piccolo mostrerà reazione allergica al salmone ed alle acciughe ⁷.

Sono stati, inoltre, riportati due casi pediatrici di reazioni allergiche sistemiche durante SPT con allerge-

ni commerciali alimentari, ossia estratti per il pesce. Entrambi i pazienti avevano una storia di reazione immediata all'ingestione di pesce ⁸.

L'allergia al pesce non dovrebbe essere confusa con altre reazioni avverse, come l'anisakiasi gastro-allergica. L'*Anisakis simplex* è un nematode distribuito in tutto il mondo che infetta i consumatori di pesce crudo o poco cotto. Le larve di *Anisakis simplex* possono anche causare una reazione allergica immediata, che risulta in segni sistemici che vanno dall'orticaria all'angioedema fino allo shock anafilattico.

L'allergia al pesce non va confusa neanche con l'avvelenamento da sgombroide causato dal consumo di pesce appartenente alla specie delle scombridae, i cui sintomi sono dovuti all'ingestione di amine biogeniche, specialmente istamina, prodotte dalla decarbossilazione batterica di istidina, che è normalmente contenuta nei pesci.

L'allergia al pesce è tendenzialmente persistente: uno studio di follow-up, effettuato da Priftis et al. su 29 bambini allergici al pesce, ha dimostrato che il 65,5% dei bambini sensibilizzati manteneva la sua sensibilizzazione ed era ad aumentato rischio di wheezing ed iperreattività delle vie aeree in età scolare ⁹.

Una volta acquisita la tolleranza verso il pesce, questa è persistente?

Sono stati descritti due casi di allergia al pesce, in cui i sintomi riappaiono dopo una temporanea tolleranza, a causa della rapida perdita della memoria immunitaria. Gli Autori concludono che sia utile monitorizzare questi bambini che reintroducono l'alimento dopo un periodo di esclusione dietetica con SPT e determinazione delle IgEs per qualche anno durante il periodo di tolleranza ¹⁰.

L'allergia al pesce non dovrebbe essere confusa con l'anisakiasi gastro-allergica e l'avvelenamento da sgombroide.

Qual è il principale allergene del pesce?

Nel 1975 Elsayed caratterizzò Gad c I, come il maggior allergene del merluzzo, precedentemente conosciuto come Cod M, stabile al calore ed alla digestione.

Lo studio di Jenkins, in maniera molto esauriente, lo ha analizzato: si tratta di una proteina sarcoplasmatica, appartenente al gruppo delle proteine muscolari trasportanti il Ca, note come parvalbumine. La *parvalbumina* ha un PM che varia da 10 a 13 kDa. Essa può essere suddivisa in due distinte isoforme, alfa e beta. Nel pesce, la forma allergenica beta, è considerata un pan-allergene cross-reattivo ¹¹.

Sebbene la maggior parte degli allergeni alimentari resistenti al calore contengano epitopi lineari, la *parvalbumina* contiene epitopi conformazionali, stabilizzati dall'interazione di domini leganti il metallo (*metal-binding domains*). Essa ha una struttura ad *EF-hand domain*, caratteristica di differenti tipi di Ca²⁺-binding proteins (Fig. 1).

Sono state purificate e caratterizzate 39 parvalbumine che agiscono come allergeni. Allo stato attuale, noi possiamo determinarne solo due:

- -rGad c1 *Gadus callarias* (parvalbumina del merluzzo);
- -rCyp c1 *Cyprinus carpio* (parvalbumina della carpa).

Cosa risulta dalla letteratura in merito alla cross-reattività tra varie specie di pesce?

Nel 1966, Aas riscontrò 89 casi di sensibilizzazione al pesce in 711 bambini con allergia alimentare. Egli descrisse un alto grado di cross-reattività immunologica tra varie specie di pesce, ma riportò anche pazienti, clinicamente sensibilizzati al merluzzo, che tolleravano altre specie di pesce ¹².

De Martino et al. nel 1990 investigarono la presenza di storia clinica positiva e SPT verso 17 specie differenti di pesce in 20 bambini con anamnesi positiva per allergia al merluzzo, SPT e RAST positività ed in 40 bambini positivi ad uno o più alimenti differenti dal merluzzo (latte, albume d'uovo di gallina, arachide e pomodoro). Nei bambini allergici al merluzzo, la storia clinica positiva (60%) e gli SPT positivi (85%) verso altre specie di pesce erano più frequenti rispetto ai

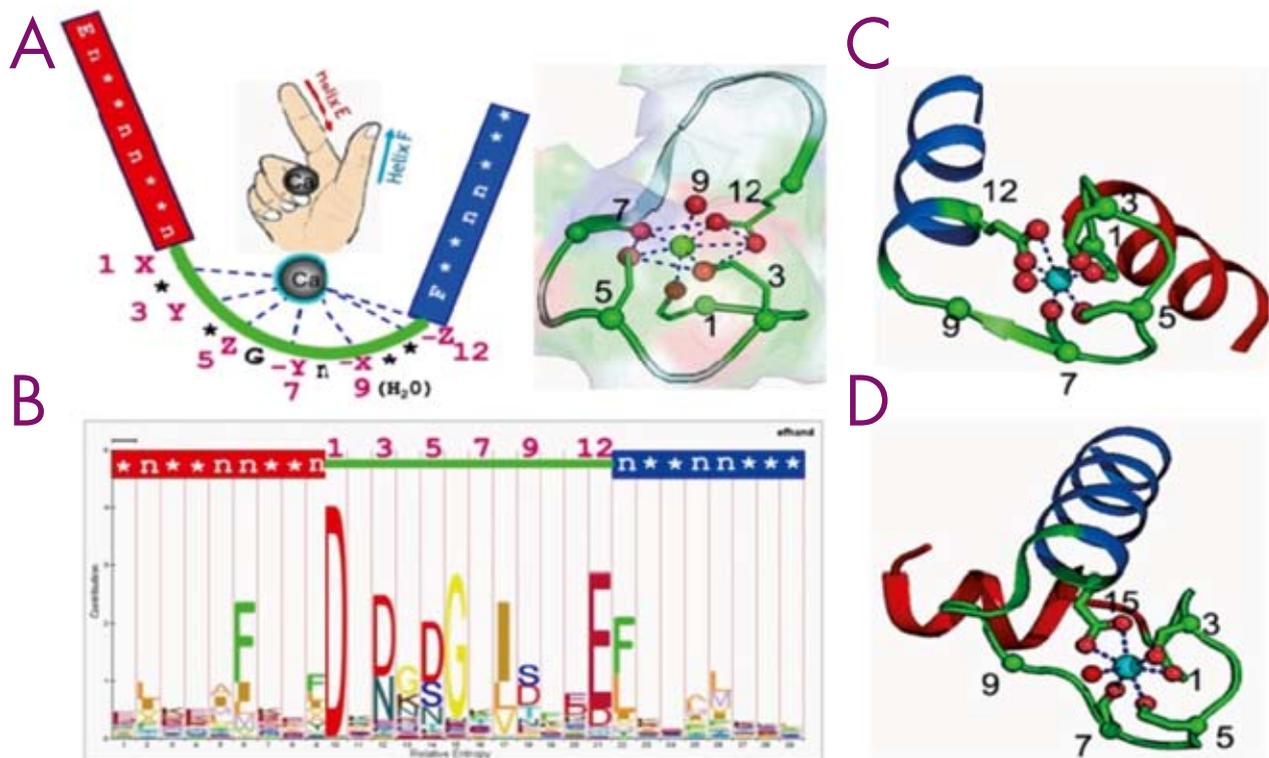


Fig. 1. Struttura della parvalbumina.

bambini negativi verso il merluzzo (7,5% e 10% rispettivamente). In bambini positivi verso il merluzzo, vi era un'elevata frequenza di positività degli SPT verso anguilla (85%) e verso spigola, dentice, sogliola e tonno (55%). La positività verso il pesceccane (10%) era meno frequente. Esperimenti di RAST-inibizione suggerivano la presenza di antigeni cross-reagenti tra il merluzzo e le altre specie di pesce testate. I risultati dello studio dimostravano che l'allergia al merluzzo può essere, globalmente, un indice affidabile di allergia al pesce, ma bambini positivi al merluzzo potrebbero tollerare qualche altra specie di pesce, che andrebbe testata per valutare il suo inserimento nella dieta ¹³.

Nel 1992 Bernhisel-Broadbent et al. effettuarono uno studio il cui scopo era determinare se pazienti allergici ad una specie di pesce potevano, con sicurezza, mangiare altre specie. Undici bambini e giovani adulti atopici, con storia consistente di ipersensibilità al pesce IgE-mediata, erano testati con SPT verso 10 specie di pesce. Gli SPT risultarono positivi per tutti e 10 i pesci in 8/11 pazienti ed i rimanenti 3 pazienti avevano SPTs positivi per almeno 2 pesci. Challenges orali risultarono positivi verso un solo pesce in 7 pazienti, verso 2 specie di pesce in un paziente e verso tre specie di pesce in 2 pazienti. Un paziente non reagì a nessuno dei pesci testati ¹⁴.

Pascual et al., nello stesso anno, pubblicarono uno studio condotto su 79 bambini diagnosticati come allergici al pesce sulla base di una storia convincente e positività delle IgEs verso sei specie di pesce diverso. In tutti i pazienti gli SPT risultarono positivi per tutte e 6 le specie di pesce, il che suggeriva una bassa specificità degli SPT a causa della cross reattività. 31/79 (39,2%) tollerarono in maniera selettiva una delle specie studiate. Solo pochi soggetti avevano alti livelli di IgEs verso il tonno e 29 pazienti lo tollerarono. Gli Autori segnalavano che il muscolo rosso, di cui il tonno è ricco, contiene relativamente poca parvalbumina rispetto al muscolo bianco ed ipotizzarono, per primi, che ciò poteva spiegare la tolleranza di questo pesce tra coloro che reagiscono ad altre specie ¹⁵.

Nel 2005 fu pubblicato un altro lavoro sulla parvalbumina del tonno, il cui scopo era quello di cercare le cause dei dati contrastanti di precedenti studi, alcuni dei quali avevano dimostrato l'assenza del panallergene nel tonno, mentre altri, al contrario, ne avevano dimostrato la presenza, accanto, tuttavia, ad una bassa allergenicità. Gli Autori confermarono che la parvalbumina è presente nel muscolo bianco del dorso mentre è assente nel muscolo rosso. Vi è, inoltre,

anche un'ineguale distribuzione, con il muscolo bianco anteriore che contiene più parvalbumina rispetto al muscolo bianco posteriore. La quantità di parvalbumina si riduce, inoltre, dalla regione dorsale a quella caudale. Questa osservazione, riportata anche per il merluzzo, potrebbe spiegare la scarsa reattività dei Prick by Prick effettuati con il tonno fresco e/o degli SPT e/o della ricerca delle IgEs, qualora gli estratti vengano preparati con quella porzione del muscolo del tonno che contiene scarsa parvalbumina ¹⁶.

A proposito della cross-reattività tra specie di pesci differenti, Sicherer così si esprime: "A patient with fish allergy is at high risk for reactions to other fish but may tolerate some fish species and may deserve further evaluation with supervised oral challenges if desirous of ingesting other fish. The fact that fish allergy can be severe and that cooking-canning and other processing can alter allergenicity must be considered during these ¹⁷."

La cross-reattività tra le varie parvalbumine, come rileva Sicherer, appare, quindi, essere rilevante, intorno al 50% (Fig. 2).

Per inciso, la maggior parte delle persone con allergia al pesce evita anche i frutti di mare. L'allergia ai frutti di mare (crostacei e molluschi, inclusi i cefalopodi) è principalmente causata dalla tropomiosina ed è comune nei bambini al di sopra dei tre anni. Sebbene alcuni bambini con allergie alimentari multiple possano essere allergici ad entrambi, pesce e frutti di mare, non si tratta della stessa entità. Quelli con l'una o l'altra allergia, al pesce o ai frutti di mare, non necessitano routinariamente di evitare l'altro.

Lo studio di Van Do et al. ¹⁸, nel 2005, aveva l'obiettivo di determinare la cross-reattività allergenica tra 9 comuni specie di pesce. Venivano usati i sieri di 10 pazienti allergici al pesce ed antisieri di coniglio nei confronti di tre parvalbumine (Gad c1, Sal s1 e The c1). La cross-reattività era investigata attraverso SDS/PAGE ed immunoblotting IgE, IgG ed IgE ELISA inhibition e SPT. Le conclusioni dello studio furono che Gad c1, Sal s1, The c1, arringa e pesce lupo contengono

Generalmente le persone con allergia al pesce evitano anche i frutti di mare, ma in realtà si tratta di allergie causate da allergeni diversi.

| Se allergico a: | Rischio di reazione ad almeno uno: | Rischio: |
|--|--|--|
| Pesce  salmone | Altri pesci  pesce spada  sogliola | 50%  |
| Crostacei  gamberetto | Altri crostacei  granchio  aragosta | 75%  |

Fig. 2. Cross-reattività tra pesci e frutti di mare (da Sicherer et al., 2004⁴, mod.).

i più potenti allergeni cross-reattivi, mentre halibut, passera nera, tonno e sgombrò rappresentano i pesci meno allergizzanti nel loro studio. Si può dedurre che questi ultimi potrebbero essere tollerati da alcuni dei pazienti testati. Il limite di questo lavoro è che i pazienti non sono stati sottoposti a TPO, quindi, non è certo che la cross-reattività, osservata nei test in vitro, trovi riscontro nella co-sensibilizzazione in vivo.

Nel 2008 è stato pubblicato uno studio volto a valutare i profili allergenici di quattro pesci tropicali comunemente consumati nello svezzamento, il *threadfin*, *Indian anchovy*, *pomfret* e *tengirri*. Venne anche studiata la cross-reattività IgE con la parvalbumina del merluzzo (Gad c1). Gli Autori dimostrarono che, clinicamente, 9/10 pazienti studiati, erano allergici a più pesci. Tutti i pazienti mostrarono IgEs determinabili verso il merluzzo (10/10 SPT positivi, 8/10 positivi all'UniCap) nonostante mancasse una precedente esposizione. Il maggiore allergene dei quattro pesci tropicali era una parvalbumina di 12-kDa. La cross-reattività IgE di questi allergeni verso Gad c1 era osservata essere da moderata ad alta negli studi sui pesci tropicali.

Si concludeva che i test commerciali per merluzzo appaiono essere sufficienti per determinare le IgEs del pesce tropicale. Gli Autori commentano i risultati di questo studio con la considerazione che, negli ultimi 5 anni, in pazienti monosensibilizzati, ci sono stati alcuni reports di nuovi allergeni del pesce oltre la parvalbumina¹⁹. Del tutto recentemente Griesmeier et al. hanno studia-

to la cross-reattività IgE delle parvalbumine purificate del merluzzo e del rombo giallo dimostrando la loro elevata allergenicità a fronte di quella più bassa del pescespada, imputabile alla maggiore ricchezza di muscolo rosso in questa specie²⁰.

Conclusioni

L'analisi della letteratura non consente di trarre soluzioni definitive al quesito su quale sia il migliore comportamento da adottare di fronte ad un bambino che abbia presentato una reazione avversa ad un tipo di pesce.

Le soluzioni potrebbero essere due:

- consigliare l'astensione, alla luce della possibile cross-reattività tra le varie parvalbumine ed in considerazione anche del dato che non sempre è facile distinguere i pesci tra loro per cui l'errore potrebbe, comunque, costare la vita o la salute;
- prospettare la possibilità di introdurre nella dieta di un bambino allergico ad un tipo di pesce, un pesce di altra specie, verificandone la tolleranza con TPO in ambiente adeguato. Naturalmente ciò deve essere praticato solo se il paziente dovesse ritenere che l'eventuale assunzione di quell'alimento possa giovare alla sua qualità di vita più di quanto la sua eliminazione non la pregiudichi. Insomma, ancora una volta, attenta valutazione del rapporto costi-benefici con il paziente e la sua famiglia.

Questa ultima decisione è stata presa nel caso di Simone, che oggi assume tonno e salmone, senza presentare alcun problema ed il bambino, insieme ad i suoi genitori, è felice di mangiare almeno questi due tipi di pesce.

Per approfondire

Alessandri C, Zennaro D, Zaffiro A, et al. *Molecular allergology approach to allergic diseases in the paediatric age*. Ital J Pediatr 2009;35:29.

Attaran RR, Probst F. *Histamine fish poisoning: a common but frequently misdiagnosed condition*. Emerg Med J 2002;19:474-5.

Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Anafilassi in pediatria*. Milano: Ed Springer-Verlag Italia 2007.

Crespo JF, Pascual C, Dominguez C, et al. *Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitivity patients*. Allergy 1995;50:257-61.

Elsayed S, Bennich H. *The primary structure of allergen M from cod*. Scand J Immunol 1975;4:203-8.

Hoffmann-Sommergruber K, Clare Mills EN. *Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project*. Anal Bioanal Chem 2009;395:25-35.

Lopata AL, Lehrer SB. *New insights into seafood allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:270-7.

O'Connor MM, Forbes GM. *Scombroid poisoning: not fish allergy*. Aust N Z J Med 2000;30:520.

Pali-Scholl I, Yildirim AO, Ackermann U, et al. *Antiacids lead to immunological and morphological changes in the intestine of BALB/c mice similar to human food allergy*. Exp Toxicol Pathol 2008;60:337-45.

Pascual CY, Crespo JF, San Martín S, et al. *Crossreactivity between IgE-binding proteins from Anisakis, german cockroach and chironomids*. Allergy 1997;52:514.

Prausnitz C, Kustner H. *Studien über die Ueberempfindlichkeit*. Cent Blad Bakteriöl 1921;86:160-169.

Taylor AV, Swanson MC, Jones RT, et al. *Detection and quantitation of raw fish aeroallergens from an openair fish market*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:166-9.

Untersmayr E, Vestergaard H, Malling HJ, et al. *Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:711-7.

Bibliografia

- 1 Aas K. *Fish allergy and the codfish allergen model*. In: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. *Food Allergy and Intolerance*. London: Balliere Tindall 1987, pp. 356-66.
- 2 Kuehn A, Hilger C, Hentges F. *Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:708-9.
- 3 Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S470-5.

- 4 Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:159-65.
- 5 Zapatero Remon L. *Food protein-induced Enterocolitis Syndrome caused by Fish*. Allergol et Immunophatol 2005;33:312-6.
- 6 Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. *Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features*. Pediatrics 1998;101:E8.
- 7 Monti G, Marinaro L, Libanore V, et al. *Anaphylaxis due to fish hypersensitivity in an exclusively breastfed infant*. Acta Paediatr 2006;95:1514-5.
- 8 Pitsios C, Dimitriou A, Stefanaki EC, et al. *Anaphylaxis during skin testing with food allergens in children*. Eur J Pediatr 2010;169:613-5.
- 9 Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, et al. *Asthma symptoms and bronchial reactivity in school children sensitized to food allergens in infancy*. J Asthma 2008;45:590-5.
- 10 De Frutos C, Zapatero L, Rodriguez A, et al. *Re-sensitization to fish after a temporary tolerance*. Allergy 2003;58:1067-106.
- 11 Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. *Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1399-405.
- 12 Aas K. *Studies of hypersensitivity to fish: clinical study*. Int Arch Allergy 1966;29:346-63.
- 13 De Martino M, Novembre E, Galli L, et al. *Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and in vitro studies*. J Allergy Clin Immunol 1990;86(6 Pt 1):909-14.
- 14 Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. *Fish hypersensitivity. In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients*. J Allergy Clin Immunol 1992;89:730-7.
- 15 Pascual CY, Martin Esteban M, Crespo JF. *Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity*. J Pediatr 1992;121:29-34.
- 16 Lim DL, Neo KH, Goh DL, et al. *Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:874-5.
- 17 Sicherer SH. *Clinical implications of cross-reactive food allergens*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:881-90.
- 18 Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, et al. *Allergy to fish parvalbumins: Studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1314-20.
- 19 Lim DL, Neo KH, Yi FC, et al. *Parvalbumin – the major tropical fish allergen*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:399-407.
- 20 Griesmeier U, Vazquez-Cortés S, Bublin M, et al. *Expression levels of parvalbumins determine allergenicity of fish species*. Allergy 2010;65:191-8.

Utilità della citologia nasale per la diagnosi differenziale tra rinite allergica e non allergica

a cura della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP

Gabriele Di Lorenzo¹, Giuseppe Pingitore², Sergio Arrigoni³,
Gian Luigi Marseglia⁴, Neri Pucci⁵, Giovanni Simeone⁶, Anna Maria Zicari⁷



Parole chiave: citologia nasale, eosinofili, ROC

Abstract

La diagnosi eziopatogenetica della rinite viene generalmente effettuata utilizzando i test cutanei e/o il dosaggio delle IgE specifiche. La citologia nasale non è una metodica di uso routinario e viene usata solo in casi selezionati, per chiarire dubbi diagnostici o a fini di ricerca. Attraverso la citologia nasale, in base al tipo di cellule presenti nella mucosa nasale, si possono distinguere le riniti infiammatorie da quelle non infiammatorie, e si potrà valutare la gravità della rinite e controllare la risposta al trattamento. Una delle tecniche utilizzate per raccogliere le cellule della mucosa nasale, soprattutto nei soggetti adulti, è il lavaggio nasale.

L'accuratezza di un test diagnostico è legato alla sua sensibilità e specificità. La sensibilità e la specificità di un test dipendono, anche, dal valore del cut-off che distingue le due condizioni di base: il normale ed il patologico. Il migliore cut-off possibile può essere valutato utilizzando la Receiver Operating Characteristic curve (curva ROC).

Vengono presentati i risultati di una ricerca, condotta in soggetti adulti, allo scopo di stabilire le caratteristiche della curva ROC nel valutare il valore discriminatorio degli eosinofili nel liquido di lavaggio nasale tra pazienti con rinite allergica e pazienti con rinite non allergica, tra quelli con sintomi nasali lievi e gravi, e tra pazienti con risposta efficace e non efficace all'antistaminico.

I test diagnostici comunemente usati per la diagnosi eziopatogenetica di una rinite sono i test cutanei ed il dosaggio delle IgE allergene-specifiche. La citologia nasale è usata meno comunemente. Il documento

ARIA limita l'uso della citologia nasale a casi selezionati, commentando che la citologia nasale è, in genere, usata per fini scientifici, e non riveste un ruolo importante nella valutazione routinaria della rinite¹.

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo; ² Allergologia, Ospedale G.B.Grassi, Roma;

³ Unità di Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Melloni, Milano; ⁴ Dipartimento di Pediatria - IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁵ Unità di Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁶ Pediatra di Famiglia, Mesagne (BR);

⁷ Dipartimento di Allergologia e Immunologia, Sapienza Università di Roma

Con la collaborazione di:

Vito Ditta*, Maria S. Leto-Barone*, Alberto D'Alcamo*, Donatella Politi*, Simona La Piana**, Calogero Caruso**

* Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo; ** Dipartimento di Biopatologia e Metodologie Biomediche, Università di Palermo

giuseppe.pingitore@gmail.com

Molteplici sono le tecniche per ottenere cellule nasali: il lavaggio nasale, lo scraping, il brushing ed il tamponamento nasale. Il limite maggiore della citologia nasale è che nessuno dei metodi utilizzabili è standardizzato². Il lavaggio nasale è, comunque, il metodo di riferimento nei pazienti adulti³.

Attraverso la citologia nasale, in base al tipo di cellule presenti nella mucosa nasale, si potranno distinguere le riniti infiammatorie da quelle non infiammatorie, e si potrà valutare la gravità della rinite e controllare la risposta al trattamento^{4,5}.

L'accuratezza di un test diagnostico è legata alla sua sensibilità e specificità. La sensibilità e la specificità di un test dipendono, anche, dal valore del cut-off che distingue le due condizioni di base: il normale ed il patologico. Se i risultati di un test clinico sono quantitativi, come quelli dell'esame citologico del liquido nasale (ECLN), il migliore cut-off possibile può essere valutato utilizzando la Receiver Operating Characteristic curve (curva ROC)⁶⁻⁸. La curva ROC è importante perché l'area sotto la curva (AUC) è l'indice di quanto sia buono il test nel discriminare la presenza o l'assenza di una determinata caratteristica, per esempio un test cutaneo positivo (rinite allergica, AR) da un test cutaneo negativo (rinite non allergica, NAR), la gravità dei sintomi (per esempio, pazienti che giudicano i loro sintomi nasali come lievi o gravi), o la risposta clinica alla terapia (ad esempio, ad un antistaminico) giudicata dal paziente come efficace o non efficace. L'AUC è una misura unica, indipendente dalla prevalenza della malattia, che indica le capacità discriminatorie di un test diagnostico per tutti i possibili cut-off: tanto maggiore è la AUC, tanto migliore è il test^{8,9}.

Presenteremo le caratteristiche della curva ROC nel valutare il valore discriminatorio degli eosinofili (E) nel liquido di lavaggio nasale (LLN) in pazienti con AR e in pazienti con NAR, tra pazienti con sintomi nasali lievi e gravi, e tra pazienti con risposta efficace e non efficace all'antistaminico.

Materiale e metodi

I dati riportati si riferiscono a 1170 pazienti visitati consecutivamente presso il Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, dell'Università degli Studi di Palermo.

Processo diagnostico

Per quanto riguarda la storia clinica della rinite, è sta-

to compilato, dai pazienti, sotto il controllo degli autori, uno specifico questionario *ad hoc*. In tutti i pazienti è stata eseguita una rinoscopia anteriore, valutando l'aspetto della mucosa nasale e delle secrezioni¹, lo Skin Prick Test (SPT)¹⁰ e l'ECLN¹¹⁻¹⁵. Durante il processo diagnostico, i pazienti sono stati invitati ad indicare se i sintomi rinitici sono stati controllati mai dagli antistaminici, indicando 'sì' o 'no'.

Tutti i campioni dell'ECLN sono stati esaminati dallo stesso microscopista, senza conoscere la storia clinica, i risultati dell'SPT, la gravità dei sintomi della rinite e la risposta clinica agli antistaminici.

Analisi statistica

I risultati sono presentati, se normalmente distribuiti, come media aritmetica con intervallo di confidenza del 95% (95% CI) ed analizzati utilizzando il Test T di Student. Se i dati non sono normalmente distribuiti, i risultati sono presentati come mediana e 25 e 75 percentili (25°-75°), e sono stati analizzati utilizzando il Test di Mann-Whitney. Un valore di $P = 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo. Per definire la sensibilità, la specificità, la probabilità di un rapporto di rischio positivo (LR+), e la probabilità di un rapporto di rischio negativo (LR-) degli E nel LLN abbiamo analizzato la curva ROC e la relativa AUC. Un $AUC \geq 0,9$ indica alta precisione, tra 0,89 e 0,70 indica precisione moderata, tra 0,69 e 0,51 indica un basso grado di precisione, e se $\leq 0,50$ indica la non utilità del test^{7,8,16,17}.

Risultati

Sono stati studiati 651 femmine e 519 maschi di età compresa tra i 18 e gli 81 anni [età media 34,6 (95% CI 33,8-35,3)].

Tutti i pazienti erano affetti da rinite ed i sintomi nasali erano presenti da 7,08 anni (95% CI 6,68-7,48). Tutti i pazienti riferivano almeno due dei seguenti sintomi nasali: starnuti, rinorrea acquosa e/o mucosa, prurito nasale ed ostruzione nasale. Tutti i pazienti avevano precedentemente assunto antistaminici per i loro sintomi nasali, 163 anche decongestionanti, 115 anticolinergici, 88 corticosteroidi nasali, 53 corticosteroidi orali, e 47 corticosteroidi sistemici. L'SPT è risultato positivo in 827 pazienti (70,7%) e negativo in 343 (29,3%). L'SPT è risultato positivo a soli pollini in 348 pazienti (Graminacee e/o *Artemisia vulgaris* e/o *Parietaria judaica* e/o *Olea europea* e/o Cipresso), in

108 pazienti ad allergeni perenni (acari della polvere di casa e/o epitelio di gatto e/o epitelio di cane), ed in 371 pazienti sia a pollini che ad allergeni perenni. Al momento della prima visita nessuno dei pazienti assumeva farmaci per la rinite.

Eosinofili nel liquido di lavaggio nasale e rinite allergica e non allergica

Le mediane degli E nel LLN erano, nei pazienti con AR, 6,0 (25a-75a 4,0-8,0) e, nei pazienti con NAR, 2,0 (25a-75a 1,0-4,7) ($P < 0,0001$). Non abbiamo trovato differenze statisticamente significative tra gli E nel LLN confrontando i pazienti con SPT positivo solo a pollini [6,0 (25a-75a 4,0-8,0)], solo ad allergeni perenni [5,0 (25a-75a 4,0 - 8,0)], e a pollini ed allergeni perenni [6,0 (25a-75a 4,0-8,0)] ($P = 0,7$).

La curva ROC, mostrata in figura 1a, indica che il migliore cut-off degli E nel LLN per discriminare tra pazienti con AR e con NAR è $> 3,0$ [sensibilità 0,79 (95% CI 0,76-0,82), specificità 0,66 (95% CI 0,61-0,71), LR+ 2,37 (95% CI 2,20-2,60) e LR- 0,31 (95% CI 0,30-0,40)], e la AUC è 0,75 (95% CI 0,72-0,77). La figura 1b mostra il comportamento degli E nel LLN, in pazienti con SPT positivo e negativo, rapportato al cut-off $> 3,0$.

In considerazione del fatto che gli E nel LLN sono moderatamente precisi nel distinguere la AR dalla NAR, abbiamo esaminato gli E nel LLN rispetto ai sintomi nasali (lievi vs gravi) ed alla risposta clinica agli antistaminici (efficace vs non efficace), separatamente nei pazienti con AR e con NAR.

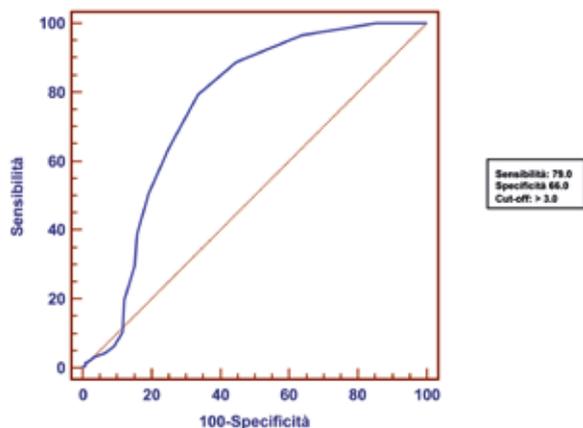


Fig. 1a. La curva ROC di E in LLN in pazienti con AR e con NAR.

Eosinofili nel liquido di lavaggio nasale e gravità dei sintomi nasali

I sintomi nasali sono stati giudicati lievi se non interferiscono con l'attività lavorativa e/o con il sonno, e gravi qualora lo facessero¹. 530 pazienti con AR (64,0%) hanno indicato la loro come rinite come grave e 297 (36,0%) come lieve, mentre tra i pazienti con NAR 261 (76,0%) hanno definito la loro rinite come lieve e solo 82 (24%) come grave ($P < 0,0001$).

Abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa negli E nel LLN tra i pazienti con sintomi nasali indicati come gravi [7,0 (25a-75a 5,0-9,0)] e quelli con sintomi nasali indicati come lievi [3,0 (25a-75a 2,0-4,0)] nei pazienti con AR ($P < 0,0001$).

La Figura 2a mostra la curva ROC ottenuta nei pazienti affetti da AR. Il cut-off era $> 4,0$ [sensibilità 0,90 (95% CI 0,88-0,93), specificità 0,84 (95% CI 0,79-0,88), LR+ 5,73 (95% CI 5,40-6,10) e LR- 0,11 (95% CI 0,08-0,20)]; l'AUC è stato 0,90 (95% CI 0,88-0,92). La Figura 2b mostra il numero dei pazienti con sintomi lievi e gravi rispetto al cut-off ($> 4,0$) di E nel LLN.

Allo stesso modo, abbiamo riscontrato una differenza significativa negli E nel LLN tra i pazienti con sintomi nasali indicati come gravi [8,5 (25a-75a 4,0-14,0)] e lievi [2,0 (25a-75a 1,0-3,0)] in pazienti con NAR ($P < 0,0001$). La curva ROC ottenuta da questi pazienti è mostrata in Figura 3a. Il cut-off per gli E nel LLN è risultato $> 4,0$ [sensibilità 0,74 (95% CI 0,63-0,83), specificità 0,90 (95% CI 0,86-0,93), LR+ 7,77

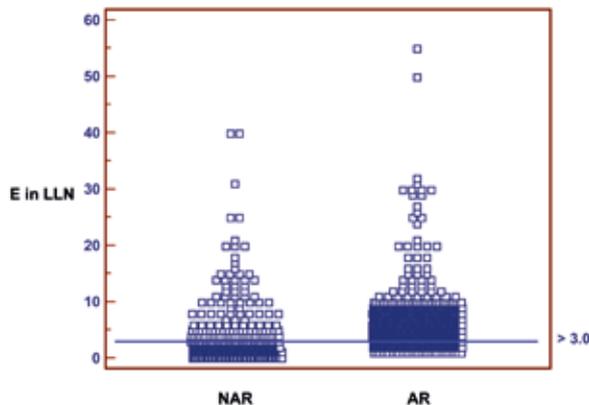


Fig. 1b. Pazienti con NAR e con AR in relazione al migliore cut-off ($> 3,0$) di E nel LLN.

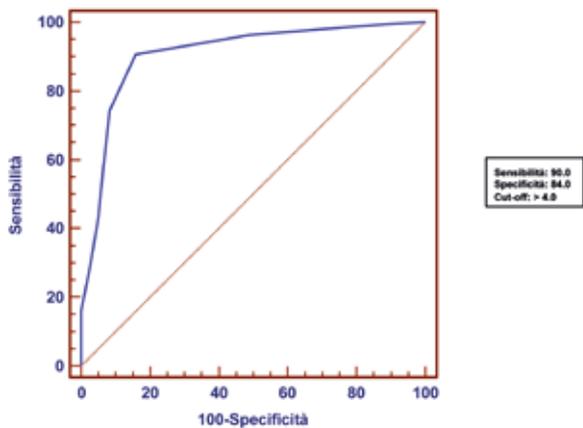


Fig. 2a. La curva ROC degli E nel LLN di pazienti con AR lieve e grave.

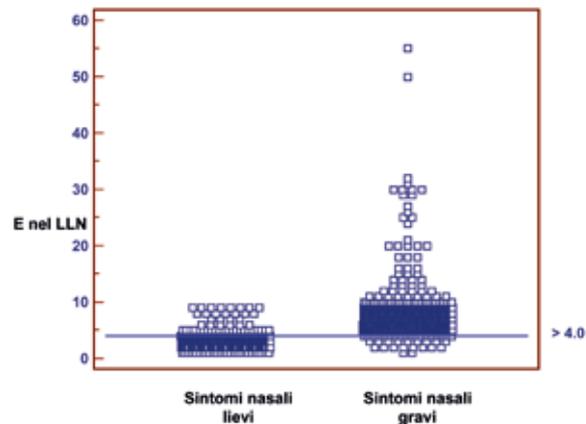


Fig. 2b. Pazienti con sintomi nasali lievi e gravi in AR rispetto al migliore cut-off (> 4,0) di E nel LLN.

(95% CI 6,80-8,90) e LR- 0,28 (95% CI 0,20-0,50)]; l'AUC è stato 0,86 (95% CI 0,82-0,90). La Figura 3b mostra il numero di pazienti con sintomi lievi e gravi rispetto al cut-off (> 4,0) di E nel LLN.

Esame citologico del liquido nasale e risposta clinica agli antistaminici

Tra i pazienti con AR, 472 (57,0%) giudicarono la risposta clinica agli antistaminici come efficace e 355 (43,0%), come non efficace, mentre tra i pazienti con NAR solo 43 (12,5%) giudicarono la risposta clinica agli antistaminici efficace rispetto a 300 pazien-

ti (87,5%) che l'hanno giudicata come non efficace ($P < 0,0001$).

Nei pazienti con AR, vi era una differenza statisticamente significativa negli E nel LLN tra i pazienti con una risposta efficace agli antistaminici [4,0 (25a-75a 3,0-5,0)] rispetto a quelli con una risposta clinica non efficace [8,0 (25a-75a 7,0-9,0)] ($P < 0,0001$). La Figura 4a mostra la curva ROC ottenuta nei pazienti con AR in base alla risposta clinica all'antistaminico. Il cut-off di E nel LLN è risultato $\leq 5,0\%$ [sensibilità 0,83 (95% CI 0,79-0,86), specificità 0,95 (95% CI 0,92-0,97), LR+ 18,43 (95% CI 17,60-19,30) e

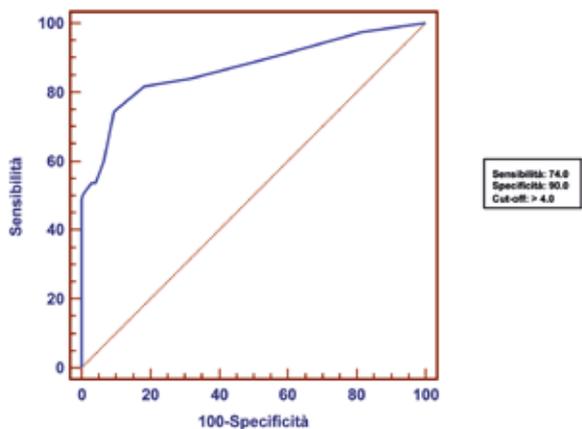


Fig. 3a. La curva ROC degli E nel LLN pazienti con NAR lieve e grave.

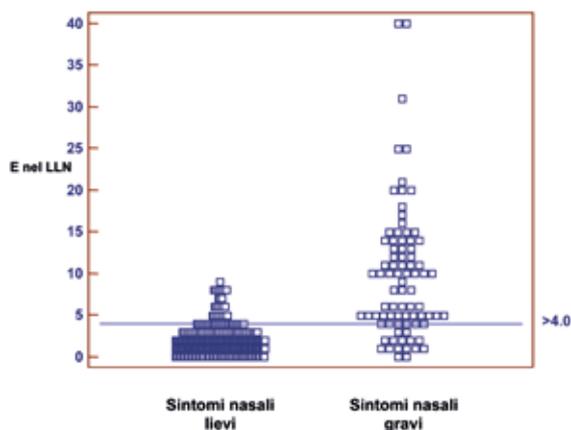


Fig. 3b. Pazienti con sintomi nasali lievi e gravi in NAR rispetto al migliore cut-off (> 4,0) di E nel LLN.

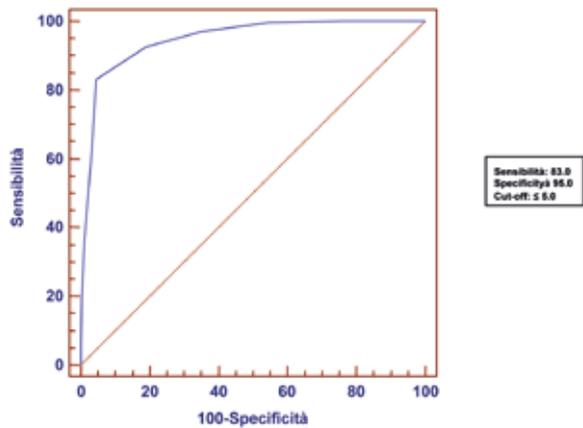


Fig. 4a. La curva ROC degli E nel LLN di pazienti con AR in base alla risposta clinica agli antistaminici, rispetto al migliore cut-off ($\leq 5,0$) di E nel LLN.

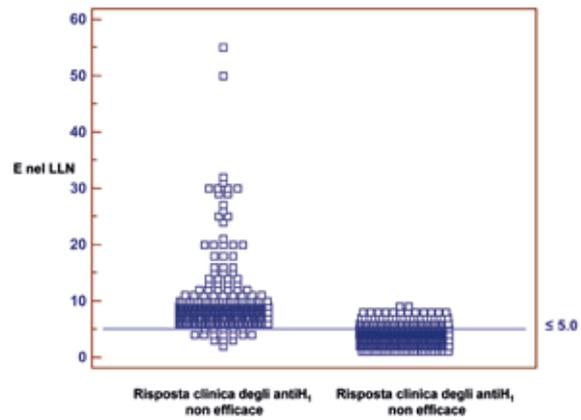


Fig. 4b. Pazienti con AR e risposta clinica agli anti H₁ rispetto al miglior cut-off ($\leq 5,0$) di E nel LLN.

LR- 0,18 (95% CI 0,10-0,30)], con un'AUC di 0,94 (95% CI 0,93-0,96). La Figura 4b mostra il comportamento degli E nel LLN in base alla risposta clinica, efficace e non efficace, rispetto al cut-off ($\leq 5,0$). Per quanto riguarda i pazienti con NAR, abbiamo riscontrato una differenza significativa di E nel LLN tra i pazienti con risposta efficace agli antistaminici [1,0 (25a-75a 1,0-2,0)] e quelli con una risposta clinica giudicata non efficace [2,0 (25a-75a 1,0-5,0)] (P =

0,001). La curva ROC in questi pazienti è mostrata nella Figura 5a. Il cut-off è risultato essere $\leq 3,0$ [sensibilità 0,88 (95% CI 0,74-0,96), specificità 0,36 (95% CI 0,31-0,42), LR+ 1,40 (95% CI 1,20-1,70) e LR- 0,32 (95% CI 0,10-0,70)]; l'AUC è risultata di 0,64 (95% CI 0,59-0,69). Nella Figura 5b si mostrano gli E nel LLN in pazienti con risposta clinica giudicata efficace e non efficace in relazione al cut-off ($\leq 3,0$) di E nel LLN.

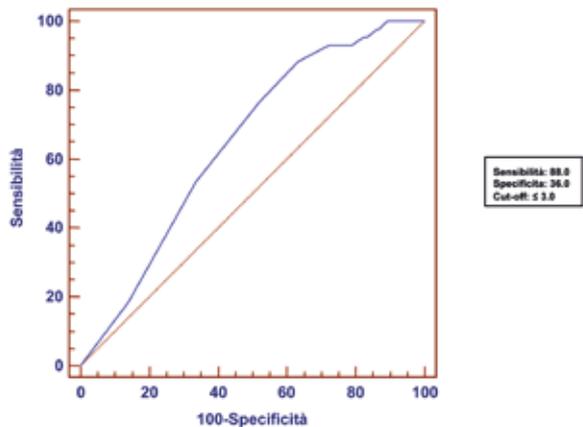


Fig. 5a. La curva ROC degli E nel LLN di pazienti con NAR in base alla risposta clinica agli antistaminici, rispetto al migliore cut-off ($\leq 5,0$) di E nel LLN.

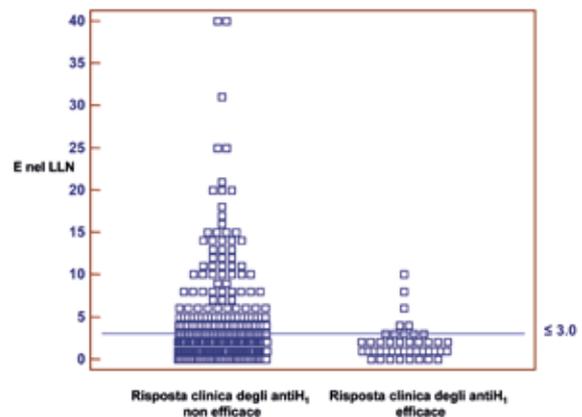


Fig. 5b. Pazienti con NAR e risposta clinica agli anti H₁ rispetto al miglior cut-off ($\leq 3,0$) di E nel LLN.

Discussione

I risultati del nostro studio dimostrano che la valutazione degli E nel LLN è moderatamente utile nel distinguere i pazienti con AR e con NAR. Gli E nel LLN hanno dimostrato, anche, un'alta capacità discriminativa tra i pazienti con rinite lieve da quelli con rinite grave, sia nei pazienti con AR che con NAR. Infine, solo in pazienti con AR, gli E nel LLN presentano un'alta precisione nell'identificare i pazienti con una risposta clinica efficace agli antistaminici da quelli con una risposta clinica non efficace. La scarsa precisione degli E nel LLN in pazienti con NAR è dovuto a diversi fattori. La NAR è una malattia eterogenea e la diagnosi più problematica che nella AR, perché effettuata escludendo la presenza di una AR. In sostanza, la NAR può manifestarsi con e senza eosinofilia della mucosa nasale. I sottotipi della NAR, molto schematicamente, comprendono, quindi, forme infiammatorie con eosinofili (NARES) e forme non infiammatorie, quali la rinite idiopatica o rinite vasomotoria. Queste considerazioni spiegano perché la valutazione degli E nel LLN ha una moderata precisione (AUC = 0,75) nel discriminare tra una AR e una NAR, mentre l'accuratezza dell'ECLN nel distinguere pazienti con rinite lieve da quelli con rinite grave è molto alta, sia nei pazienti con AR e NAR.

Nella rinite allergica, gli eosinofili sono elementi caratteristici dell'infiammazione allergica, come dimostrato da numerosi studi clinici^{14 18 19}, e sono responsabili di alcuni degli aspetti della storia naturale della malattia. Nella NAR la causa dell'eosinofilia non è chiara. L'eosinofilia nasale, sia in pazienti con AR che con NAR, può contribuire alle alterazioni della mucosa nasale attraverso il rilascio delle proteine contenute nei granuli degli eosinofili (per esempio l'*Eosinophil Cationic Protein* (ECP) l'*Eosinophil Peroxidase* (EPX) e la *Major Basic Protein* (MBP), che sono in grado di danneggiare l'epitelio nasale¹³⁻¹⁵. Sia la AR che la NAR con eosinofilia presentano sintomi più gravi, in particolare ostruzione nasale e rinorrea¹¹⁻¹⁵. La terapia con steroidi nasali comporta una riduzione degli eosinofili nel liquido di lavaggio nasale, sia se lo steroide è stato usato continuativamente che al bisogno^{20 21}. Alcuni studi hanno dimostrato che gli steroidi nasali sono particolarmente efficaci nel trattamento della NAR quando è presente eosinofilia nasale^{22 23}.

Il nostro studio dimostra che l'AUC della ROC degli E nel LLN presenta un'elevata precisione per quanto riguarda la gravità dei sintomi nasali (lievi vs. gravi) e

la risposta agli antistaminici (efficaci vs. non efficaci), 0,91 e 0,94 rispettivamente, nei pazienti con AR. Mentre nei pazienti con NAR solo l'AUC della ROC degli E nel LLN in rapporto con la gravità dei sintomi nasali è risultata moderatamente precisa (AUC = 0,87).

In conclusione, i risultati dello studio confermano l'importanza della valutazione degli eosinofili nel liquido di lavaggio nasale come tappa importante nella valutazione diagnostica dei pazienti affetti da rinite.

Bibliografia

- 1 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
- 2 Romero JN, Scadding G. *Eosinophilia in nasal secretions compared to skin prick test and nasal challenge test in the diagnosis of nasal allergy*. *Rhinology* 1992;30:169-75.
- 3 Jean R, Delacourt C, Rufin P, et al. *Nasal cytology in rhinitis children: comparison between brushing and blowing the nose*. *Allergy* 1996;51:932-4.
- 4 Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. *British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:260-75.
- 5 Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. *Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2 Suppl):S1-84.
- 6 Last JM. *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press, 2001.
- 7 Vining DJ, Gladish GW. *Receiver operating characteristic curves: a basic understanding*. *Radiographics* 1992;12:1147-54.
- 8 Fischer JE, Bachman LM, Jaeschke R. *A reader's guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis*. *Intensive Care Med* 2003;29:1043-51.
- 9 Gendo K, Larson EB. *Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis*. *Ann Intern Med* 2004;140:278-89.
- 10 Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. *Relationship between specific serum IgE to *Ascaris lumbricoides* and onset of respiratory symptoms in Bang-*

- ladesh immigrants. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:629-38.
- 11 Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, et al. *Allergic rhinitis to grass pollen: measurement of inflammatory mediators of mast cell and eosinophils in native nasal fluid lavage and in serum out of and during pollen season.* *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:832-7.
 - 12 Ortolani C, Foresi A, Di Lorenzo G, et al. *A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with fluticasone propionate and levocabastine in patients with seasonal allergic rhinitis. FLNCO2 Italian Study Group.* *Allergy* 1999;54:1173-80.
 - 13 Di Lorenzo G, Gervasi F, Drago A, et al. *Comparison of the effects of fluticasone propionate, aqueous nasal spray and levocabastine on inflammatory cells in nasal lavage and clinical activity during the pollen season in seasonal rhinitis.* *Clin Exp Allergy* 1999;29:1367-77.
 - 14 Di Lorenzo G, Drago A, Esposito Pellitteri M, et al. *Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis.* *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:164-75.
 - 15 Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, et al. *Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis.* *Clin Exp Allergy* 2004;34:259-67.
 - 16 Zweig MH, Campbell. *Receiver operating characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine.* *Clin Chem* 1993;39:561-577.
 - 17 Eddy DM. *Probabilistic reasoning in clinical medicine: problems and opportunities.* In: Kahneman D, Slovic P, Tversky A, ed. *Judgment Under Uncertainty: Heuristics and Biases.* Cambridge: Cambridge University Press 1982, pp. 249-267.
 - 18 Saengpanich S, deTineo M, Naclerio RM, et al. *Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:557-62.
 - 19 Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. *Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis.* *Arch Intern Med* 2001;161:2581-7.
 - 20 Saengpanich S, deTineo M, Naclerio RM, et al. *Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:557-62.
 - 21 Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. *Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis.* *Arch Intern Med* 2001;161:2581-7.
 - 22 Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, et al. *Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray.* *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:39-49.
 - 23 Settignano RA, Lieberman P. *Update on nonallergic rhinitis.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:494-508.

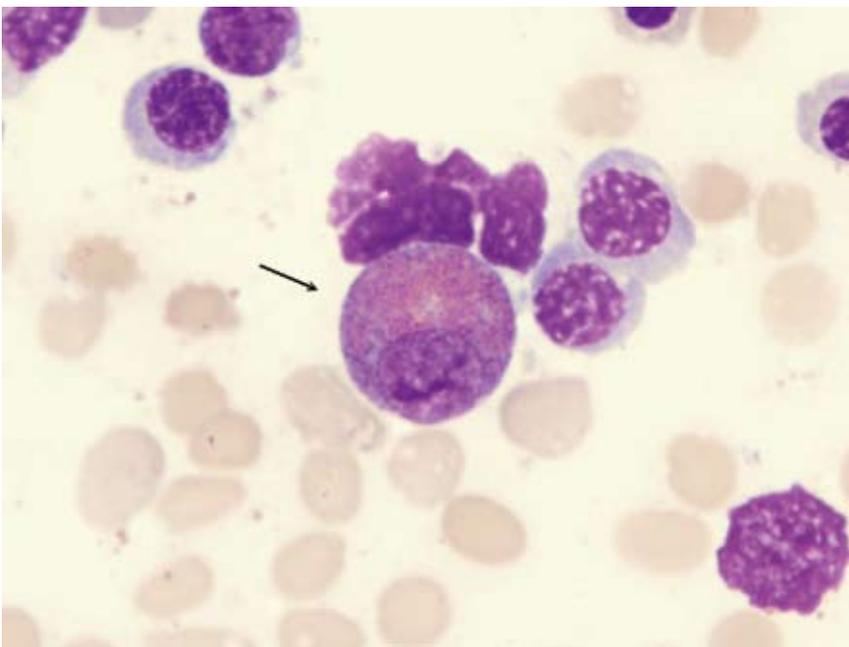


Foto al microscopio di un eosinofilo (da: <http://healthsystem.virginia.edu>).

Le Linee Guida sulla dermatite atopica viste attraverso l'AGREE

A cura della Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi e Dermatite Atopica della SIAIP

Marcello Bergamini¹, Luigi Calzone², Irene Berti³, Iride Dello Iacono⁴, Elena Galli⁵, Mauro Calvani⁶



Parole chiave: dermatite atopica, linee guida, AGREE instrument

Abstract

Dal 2004 al 2008 la letteratura medica si è arricchita di numerosi documenti di indirizzo e di Linee Guida sulla gestione generale e sul trattamento della dermatite atopica, patologia ad esordio tipicamente infantile. Con il presente lavoro, la nostra Commissione si è proposta di: a) individuare, mediante una ricerca sistematica della letteratura, tutte le Linee Guida sulla dermatite atopica pubblicate negli ultimi 10 anni; b) selezionare fra queste, attraverso l'uso di criteri condivisi, le migliori sotto il profilo metodologico; c) analizzare criticamente le Linee Guida selezionate utilizzando uno strumento validato a livello internazionale, denominato AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation in Europe*).

Alla fine di questa procedura ci è sembrato di poter concludere che le Linee Guida inglesi del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, pubblicate nel 2007, possiedono caratteristiche di buona/ottima qualità in quasi tutti i campi di interesse propri di una Linea Guida quali, ad esempio, la chiara definizione delle motivazioni e degli obiettivi, il rigore metodologico nell'elaborazione, la chiarezza della presentazione e, infine, l'indipendenza editoriale. Le Linee Guida NICE, specificamente dedicate all'età pediatrica, potrebbero porsi come modello per l'elaborazione di una Linea Guida italiana, multidisciplinare e opportunamente adattata alla nostra realtà sanitaria.

Introduzione

Dal 2004 al 2008 sono stati pubblicati numerosi e importanti documenti di indirizzo sulla dermatite atopica (DA) da parte di Società Scientifiche e Agenzie per la produzione di Linee Guida (LG). In tale contesto, la Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi e Dermatite Atopica (AAADA) della SIAIP ha ritenuto

opportuno un inquadramento logico di tali documenti con l'intento di valutarli in modo critico e di individuare quale (o quali) fra quei documenti avesse le migliori caratteristiche in termini di qualità e quale (o quali) fra essi fosse più idoneo per un eventuale adattamento ed un'eventuale implementazione nel contesto operativo della realtà pediatrica italiana.

¹ Pediatra di Famiglia, AUSL Ferrara; ² Dipartimento di Emergenza, Unità di Pediatria, Ospedale di Fidenza, Parma; ³ Dipartimento di Pediatria, Centro per la Salute del Bambino, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; ⁴ Unità di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ⁵ Unità di Allergologia Pediatrica, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma; ⁶ Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Camillo Forlanini, Roma

Si definiscono Linee Guida i documenti che vengono elaborati in modo sistematico con la finalità di aiutare le figure che si occupano di una determinata patologia ad assumere le decisioni più appropriate in termini assistenziali. La loro funzione è quella di formulare esplicite raccomandazioni con il preciso intento di influenzare positivamente la pratica clinica. Perché tale influenza venga esercitata in maniera efficace le LG devono rispondere ad almeno tre fondamentali criteri di validità¹ che attengono principalmente alla loro validità interna:

- la composizione del gruppo di estensori deve essere allargata (multidisciplinarietà del *panel*);
- la ricerca delle evidenze deve essere sistematica e il metodo utilizzato deve essere chiaramente descritto;
- il “grading”, o *forza*, delle raccomandazioni deve essere adeguato e proporzionale alla qualità delle prove di efficacia che le supportano.

Metodi

In anni recenti un gruppo internazionale di esperti, partecipanti ad un progetto collaborativo europeo², ha redatto una check-list più completa denominata AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation in Europe*) già dimostratasi valida e affidabile³. Le domande contenute in questa check-list sono 23 e sono suddivise in 6 sezioni, ognuna delle quali indaga un ambito di particolare interesse (*obiettivo e motivazione, coinvolgimento delle parti in causa, rigore nella elaborazione, chiarezza e modo di presentazione, applicabilità, indipendenza editoriale*).

Grazie a questo strumento gli esaminatori (che devono essere in numero non inferiore a due) possono valutare estesamente la presenza di potenziali errori sistematici (*bias*) in grado di compromettere non solo la validità interna della LG ma anche la sua applicabilità sul campo. È importante altresì tener conto del fatto che i contenuti specifici delle singole raccomandazioni non sono mai oggetto dell’analisi critica secondo l’AGREE, che tende ad analizzare la metodologia di produzione di una LG ma non vuole entrare nel merito delle raccomandazioni.

Per ognuno dei 23 criteri è previsto un punteggio da 4 a 1, in ordine decrescente dal completo accordo al totale disaccordo sul fatto che quel criterio sia stato rispettato nella stesura della LG.

Ad ognuna delle 6 aree tematiche viene poi attribuito uno score standardizzato, espressione percentuale delle somme dei punteggi attribuiti da tutti i revisori rispetto al punteggio massimo possibile per quella area. Essi dovranno emettere, alla fine e di comune accordo, un giudizio complessivo di validità della LG basato sul valore dato agli score totalizzati dalla LG nelle singole aree tematiche. Non è prevista la possibilità di sommare, o combinare in vario modo, i punteggi conseguiti dalla LG in ciascuna di dette aree. Sulla base del giudizio complessivo espresso dal gruppo dei revisori, l’utilizzo della Linea Guida risulterà:

- fortemente raccomandato;
- raccomandato con riserve;
- non raccomandato;
- incerto.

Due componenti della Commissione AAADA (M.B. e L.C.) sono stati incaricati di portare a termine, attraverso lo strumento AGREE, l’analisi critica delle migliori LG sulla DA, dapprima individuate attraverso la ricerca nella letteratura internazionale, quindi selezionate secondo i criteri di seguito riportati.

Il documento è stato poi rivisto, integrato ed approvato dagli altri membri della Commissione.

Ricerca delle fonti: strategia e risultati

In considerazione della rapidità con la quale sono recentemente aumentate le conoscenze sulla fisiopatologia della DA e sulle sue possibili opzioni terapeutiche, è sembrato opportuno limitare la ricerca bibliografica agli ultimi 10 anni.

Essendo la DA una patologia ad esordio ed espressione clinica prettamente infantile, risulta ovvio che ogni documento si debba occupare anche della DA pediatrica, indipendentemente dall’agenzia che lo ha prodotto: nessun limite di età è stato perciò posto alla ricerca bibliografica.

Inoltre, abbiamo ritenuto opportuno adottare una strategia di ricerca multipla, sensibile e senza troppe limitazioni legate al tipo di supporto. Le Linee Guida o gli analoghi documenti destinati a medici, infermieri, pazienti e ad ogni altra categoria di persone o lavoratori coinvolte nella gestione della malattia possono essere infatti pubblicati su supporti di vario genere quali: riviste ad impronta generalista, riviste ufficiali di Società Scientifiche, siti Internet facenti capo ad Agenzie specializzate nella produzione di LG, siti ufficiali di

pubbliche istituzioni, dei Servizi Sanitari Nazionali o delle Aziende Sanitarie regionali.

- 1) All'interno del motore di ricerca, preordinato nella sezione "Evidence-based practice – Ricerca delle evidenze – Banche dati di Linee guida" del GIMBE [Gruppo Italiano di Medicina Basata sull'Evidenza (www.gimbe.org/ebp/getting.asp)], abbiamo esaminato numerosi database, inserendo volta a volta nelle rispettive caselle di ricerca i termini: "atopic dermatitis" e "atopic eczema", con questi risultati:
 - a. *National Guidelines Clearinghouse* (ente governativo statunitense): **2** documenti ^{4,5};
 - b. *NLH Guidelines Finder (National Library of Guidelines, facente capo al Servizio Sanitario Inglese)*: **1** documento ⁶;
 - c. *CKS (Clinical Knowledge Summaries - Agenzia Governativa inglese)*: **1** documento ⁷;
 - d. *Finnish Medical Society Duodecim – EBM Guidelines*: **1** documento ⁸.
- 2) In PubMed (*MedLine*) abbiamo adottato una stringa più selettiva approfittando dei filtri già presenti nel motore di ricerca:
 - a. <(atopic eczema OR atopic dermatitis)>
 - b. Limiti: *Practice Guidelines* (o *Practice Parameter*); ultimi 10 anni, individuando altri 21 lavori, di cui solo **5** rilevanti ⁹⁻¹³.
- 3) Attraverso i comuni motori di ricerca del web abbiamo infine selezionato, da una mole di più di 5000 riferimenti (ottenuti con i termini "dermatite atopica - eczema atopico - linee guida", sia in lingua italiana che inglese) gli ultimi **3** documenti di un certo rilievo:
 - a. le LG della *British Academy of Dermatology* e del *Royal College of Medicine and General Practitioners* ¹⁴;
 - b. le LG del Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia ¹⁵;
 - c. un articolo pubblicato nel 2004 sulla rivista *Prospettive in Pediatria* ¹⁶.

Dei **13** documenti così selezionati ne abbiamo esclusi:

- due in quanto relativi ai soli aspetti diagnostici ⁸ o preventivi ⁹;
- due in quanto non accessibili in rete gratuitamente ¹⁴ o direttamente ¹⁵;
- due per le difficoltà legate alla lingua di pubblicazione ^{10,11};
- uno in quanto trattasi di semplice revisione della letteratura nei tre anni precedenti la pubblicazione ¹⁶.

Riteniamo opportuno citare anche due importanti do-

cumenti internazionali che non sono stati rilevati dalla nostra ricerca bibliografica:

- il documento di consenso PRACTALL ¹⁷, prodotto nel 2006 da due fra le tre Società Scientifiche autrici delle LG di Leung (EAACI e AAAAI), con il fine dichiarato di uniformare i comportamenti degli specialisti europei e americani di fronte alla DA. Il lavoro contiene un'ampia trattazione delle problematiche connesse alla malattia ed è corredato da una gran mole di riferimenti bibliografici, ma non possiede la struttura tipica di una LG in quanto non è descritta la metodologia di ricerca e di selezione delle evidenze e le raccomandazioni non sono chiaramente individuabili. PRACTALL infatti, non era indicizzato come Linea Guida in nessuno dei database da noi consultati;
- il documento di consenso dell'*European Academy of Dermatology and Venereology*, pubblicato nel 2005 ¹⁸, che presenta caratteristiche del tutto analoghe al PRACTALL.

Alla fine di queste procedure abbiamo sottoposto i rimanenti **6** documenti alla verifica, breve e orientativa, dei tre basilari criteri di validità di una LG: composizione multidisciplinare del gruppo, ricerca sistematica delle evidenze e descrizione del metodo utilizzato, adeguato "grading" delle raccomandazioni. I risultati di questa valutazione sono esposti nella Tabella I.

Pur non vedendo in esse pienamente soddisfatti tutti e tre i criteri, abbiamo deciso di sottoporre ad AGREE le LG prodotte dall'Associazione Americana di Dermatologia (Hanifin 2004), le LG delle Associazioni Statunitensi di Allergologia e Immunologia (Leung 2004) e le LG britanniche del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE 2007).

Risultati

Abbiamo pensato che il modo migliore di riportare i risultati della nostra analisi critica fosse di suddividerli per Aree Tematiche.

Nei 6 riquadri si trovano perciò schematizzati i punteggi assegnati dai due revisori ad ogni singolo criterio, le principali osservazioni ad esso relative e lo Score standardizzato ottenuto dall'intera Area Tematica.

Significato dei punteggi attribuiti ai singoli criteri

| | |
|---|----------|
| Completo accordo (criterio pienamente soddisfatto): | 4 |
| Accordo (criterio soddisfatto): | 3 |
| Disaccordo (criterio non soddisfatto): | 2 |
| Completo disaccordo (criterio per nulla soddisfatto): | 1 |

Tab. I. Criteri basilari di validità di una Linea Guida.

| Linea Guida | Multidisciplinarietà | Ricerca sistematica delle evidenze | Grading |
|--|---|---|---|
| Yetman 2002 ¹³ | Assente | Assente | Assente |
| Leung 2004 ⁵ | Parziale (pediatri, allergologi, immunologi) | Parziale (è citato solo PubMed) | Presente |
| Hanifin 2004 ⁴ | Parziale (dermatologi e metodologi) | Presente (in un Technical Report sul sito www.aad.org) | Parziale (c'è <i>overlapping</i> fra livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni) |
| Société Française de Dermatologie 2005 ¹² | Parziale (allergologi, immunologi, dermatologi, pediatri) | Presente (in un articolo segnalato in bibliografia) | Non identificabile nel testo (solo dichiarato) |
| NICE 2007 ⁶ | Presente (un solo pediatra sui 12 componenti) | Presente | Parziale |
| Clinical Knowledge Summaries ⁷ – NHS 2008 (solo "first line treatment") | Presente | Presente (ma riporta la ricerca bibliografica delle LG NICE) | Assente |

I Area Tematica - OBIETTIVO E MOTIVAZIONE DELLA LINEA GUIDA

Criterio n. 1. L'obiettivo(i) generale della linea guida è (sono) descritto in modo specifico?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--------------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 2 | 4 | 4 |
| II Revisore | 2 | 3 | 3 |

Commenti

Lo scopo della LG di Hanifin non è esplicitamente descritto.

Criterio n. 2. Il quesito(i) clinico trattato dalla linea guida è (sono) descritto in modo specifico?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--------------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 2 | 4 |
| II Revisore | 4 | 2 | 4 |

Commenti

Nelle LG di Hanifin sono presenti 9 importanti "Clinical questions" ma nessuna è relativa ad importanti aspetti del problema quali diagnosi, aspetti psicologici e criteri di invio allo specialista.

Nelle LG degli Allergologi statunitensi (Leung 2004) le *Clinical questions* non sono esplicitamente dichiarate.

Le LG NICE contengono invece un'intera Appendice, la B, nella quale sono elencati 33 quesiti clinici suddivisi nelle seguenti aree: diagnosi, terapie, complicanze, aspetti psicologici, educazione sanitaria e supporto alle famiglie, criteri di invio agli specialisti.

Criterio n. 3. La tipologia dei pazienti ai quali la linea guida è indirizzata è descritta in modo specifico?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--------------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 3 | 4 |
| II Revisore | 3 | 3 | 4 |

Commenti

Le LG NICE dichiarano esplicitamente la loro scelta di occuparsi dei soli pazienti sotto i 12 anni.

Score standardizzato ottenuto nella I Area Tematica

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--|--------------|------------|-----------|
| | 50% | 50% | 94% |

II Area Tematica - COINVOLGIMENTO DELLE PARTI IN CAUSA

Criterio n. 4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include rappresentanti di tutte le componenti professionali rilevanti?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 2 | 2 | 3 |
| II Revisore | 2 | 2 | 4 |

Commenti

Dovendo in questa sede, a differenza della fase iniziale di screening, dare un giudizio preciso su quanto il criterio fosse stato rispettato, abbiamo dovuto "premiare" le LG NICE, alla stesura delle quali è stato chiamato uno spettro decisamente ampio di categorie comprendente, ad esempio, anche due rappresentanti dei pazienti, un'assistente sanitaria domiciliare e un farmacista.

Criterio n. 5. Il punto di vista del paziente e le sue preferenze sono state prese in considerazione?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 1 | 4 |
| II Revisore | 1 | 1 | 4 |

Commenti

Nella fase preliminare all'elaborazione della LG NICE erano stati consultati i rappresentanti delle varie categorie perché potessero esprimere le loro aspettative nei confronti della nuova Linea Guida.

Criterio n. 6. Gli utilizzatori finali della linea guida sono identificati con chiarezza?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 3 | 4 |
| II Revisore | 3 | 3 | 4 |

Commenti

Per utilizzatori finali si intendono i medici, gli infermieri e ogni altra persona destinata ad intervenire sul problema di salute trattato dalla LG.

Criterio n. 7. La linea guida è stata provata dai potenziali utilizzatori finali?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 1 | 1 |
| II Revisore | 1 | 1 | 1 |

Commenti

AGREE riconosce l'opportunità di un "test-set" in cui un ristretto gruppo di operatori interessati all'utilizzo della LG possa verificare la funzionalità della stessa. Nemmeno le LG NICE hanno previsto di soddisfare questo criterio prima della pubblicazione.

Score standardizzato ottenuto nella II Area Tematica

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--|--------------|------------|-----------|
| | 21% | 29% | 67% |

III Area Tematica - RIGORE DELLA ELABORAZIONE

Criterio n. 8. Sono stati utilizzati metodi sistematici per identificare le informazioni scientifiche?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 3 | 4 |
| II Revisore | 3 | 2 | 4 |

Commenti

I riferimenti bibliografici contenuti nelle LG di Leung sono molto completi e corretti ma nel testo è citato soltanto PubMed.

Le LG NICE dichiarano esplicitamente la loro scelta di tralasciare la ricerca della letteratura grigia (ovvero abstract, comunicazioni a congressi, risultati mai pubblicati di trials già conclusi), una priorità che compete alle Revisioni Sistematiche piuttosto che alle Linee Guida.

Critério n. 9. I criteri utilizzati per selezionare le informazioni scientifiche sono stati descritti con chiarezza?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 2 | 1 | 4 |
| II Revisore | 2 | 1 | 4 |

Commenti

Le LG NICE descrivono ogni criterio di inclusione e di esclusione degli articoli della letteratura, specificando anche le eventuali deroghe, in particolare rapportate alla variabile "età sotto i 12 anni", che poteva essere troppo limitante.

Critério n. 10. I metodi utilizzati per la formulazione delle raccomandazioni sono descritti con chiarezza?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 2 | 4 |
| II Revisore | 1 | 2 | 4 |

Commenti

NB. Questo item non si riferisce alla classificazione della forza delle raccomandazioni ma soltanto alle modalità utilizzate per raggiungere l'accordo fra gli estensori (sistema di votazione online, via posta ecc.).

Critério n. 11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici, effetti collaterali e rischi derivanti dall'applicazione delle stesse?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 2 | 4 |
| II Revisore | 3 | 2 | 3 |

Commenti

Nelle LG NICE e in quelle dei Dermatologi (Hanifin), le considerazioni in merito a questo criterio sono meglio esposte per l'aspetto terapeutico che per ogni altro.

Critério n. 12. Esiste un legame preciso tra le raccomandazioni e le evidenze che le supportano?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 2 | 4 |
| II Revisore | 3 | 2 | 3 |

Commenti

Nelle LG NICE, la corrispondenza fra le prove di efficacia e le relative raccomandazioni, sicuramente esistente, non è sempre agevole da rintracciare. Meglio sarebbe stato un sistema di riferimenti bibliografici facilmente intuibile, come si trova ad esempio nelle LG dello *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Critério n. 13. Prima di essere pubblicata, la linea guida è stata valutata da esperti esterni al gruppo che l'ha prodotta?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 2 | 3 | 3 |
| II Revisore | 2 | 3 | 2 |

Commenti

Mentre per le prime due LG sono chiare la sufficienza (Leung) e l'insufficienza (Hanifin), per le LG NICE uno dei due revisori ha ritenuto che la presenza di numerosi esperti, clinici e metodologi nell'*Editorial Board* non garantisse l'ottemperanza al criterio.

Critério n. 14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 1 | 3 |
| II Revisore | 1 | 1 | 3 |

Commenti

Previsione assente nelle 2 LG statunitensi, sufficientemente descritta in quelle britanniche (update fissato dopo 4 anni dalla pubblicazione).

Score standardizzato ottenuto nella III Area Tematica

| Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--------------|------------|-----------|
| 40,5% | 36% | 86% |

IV Area Tematica - CHIAREZZA E PRESENTAZIONE

Criterio n. 15. Le raccomandazioni sono precise e non ambigue?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 3 | 3 |
| II Revisore | 3 | 3 | 3 |

Commenti

In tutti i documenti le raccomandazioni sono alquanto generiche, ma ciò è dovuto più che altro alla mancanza di prove di efficacia di grado elevato per molte problematiche della DA.

Criterio n. 16. Vengono presentate con chiarezza le possibili alternative per la gestione della condizione clinica?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 3 | 4 |
| II Revisore | 4 | 3 | 3 |

Criterio n. 17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 2 | 4 | 4 |
| II Revisore | 3 | 4 | 3 |

Commenti

Le differenze nella valutazione di questo criterio da parte dei due revisori sono dovute in massima parte alla veste grafica e al posizionamento delle raccomandazioni.

Criterio n. 18. La linea guida è supportata da strumenti per la sua implementazione?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 1 | 4 |
| II Revisore | 1 | 1 | 3 |

Commenti

Le LG NICE sono le sole dotate di una *Quick Reference Guide* reperibile in rete, nella quale sono sinteticamente riportati i temi principali della LG, con le relative raccomandazioni. Ancor più interessante sarebbe stata la disponibilità in rete di *depliant* (o *leaflets*) riguardanti ogni singolo problema, stampabili e utilizzabili da parte dei professionisti e dalle famiglie dei pazienti.

Score standardizzato ottenuto nella IV Area Tematica

| Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--------------|------------|-----------|
| 50% | 62,5% | 79% |

V Area Tematica - APPLICABILITÀ

Criterio n. 19. Sono stati considerati i possibili ostacoli organizzativi all'applicazione delle raccomandazioni?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 1 | 2 |
| II Revisore | 1 | 1 | 2 |

Criterio n. 20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di costo derivanti dall'applicazione delle raccomandazioni?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 1 | 3 |
| II Revisore | 1 | 1 | 4 |

Commenti

In merito alla previsione dei costi, sul sito delle LG NICE sono stati inseriti nel 2008 tre documenti: una Appendice, la D (*Cost-effectiveness of educational interventions for Atopic Eczema in children*), un database modificabile (*Costing template*) e un *Costing Report* destinato a chiarire nel tempo l'impatto sulle risorse economiche dovuto all'implementazione delle LG. Nelle sue premesse si legge: "Because of the breadth and complexity of the guideline, this report focuses on recommendations that are considered to have the greatest resource impact and therefore require the most additional resources to implement or can potentially generate savings". Nel testo è presente una precisa previsione di risparmio di spesa legato alle auspiccate modificazioni nel comportamento degli operatori sanitari, in particolare all'aumento delle prescrizioni di emollienti, alla diminuzione di quelle di corticosteroidi, alla razionalizzazione della terapia con inibitori topici della Calcineurina e alla razionalizzazione dei criteri di invio agli specialisti, in particolar modo agli Allergologi.

Criterio n. 21. La linea guida presenta i principali criteri per il monitoraggio e l'audit clinico?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 1 | 1 |
| II Revisore | 1 | 1 | 1 |

Score standardizzato ottenuto nella V Area Tematica

| Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--------------|------------|-----------|
| 0% | 0% | 39% |

VI Area Tematica - INDIPENDENZA EDITORIALE

Criterio n. 22. La redazione della linea guida è indipendente da fonti di supporto economico?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 1 | 3 | 4 |
| II Revisore | 3 | 3 | 4 |

Commenti

Uno dei revisori ha ritenuto che il commissionamento e la produzione della LG di Hanifin da parte della *American Academy of Dermatology* non fossero sufficienti garanzie di indipendenza economica.

Il progetto di produzione di linee guida denominato NICE è invece direttamente collegato al Servizio Sanitario Inglese (NHS); la presenza di un'agenzia governativa in qualità di sponsor di una LG dovrebbe garantire l'indipendenza degli estensori nella fase di redazione delle raccomandazioni, ma di questo non si può essere certi al cento per cento.

Criterio n. 23. Sono stati segnalati possibili conflitti di interesse di coloro che hanno partecipato all'elaborazione della linea guida?

| | Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|-------------|--------------|------------|-----------|
| I Revisore | 3 | 1 | 4 |
| II Revisore | 3 | 2 | 4 |

Commenti

Allegata alle LG NICE troviamo una completissima *disclosure* (Appendice A) degli interessi personali (pecuniari e non pecuniari) degli estensori, non solo di quelli vigenti e in potenziale relazione diretta con la presente LG, ma anche di quelli pregressi. Sono inoltre chiaramente svelati i metodi pratici utilizzati per risolvere i conflitti di interesse al momento di formulare quelle raccomandazioni per le quali gli interessi economici di un componente del panel avrebbero potuto configurare una situazione conflittuale.

Score standardizzato ottenuto nella VI Area Tematica

| Hanifin 2004 | Leung 2004 | NICE 2007 |
|--------------|------------|-----------|
| 50% | 42% | 100% |

Come già era emerso in altre esperienze¹⁹, durante la nostra valutazione delle Linee Guida sulla DA si sono avute alcune discordanze (*disagreement*) fra i giudizi dei due revisori. Per nove criteri nelle LG di Hanifin, per cinque in quelle di Leung e per due nelle LG NICE, c'era stato un iniziale disaccordo, inteso come un punteggio sostanzialmente diverso (1 o 2 vs. 3 o 4); tale disaccordo è stato sanato tramite colloqui di chiarimento, nella maggior parte

dei casi. Alcune discordanze sono comunque rimaste nella stesura definitiva (Hanifin: criteri 17 e 22; Leung: criterio 8; NICE: criterio 13) ma ci sembra di poter affermare che la valutazione globale dei tre documenti secondo AGREE sia stata, in definitiva, molto concordante.

Nella Tabella II riassumiamo ora i risultati ottenuti dalle tre LG in ognuna delle sei aree tematiche, insieme

Tab. II. Punteggi AGREE ottenuti dalle 3 LG nelle 6 aree tematiche e giudizio complessivo.

| Linea Guida | Obiettivo Applicabilità e motivazione editoriale | | Coinvolgimento Indipendenza Parti in causa | | Rigore | Chiarezza | Giudizio complessivo |
|--------------|--|-----|--|-------|--------|-----------|--------------------------|
| | | | | | | | |
| Hanifin 2004 | 50% | 21% | 40,5% | 50% | 0% | 50% | Non raccomandata |
| Leung 2004 | 50% | 29% | 36% | 62,5% | 0% | 42% | Non raccomandata |
| NICE 2007 | 94% | 67% | 86% | 79% | 39% | 100% | Raccomandata con riserve |

al *giudizio complessivo*, espresso in modo unanime dai due revisori.

Discussione

Non abbiamo ritenuto raccomandabili, per un utilizzo nella comune pratica clinica, le LG dei dermatologi e quelle degli allergologi statunitensi. Esaminando i punteggi attribuiti nelle diverse aree tematiche, notiamo come in entrambe sia stata proprio l'area dell'Applicabilità a risultare la più carente (0%). Ciò è dovuto alla mancata valutazione delle potenziali barriere organizzative e dei potenziali costi collegati all'applicazione delle nuove raccomandazioni, ma anche alla mancata previsione di momenti di Audit finalizzati alla verifica degli effetti delle raccomandazioni, una volta applicate. Carente è risultato anche il coinvolgimento delle diverse categorie di operatori che intervengono nella gestione della malattia (21% Hanifin; 29% Leung). Non brillanti i risultati nelle aree "rigore dell'elaborazione" (40,5% Hanifin; 36% Leung), "indipendenza editoriale" (50% Hanifin; 42% Leung) e "chiarezza/esposizione" (50% Hanifin; 62,5% Leung). Inoltre queste due LG non possono rappresentare una sufficiente fonte di informazioni e di raccomandazioni in merito al capitolo degli inibitori topici della Calcineurina, risalendo la loro pubblicazione al 2004.

Le Linee Guida NICE rappresentano un discreto esempio di corretta elaborazione: board editoriale molto diversificato, lunghi tempi fra le proposizioni di lavoro iniziali e la pubblicazione, metodologia rigorosa, notevole chiarezza nella presentazione supportata da brevi testi riassuntivi (*quick reference guides* e "appendici"), buon livello di indipendenza editoriale e infine, esauriente esplicitazione, non solo dei conflitti di interesse esistenti nel gruppo degli estensori ma anche dei metodi usati per risolverli durante l'elaborazione.

I punti di debolezza delle LG NICE, alcuni presenti anche in molte altre LG pediatriche di buona qualità ed evidence-based¹³, ci sono sembrati i seguenti:

- 1) manca uno studio pilota, come banco di prova delle raccomandazioni prima della pubblicazione della LG (criterio 7 – area "coinvolgimento delle parti in causa");
- 2) manca la previsione di momenti di Audit clinico successivi alla definitiva implementazione della LG organizzati con lo scopo di monitorarne l'efficacia sul campo (criterio 21 – area "applicabilità");
- 3) scorrendo le diverse sezioni della LG ci si può rendere conto di un'eccessiva semplificazione del "grading" delle raccomandazioni: gli aggettivi *forte* e *debole* infatti, riferiti alla forza delle raccomandazioni, non vengono usati e sono in pratica sostituiti dalle forme grammaticali all'indicativo ("*is recommended that*" o "*it is recommended*") quando la raccomandazione è ritenuta certa perché sostenuta da prove di efficacia robuste, e da forme condizionali, tipo "should", quando essa è ritenuta più o meno opzionale, cioè sostenuta da prove di efficacia non altrettanto robuste;
- 4) in parte collegata al punto precedente è la mancata adozione da parte di questo panel di estensori così prestigioso, del Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), un recente consenso internazionale sulla classificazione, sia dei livelli delle prove di efficacia nei lavori scientifici, sia della forza delle raccomandazioni collegate ai vari livelli di evidenza²⁰. Tale forza viene qui a dipendere non soltanto dalla robustezza del disegno di studio, ma anche dalla rilevanza clinica dei lavori, dalla coerenza fra i loro risultati e dall'applicabilità sul campo della raccomandazione in rapporto alla valutazione del bilancio rischi/benefici;
- 5) la limitazione dell'intera LG ai bambini sotto i 12 anni, anche se gli autori ci assicurano che questo limite non aveva rappresentato un rigido criterio di

esclusione dei lavori scientifici; una eventuale inclusione secondaria è stata infatti consentita quando trials clinici giudicati rilevanti presentavano risultati applicabili anche alla popolazione pediatrica.

Nei commenti alle votazioni sui singoli criteri abbiamo già evidenziato le principali differenze qualitative fra le LG NICE e le altre due LG (migliore impostazione dei quesiti clinici, maggior coinvolgimento di figure importanti nella gestione della malattia, dotazione di strumenti destinati all'implementazione, chiara definizione degli obiettivi in termini di miglioramento delle attitudini cliniche degli operatori e del risparmio di spesa, probabile indipendenza editoriale). Ma i campi in cui abbiamo potuto valutare meglio la superiorità delle LG britanniche sono quelli della ricerca delle prove, che appare molto sistematica, e della coerenza delle rispettive raccomandazioni. Di ciò riportiamo alcuni esempi in tema di terapia:

- le raccomandazioni all'uso degli emollienti vengono sostenute, nelle LG di Leung, da un elenco indifferenziato di lavori scientifici, privo di Livelli di Evidenza, e nelle LG di Hanifin da tre soli lavori; nelle LG NICE invece, è presente una trattazione separata, non solo per tipo di emolliente, ma anche per disegno di studio e per i diversi indicatori d'esito considerati;
- nella trattazione sui corticosteroidi topici (CST) Leung e colleghi riportano un lungo elenco di lavori ma per tre soli outcomes viene citata la corrispondente voce bibliografica (effetti avversi, efficacia di mometasone e fluticasone, *weekend therapy* con fluticasone); nelle LG NICE invece, i risultati dei trials clinici sono separati per ogni outcome (CST vs. veicoli, CST vs. CST, differenti formulazioni di CST di simile potenza, diverse frequenze di somministrazione, effetti avversi, CST vs. catrame, CTS vs. inibitori della calcineurina) e per ognuno di essi la bibliografia è citata per esteso; in più, le raccomandazioni sono reperibili in un algoritmo terapeutico separato che esemplifica la gestione a Step della malattia (*stepped approach plan*);
- ultimo esempio, la trattazione sull'uso degli antistaminici: Hanifin e colleghi escludono dalla loro tabella delle evidenze i due RCT più importanti pubblicati sulla Cetirizina, mentre Leung e colleghi affermano l'efficacia degli anti-H1 sedativi in totale assenza di bibliografia; le LG britanniche selezionano correttamente gli unici tre RCT pediatrici controllati con placebo esistenti in letteratura, due sulla Cetirizina e uno sulla Clorfeniramina, come

dimostrato nella Revisione sull'argomento prodotta nel 2007 dalla nostra Commissione ²¹.

Conclusioni

Lo strumento AGREE da noi sperimentato per la valutazione delle migliori LG sulla DA presenta alcune limitazioni come la mancata valutazione dei contenuti delle raccomandazioni, la possibilità che permangano fra i revisori disaccordi più o meno sostanziali nel voto attribuito ad alcuni criteri, il fatto che alcuni di questi criteri possano ritenersi soddisfatti anche soltanto perché la procedura risulta descritta indipendentemente dalla correttezza della procedura stessa.

Nonostante ciò AGREE ci è sembrato uno strumento pratico completo e ci ha permesso di esaudire lo scopo che ci eravamo prefissi, individuare la migliore fra le tante LG sulla DA recentemente pubblicate. Le LG NICE potrebbero dunque essere prese in esame come punto di partenza per l'elaborazione locale, a livello regionale o nazionale, di una LG multidisciplinare e condivisa, basata sull'evidenza e su raccomandazioni correttamente "graduate". In una eventualità del genere sarebbe prima di tutto necessario considerare le debolezze delle LG inglesi, di cui abbiamo scritto, e approntare per queste gli specifici correttivi. Dovrebbero essere inoltre considerate tutte le differenze di contesto fra la sanità inglese e la nostra, con particolare riguardo alla presenza in Italia della figura professionale del Pediatra di Famiglia che opera sul territorio e che sarebbe il naturale destinatario delle raccomandazioni per la gestione della diagnosi e della terapia dei casi lievi-moderati e, nei casi difficili o complicati, delle raccomandazioni per una più razionale prescrizione di consulenze specialistiche di tipo dermatologico, allergologico, psicologico o altro.

Bibliografia

- ¹ Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. *Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal*. Lancet 2000;355:103-6.
- ² <http://www.agreecollaboration.org/instrument/>
- ³ AGREE Collaboration. *Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project*. Qual Saf Health Care 2003;12:18-23.

- ⁴ Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. *Guidelines of care for atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2004;50:391-404.
- ⁵ Leung DYM, Nicklas RA, Li JT, et al. *Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93(3 Suppl 2):S1-21.
- ⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. *Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. Clinical Guideline 2007*. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG57>
- ⁷ http://cks.library.nhs.uk/eczema_atopic
- ⁸ EBM Guidelines. *Evidence-Based Medicine - Wiley InterScience Atopic dermatitis in children: clinical pictures and diagnosis*. <http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.koti>
- ⁹ Schäfer T, Borowski C, Reese I, et al. *Systematic review and evidence-based consensus guideline on prevention of allergy and atopic eczema of the German Network on Allergy Prevention (ABAP)*. Minerva Pediatr 2008;60:313-25.
- ¹⁰ Boukes FS, Wiersma T, Cleveringa JP, et al. *Summary of the practice guideline 'Atopic dermatitis' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners*. Ned Tijdschr Geneesk 2007;151:1394-8.
- ¹¹ Gliński W, Kruszewski J, Silny W, et al. *Task Force of the National Specialists on Dermatology, Venereology and Allergology. Diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines in patients with atopic dermatitis. Position paper by the task force of the National Specialists on Dermatology, Venereology and Allergology*. Pol Merkur Lekarski 2004;17(Suppl 3):3-15.
- ¹² Société Française de Dermatologie. *Management of atopic dermatitis in children*. Presse Med 2005;34(2 Pt 1):128-38.
- ¹³ Yetman RJ, Parks D; University of Texas-Houston Health Science Center, USA. *Diagnosis and management of atopic dermatitis*. J Pediatr Health Care 2002;16:143-5.
- ¹⁴ <http://www.eGuidelines.co.uk/>
- ¹⁵ www.gised.it/modules.php?name=Sections&op=viewarticle&artid=160 [accesso riservato]
- ¹⁶ Gubinelli E, Cocuroccia B, Gisondi P, et al. *La dermatite atopica*. Prospettive in Pediatria 2004;34:127-38.
- ¹⁷ Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report*. Allergy 2006;61:969-87.
- ¹⁸ Darsow U, Lubbe J, Taieb A, et al. *Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. JEADV 2005;19:286-95.
- ¹⁹ Boluyt N, Lincke CR, Offringa M. *Quality of Evidence-Based Pediatric Guidelines*. Pediatrics 2005;115:1378-91.
- ²⁰ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. and for the GRADE Working Group. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2008;336:924-6.
- ²¹ Bergamini M, Berti I, Bragò S, et al. *Efficacia degli antistaminici anti-H1 nella terapia della dermatite atopica in età pediatrica. Una revisione sistematica*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2007;21(6):43-54.

Un caso di sindrome di Stevens-Johnson

Diletta Valentini, Michele Salata, Maya El Hachem



Parole chiave: Africa, Stevens-Johnson, amodiaquine

Abstract

In letteratura sono descritti casi di Sindrome di Stevens-Johnson, dopo assunzione di farmaci anti-malarici. Durante una missione in Tanzania abbiamo osservato la gestione di una bambina ricoverata per febbre, tosse e comparsa di una manifestazione cutanea caratterizzata da lesioni bollose e desquamative diffuse su tutto il corpo, in seguito all'assunzione di un farmaco antimalarico. La diagnosi che viene sospettata da noi e dai medici del Bugando Hospital è di sdr di Stevens-Johnson.

Siamo a Mwanza, una città sulle rive del lago Vittoria in Tanzania. Per alcune settimane siamo assegnati al reparto di Pediatria del Bugando Medical Centre, un grande ospedale che conta circa 100 letti pediatrici. Mwanza è la seconda città della Tanzania ed ha una attività prevalentemente commerciale. Il Bugando riceve pazienti soprattutto dall'area cittadina e dagli ospedali periferici. Saliamo le scale cercando di superare la folla di parenti e persone che escono dall'Ospedale dopo aver visitato i ricoverati o degenti. Ci sono moltissime persone, anziani, giovani, mamme che portano i bambini avvolti in una fascia. Stamattina il giro visite comincia alle 9:30. Entriamo, insieme agli studenti del corso di laurea e agli specializzandi in pediatria, nella prima stanza, una camerata a 8 letti. Una specializzanda ci presenta una bambina di 2 anni e 2 mesi con storia di febbre, tosse e comparsa di una manifestazione cutanea diffusa caratterizzata da lesioni bollose e desquamative, in assenza di diarrea, perdita o diradamento di capelli.

La specializzanda del Bugando Hospital ci fa notare che in cartella risulta che la bambina aveva assunto amodiaquine ed un altro farmaco in polvere non meglio specificato. La prima impressione è quella di una sindrome di Stevens-Johnson, ma non abbiamo mai visto questa malattia in un bimbo di colore. Per fortuna anche la specializzanda che ci accompagna



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

didi77d@libero.it

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



conferma il nostro sospetto. La bambina ha iniziato terapia con gentamicina e ampicillina ev, una terapia topica generalmente utilizzata per il trattamento delle ustioni, un collirio a base di tetracicline, cloxacillina, cetrizina e fluidoterapia con ringer lattato. La bambina ha anche una coperta di lana addosso per evitare la dispersione del calore.

Dopo 48 ore dall'ingresso veniamo chiamati dalle infermiere perché la bambina presenta febbre (TC 38,9°C) e dispnea (FR 58 atti/min). Insieme a noi viene il medico di reparto che decide di aggiungere alla terapia in atto anche idrocortisone ev, ossigenoterapia e vitamina A. Il giorno dopo compaiono ulcere al cavo orale e alla terapia precedente vengono aggiunti nistatina topica e Zinco per os. In IV giornata la bambina migliora clinicamente e la febbre scompare. Esaminando bene



la paziente si cominciano a notare lesioni desquamative diffuse, prevalentemente nelle zone periorificali. Il giorno successivo la bimba sta abbastanza bene ed il medico dell'Ospedale decide di dimetterla.

Cosa dice la letteratura

Nel 1980 sono state descritte in Europa e in Nord America le reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, dovute ad assunzione di farmaci antimalarici ad uso profilattico ^{1 2}.

Il primo caso di Sindrome di Stevens-Johnson, dopo assunzione di farmaci anti-malarici, è stato descritto nel 1989 ³.

Nel 2005 Oduro-Boatey ed altri hanno descritto due casi di bambini in Ghana con sindrome di Stevens-Johnson dopo trattamento con farmaci antimalarici.

In entrambi i pazienti nell'anamnesi veniva riportata l'assunzione di farmaci antimalarici, in particolare nel primo il fansidar e nel secondo il Malaquino. Il rash iniziava con un'eruzione generalizzata di tipo bolla associata ad una estesa desquamazione. I pazienti





sono stati trattati con fluidoterapia e terapia antibiotica endovenosa ⁴.

Il rischio di sviluppare le reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) è 40 volte più alto con l'uso dei farmaci antimalarici a scopo profilattico che con una singola dose a uso terapeutico.

In uno studio condotto a Malawi, John E. Gimnig ⁵ ed altri hanno stimato la frequenza di Sindrome di Stevens-Johnson associata all'assunzione di sulfadoxine-pyrimethamine (SP) e al trimetoprim+sulfametossazolo (CTX). In particolare l'incidenza delle reazioni cutanee gravi al SP è pari a 0,3 casi nei bambini e 1,7 casi negli adulti su 100,000 esposizioni e l'incidenza delle reazioni avverse cutanee al CTX è pari al 0,4 casi nei bambini e 2,6 negli adulti su 100,000 esposizioni. Inoltre gli autori, in accordo con la letteratura ⁶⁻⁸ hanno evidenziato un aumento di incidenza delle reazioni cutanee al SP e al CTX nelle persone HIV positive rispetto a quelle negative (Tab. I).

Bibliografia

- ¹ Steffen R, Somani B. *Severe cutaneous adverse reactions to sulfadoxine-pyrimethamine in Switzerland*. Lancet 1989; i:610.
- ² Miller KD, Lobel HO, Satriale RF, et al. *Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis*. Am J Trop Med Hyg 1986;35:451-8.

Tab. I. Tasso di reazioni cutanee severe alla sulfadoxina-pirimetamina e al trimetoprim-sulfametossazolo nel distretto di Blantyre, Malawi.

| Trattamenti | Tasso per 100.000 trattamenti |
|--|-------------------------------|
| Sulfadoxine-pyrimethamine (SP) | |
| Stima totale | 1,2 |
| Bambini di età < 15 anni | 0,3 |
| Adulti di età ≥ 15 anni | 1,7 |
| HIV - | 0,7 |
| HIV + | 4,9 |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole (CTX) | |
| Stima totale | 1,5 |
| Bambini di età < 15 anni | 0,4 |
| Adulti di età ≥ 15 anni | 2,6 |
| HIV - | 0,7 |
| HIV + | 8,4 |

- ³ Phillips-Howard PA, Behrens RH, Dunlop J. *Stevens-Johnson syndrome due to pyrimethamine/sulfadoxine during presumptive self-therapy of malaria*. Lancet 1989;ii:803-4.
- ⁴ Oduro-Boatey C, Rodrigues O. *Stevens-Johnson syndrome in two children in Ghana following anti-malarial treatment*. Trop Doct 2005;35:118-9.
- ⁵ Gimnig JE, Macarthur JR, M'Bang'Ombe M, et al. *Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre district, malawi*. Am J Trop Med Hyg 2006;74:738-43.
- ⁶ Koopmans PP, van der Ven AJ, Vree TB, et al. *Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV infection: allergic or toxic?* AIDS 1995;9:217-22.
- ⁷ Nunn R, Kibuga D, Gathua S, et al. *Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis*. Lancet 1991;337:627-30.
- ⁸ Saiag P, Caumes E, Chosidow O, et al. *Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus*. J Am Acad Dermatol 1992;26:567-74.

Prevenire la pertosse

Alberto E. Tozzi, Marta L. Ciofi degli Atti



Parole chiave: pertosse, vaccinazione, adolescenti, adulti, *cocoon strategy*

Abstract

Nonostante le elevate coperture vaccinali nel bambino la pertosse rimane un importante problema di sanità pubblica che si esprime anche con casi di estrema gravità nei primi mesi di vita. La difficoltà di confermare la diagnosi in laboratorio e la frequente aspecificità dei sintomi clinici rappresentano barriere spesso insormontabili per raggiungere stime precise della frequenza di questa malattia. Una strategia efficace per la prevenzione della pertosse dovrebbe estendersi verso tutti i gruppi di età e soprattutto verso gli adolescenti e i giovani adulti. Questi gruppi di età sono infatti responsabili della circolazione della infezione nella popolazione generale e spesso rappresentano la sorgente primaria di infezione per il neonato ed il lattante. La disponibilità di vaccini con formulazione tipo adulto consente ormai di concentrare l'attenzione sugli adolescenti che insieme al mantenimento di elevate coperture vaccinali della prima infanzia dovrebbero essere l'obiettivo delle strategie future per la prevenzione della pertosse.

Quando quindici anni fa i nuovi vaccini acellulari contro la pertosse furono diffusi in tutto il mondo occidentale e la copertura vaccinale gradualmente aumentò dovunque, tutti tirarono un sospiro di sollievo. Basta preoccupazioni sugli eventi avversi legati al vaccino pertosse a cellule intere, e largo ai vaccini ben tollerati. Le cose in Italia sono andate ancora meglio quando la componente pertosse è stata aggiunta ai vaccini di routine creando l'opportunità per raggiungere elevate coperture senza distinzioni tra i vaccini "di routine" e quelli "solo raccomandati". Oggi, circa il 95% dei bambini Italiani e degli altri paesi europei riceve almeno 3 dosi di vaccino pertosse entro 2 anni di vita. Eppure non è finita. Di pertosse ce n'è ancora e di questa malattia si muore perfino. In alcuni paesi è evidente un trend verso l'aumento dell'incidenza della

malattia in vari gruppi di età. È il momento quindi di fare il punto sull'epidemiologia alla luce della disponibilità di vaccini in formulazione adeguata per tutte le età.

L'epidemiologia

Uno studio Europeo, EUVAC-NET¹, in corso dal 1998, mette insieme i risultati della sorveglianza della pertosse di buona parte dei paesi europei. Questo studio dimostra inequivocabilmente che il peso della pertosse in termini di malati, ricoveri ospedalieri e decessi è ancora elevato. È molto difficile confrontare i dati dei diversi paesi per una serie di differenti caratteristiche dei sistemi di sorveglian-

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

alberto.tozzi@gmail.com

A.E. Tozzi ha ricevuto fondi per attività di ricerca da GlaxoSmithKline e Wyeth.

za², e sicuramente il numero di casi segnalati è solo una parte della realtà, ma è certo che l'incidenza della pertosse in Europa non è trascurabile. Nel quinquennio 2003-2007, i dati pervenuti dalle 20 Nazioni partecipanti che prevedono la sorveglianza dei casi di pertosse confermati in laboratorio, mostrano una media annuale di 8696 casi, l'89% dei quali confermato in laboratorio³. L'incidenza complessiva è stata di 4,1 per 100.000 abitanti, con ampie variazioni tra Nazioni e valori più elevati nel Nord Europa (Fig. 1).

La valutazione di esiti più robusti come i ricoveri ospedalieri e i decessi danno ancora meglio il polso della situazione (Tab. I). I tassi di ospedalizzazione e decessi sono pari rispettivamente a 80 e 0,8 per 1.000 casi di pertosse segnalati. La maggioranza dei decessi (26/30; 87%) ha riguardato bambini di età inferiore a un anno, che sono ancora troppo piccoli per essere vaccinati completamente e che soffrono dell'incidenza più alta di complicazioni.

Per quanto riguarda l'Italia, se esaminiamo i dati di notifica basati sulla diagnosi clinica di malattia, notiamo che negli anni '90 vi è stato un picco massimo di 6891 casi segnalati (1998). A partire dalla fine degli anni Novanta, il trend vede una costante diminuzione del numero dei casi, fino al minimo rappresentato dai

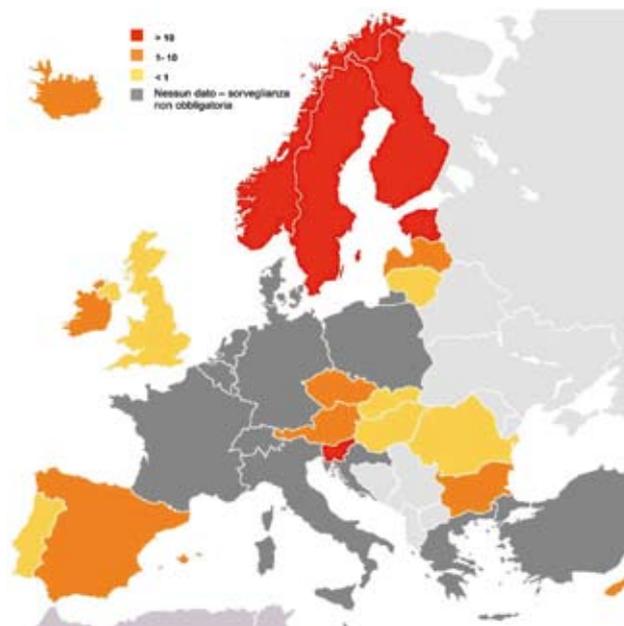


Fig. 1. Incidenza cumulativa (casi per 100.000) della pertosse in 20 paesi europei, 2003-2007 (da EU-VAC-NET¹, mod.).

In Europa nel periodo 2003-2007 i tassi di ospedalizzazione e decessi sono stati pari rispettivamente a 80 e 0,8 per 1.000 casi di pertosse segnalati.

268 segnalati nel 2008 (ultimo anno per cui l'informazione è disponibile) (Fig. 2). L'incidenza nel 2008 è pari a 0,4 per 100.000 abitanti. La maggioranza dei casi segnalati (231/268; 86%) ha riguardato la fascia di età 0-14 anni. Per quanto riguarda i ricoveri, i dati SDO del 2005 mostrano che si sono verificati in Italia 404 ricoveri per pertosse (ICD9 diagnosi principale alla dimissione: 0330, o 0331, o 0338, o 0339, o 4843), di cui 288 (71%) in bambini di età < 1 anno.

La copertura vaccinale

La copertura vaccinale per la pertosse è ormai allineata in Italia con i valori che osserviamo per la vaccinazione contro difterite e tetano, ma non è sempre stato così. Prima del 1995, anno durante il quale è stato reso disponibile il primo vaccino acellulare contro la pertosse, non esistono dati affidabili, ma possiamo ritenere che la copertura vaccinale fosse trascurabile. Progressivamente la copertura è aumentata all'88% nel 1998, al 95% nel 2003 e al 97% nel 2008⁴.

Nel nostro Paese è prevista una dose di richiamo all'età di 4-6 anni e successivamente durante l'adolescenza, a 14-16 anni. Purtroppo non sono disponibili dati routinari circa la copertura vaccinale in questi gruppi di età, ma certamente questa popolazione non è omogeneamente raggiunta dalla vaccinazione contro la pertosse sul territorio italiano.

Dati di copertura vaccinale raccolti nel 2008 su ragazzi di 15 anni mostrano che la percentuale di adolescenti che ha ricevuto un ciclo di 3 dosi di vaccino antipertosse è pari al 46%, il 27% ha ricevuto la quarta dose mentre solo il 14% anche la quinta dose⁴.

Tab. I. Numero di casi e tassi di ospedalizzazione e di decessi per pertosse nel periodo 2003-2007 in Europa (da EUVAC-NET ¹, mod.).

| | Ospedalizzazioni | | | Decessi | |
|-----------------|------------------|---------------------|--|-----------|---------------------|
| | Numero | Tasso per 1000 casi | | Numero | Tasso per 1000 casi |
| Austria | N/a | .. | | 0 | 0 |
| Bulgaria | 43 | 33 | | 1 | 0,8 |
| Cipro | 18 | 188 | | 0 | 0 |
| Repubblica Ceca | 184 | 119 | | 2 | 1,3 |
| Estonia | 241 | 142 | | 0 | 0 |
| Finlandia | N/a | .. | | N/a | .. |
| Ungheria | 83 | 565 | | 0 | 0 |
| Islanda | N/a | .. | | 0 | 0 |
| Irlanda | 55 | 155 | | 1 | 2,8 |
| Lettonia | 153 | 692 | | 0 | 0 |
| Lituania | N/a | .. | | 1 | 7,1 |
| Malta | 2 | 100 | | 0 | 0 |
| Norvegia | 422 | 20 | | 2 | 0,1 |
| Portogallo | 153 | 939 | | 0 | 0 |
| Romania | 120 | 267 | | 0 | 0 |
| Slovacchia | N/a | .. | | 0 | 0 |
| Slovenia | 355 | 217 | | 1 | 0,6 |
| Spagna | N/a | .. | | 4 | 1,7 |
| Svezia * | 327 | 102 | | N/a | .. |
| Regno Unito | 621 | 275 | | 15 | 6,7 |
| TOTALE | 2.777 | 82** | | 27 | 0,8 |

N/a = Non disponibile

* = Il numero di casi ospedalizzati per persone di età <15 anni e solo con la conferma di laboratorio. Pertanto il denominatore usato è il numero di casi con conferma di laboratorio e < di 15 anni (n=3,219)

** = Il tasso di ospedalizzazione è relativo ai 14 paesi con dati disponibili ed è basato sul numero totale di casi di pertosse da questi paesi (per la Svezia, numero totale di casi esclusivamente con conferma di laboratorio e < di 15 anni come denominatore)

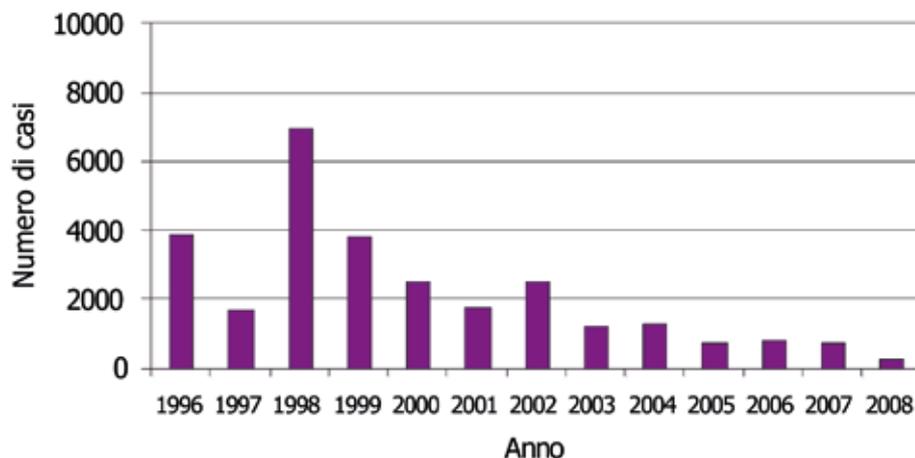


Fig. 2. Numero di casi di pertosse notificati per anno in Italia (Ministero della Salute).

In Italia la percentuale di adolescenti che ha ricevuto un ciclo di 3 dosi di vaccino antipertosse è pari al 46%.

Quanto dura l'immunità nei confronti della pertosse

Una delle questioni più discusse recentemente circa l'epidemiologia della pertosse riguarda la durata dell'immunità che viene acquisita dopo la malattia naturale e dopo la vaccinazione. In entrambi i casi non è presente immunità permanente e la malattia naturale induce una protezione di lunga durata, stimata approssimativamente in 20 anni⁵. La pertosse quindi può tornare, anche se non si tratta di un evento frequente. È ormai assodato, infatti, che la circolazione della malattia non può essere ascritta principalmente a questo fenomeno. La protezione indotta dalla vaccinazione, invece, ha durata più breve, stimata in un range che va da 4 a 10 anni⁵. La distribuzione di questi tempi, tuttavia è oggetto di discussione e sembrerebbe che, alla luce dell'elaborazione di modelli matematici, un numero

più grande di individui vaccinati abbia una durata della protezione breve con una lunga coda di individui con durata della protezione più lunga. Questo fenomeno (*waning immunity*) spiega bene la circolazione della pertosse nelle popolazioni con elevata copertura vaccinale. In questo scenario sono gli adolescenti e i giovani adulti a perdere la protezione indotta dalla vaccinazione e a contribuire alla circolazione dell'infezione.

Fare bene la diagnosi di pertosse è problematico

Nonostante le grandi energie spese negli anni '90 per la conduzione di numerosi studi di efficacia sui nuovi vaccini acellulari, incluse le procedure attive per il sospetto e la diagnosi della pertosse, la corretta percezione del sospetto della malattia e l'applicazione di sensibili procedure di laboratorio sono ancora lontane dall'essere applicate in Europa e nel nostro Paese. A complicare questa situazione ci sono alcuni elementi che vanno attentamente considerati. Dal punto di vista clinico, la pertosse si presenta con sintomi clinici differenti secondo i gruppi di età. Nel neonato e nel lattante, che rappresentano il gruppo di età con le complicanze maggiori, la tosse può essere del tutto assente e i segni clinici possono includere solo apnea e/o cianosi. Da questo punto di

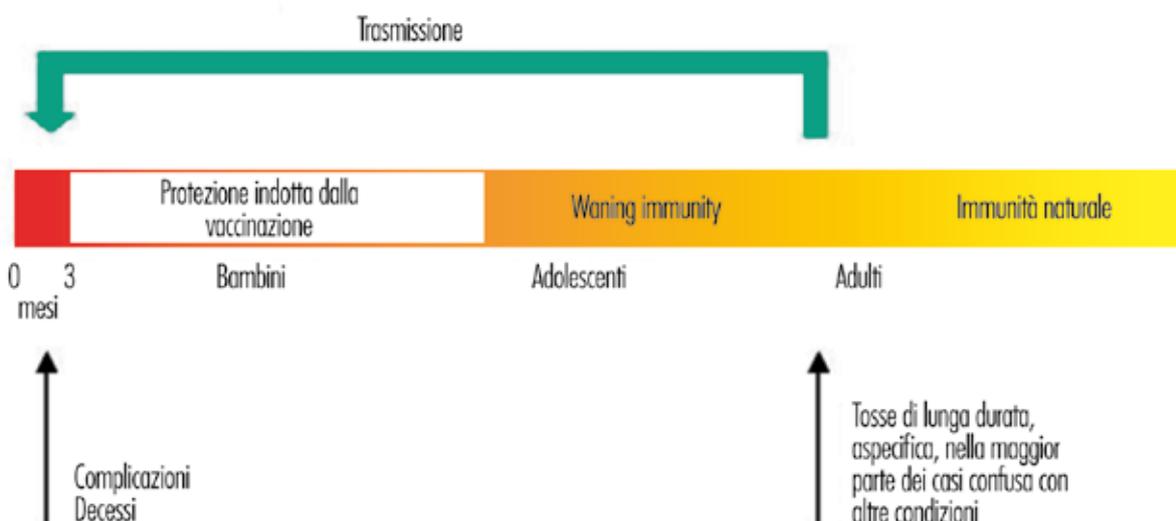


Fig. 3. Il modello di trasmissione della pertosse.

vista una buona diagnosi differenziale con la bronchiolite è importante ⁶. Un'ulteriore difficoltà è data dal fatto che l'osservazione di una tosse cronica in un bambino vaccinato difficilmente innesca il sospetto di malattia. È noto che, come gli altri vaccini, anche quelli contro la pertosse non esibiscono una efficacia del 100% ed è quindi possibile osservare fallimenti vaccinali. Negli individui vaccinati, la presentazione clinica può inoltre essere atipica con la sola osservazione di una tosse cronica ⁷. Altrettanto può succedere nell'adulto il quale, a causa della perdita dell'immunità indotta dalla vaccinazione, può presentare l'infezione con manifestazioni cliniche modeste che possono passare del tutto inosservate. Alcune generazioni di adulti, inoltre, pur non avendo ricevuto la vaccinazione ed essendo state suscettibili a lungo, hanno avuto minori opportunità di essere contagiate perché la popolazione pediatrica ha avuto una buona copertura, e si ritrovano ancora suscettibili in un periodo della vita nel quale le manifestazioni cliniche sono modeste e aspecifiche. In tutti questi gruppi la diagnosi differenziale può essere ardua e confusa con una serie di condizioni (Tab. II).

Dal punto di vista della conferma di laboratorio le difficoltà sono date soprattutto dalla mancata disponibilità di metodi sensibili come quelli fondati su metodi di biologia molecolare su larga scala. Il golden standard per quanto riguarda la diagnosi di pertosse rimane la coltura che purtroppo, però, ha una sensibilità bassa e risente del tempo intercorso tra l'inizio della malattia e il prelievo e della eventuale presenza di un trattamento antibiotico. Esistono molti kit commerciali per la diagnosi sierologica di pertosse. Purtroppo l'interpretazione dei risultati di questi strumenti che si basano su una singola titolazione nel corso della malattia è molto difficile. Infine, la necessità di iniziare presto il trattamento della pertosse in caso di sospetto spesso fa trascurare la parte diagnostica. Tutte queste osservazioni fanno ragionevolmente ritenere che il numero dei casi notificati di pertosse sia notevolmente sotto-stimato.

Le strategie possibili

La prevenzione della pertosse in uno scenario epidemiologico così complesso deve comprendere un approccio integrato che permetta di ridurre o interrompere la circolazione dell'infezione attraverso l'uso razionale dei vaccini disponibili.

Tab. II. Condizioni cliniche che possono essere confuse con la pertosse.

| |
|--|
| Infezione da adenovirus |
| Infezione da <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| Infezione da Chlamidia |
| Infezioni da virus respiratorio sinciziale |
| Infezioni da Bocavirus |
| Polmonite |
| Bronchiolite |
| Fibrosi cistica |
| Sinusite |
| Tubercolosi |
| Corpo estraneo nelle vie respiratorie |
| Asma |
| Malattie polmonari cronico ostruttive |

Lattanti

In molti paesi, compreso il nostro, stiamo assistendo ad un fenomeno che negli USA viene chiamato *immunization hesitancy* ⁸. Molti genitori, inconsapevoli del fatto che la pertosse è un pericolo soprattutto nel lattante, ritardano la vaccinazione senza motivo. È molto importante invece che la vaccinazione venga iniziata il più presto possibile, a partire dalle 8 settimane di vita, limite minimo per la somministrazione dei vaccini esavalenti, e rispettare gli intervalli minimi previsti per la somministrazione delle dosi successive. È noto infatti che anche un ciclo di vaccinazione incompleto conferisce una protezione parziale che riduce il rischio di complicanze e di ospedalizzazione ⁹.

Bambini

Per lo stesso motivo indicato prima è importante che le scadenze delle dosi del ciclo primario e di quelle di richiamo vengano attentamente rispettate. Oltre

Poiché la pertosse è pericolosa soprattutto nel lattante, la vaccinazione deve essere iniziata il più presto possibile, a partire dalle 8 settimane di vita.

che alla protezione individuale, la vaccinazione del bambino contribuisce alla riduzione della circolazione dell'infezione e alla riduzione della possibilità che esso possa rappresentare una sorgente di contagio per i contatti in età neonatale ed infantile.

Adolescenti

Probabilmente questo gruppo di età rappresenta un serbatoio importante dell'infezione alla luce del fenomeno della *waning immunity* prima descritto. È quindi importante pianificare una strategia vaccinale che preveda un richiamo vaccinale in questo gruppo di età e il raggiungimento di coperture vaccinali elevate. Nel nostro Paese il calendario vaccinale prevede un richiamo di vaccino pertosse tra 14 e 16 anni, che è ancora largamente disatteso. È necessario ricordare che una migliore copertura vaccinale non solo previene un significativo numero di episodi di malattia nella fascia di età specifica, ma contribuisce alla riduzione della probabilità che l'infezione si trasmetta ai lattanti che sperimentano le conseguenze più gravi della malattia.

Giovani adulti

Quando un lattante o un neonato contrae la pertosse in genere la sorgente di infezione è rappresentata dalla madre o da un altro familiare. Alla luce di questa osservazione è importante considerare questo gruppo di età come cruciale per il successo delle strategie preventive. Le coppie che pianificano una gravidanza e che richiedono una consulenza preconcezionale dovrebbero sempre ricevere una chiara raccomandazione per la vaccinazione contro la pertosse come si fa per la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia. Nell'adulto una sola dose di vaccino sembra inoltre sufficiente ad indurre una protezione di lunga durata¹⁰. Un'altra opportunità che dovrebbe essere sfruttata è la vaccinazione della donna in sala parto, o subito dopo il parto, così come dovrebbe essere fatto per la vaccinazione contro morbillo parotite e rosolia in caso di donne suscettibili. La vaccinazione del giovane adulto è comunque raccomandata quando siano passati almeno 10 anni dalla somministrazione di una dose precedente.

Adulti ed anziani

La difficoltà di riconoscere i sintomi della pertosse in questo gruppo di età suggerisce che dovrebbe essere promossa una strategia vaccinale di richiamo anche in questa categoria. C'è attenzione negli ultimi periodi alla possibile diagnosi differenziale della pertosse ne-

Gli adolescenti rappresentano un serbatoio importante dell'infezione, e per questo è importante pianificare una strategia vaccinale che preveda un richiamo vaccinale in questo gruppo di età.

gli anziani con broncopneumopatie ostruttive. La difficoltà di raggiungere elevate coperture è ovviamente un problema da superare. Anche in questo gruppo di età una dose è sufficiente ad indurre una buona protezione ed è indicata quando l'ultima somministrazione sia stata eseguita almeno 10 anni prima.

Cocoon strategy

Non c'è dubbio che un approccio per la protezione del lattante sia rappresentato dalla vaccinazione dei contatti che possono rappresentare una sorgente di infezione nel nucleo familiare. La vaccinazione di tutti i soggetti che vivono o hanno contatto con il lattante e che non sono in regola con le scadenze vaccinali dovrebbe essere promossa con forza. Questo approccio ha il vantaggio di essere mirato e di concentrarsi sui contatti familiari che hanno una elevata motivazione orientata alla protezione del neonato. Ovviamente la vaccinazione deve essere resa disponibile il più presto possibile a tutti i contatti subito dopo il parto.

I vaccini disponibili

I vaccini per mettere in pratica queste strategie esistono. Non avendo a disposizione vaccini monovalenti contro la pertosse è necessario considerare anche le indicazioni per età delle componenti che vengono somministrate insieme, tipicamente difterite e tetano. Esistono, infatti, vaccini Difterite-tetano-Pertosse-poliomielite (DTaP+IPV) specificatamente indicati per l'età pediatrica con un contenuto di almeno 30 unità internazionali (U.I) di anatoxina difterica per dose, utilizzati per il ciclo primario ed i richiami. Negli ultimi anni è stato disponibile un vaccino acel-

lulare contro la pertosse in formulazione adulti combinato con difterite e tetano (dTap). La componente pertosse di questo vaccino è a 3 componenti e include la tossina della pertosse (PT), l'emoagglutinina filamentosa (FHA) e la pertactina (PRN). Nei prossimi mesi sarà disponibile un ulteriore vaccino pertosse combinato con formulazione adulti nel quale la componente pertosse comprende 5 componenti. Alle tre già incluse nel vaccino precedente vengono incluse anche le fimbrie (FIM). Questi ultimi due vaccini dovrebbero quindi essere utilizzati negli adolescenti e nei gruppi di adulti sopra citati in luogo dei vaccini contro difterite e tetano, anche quando la vaccinazione è indicata per motivi di pronto soccorso (medicazione di ferite).

Conclusioni

Dovremmo considerare la pertosse come una patologia ancora da affrontare per ridurre drasticamente l'impatto. La percezione della frequenza di questa malattia è probabilmente solo la punta di un iceberg nella parte sommersa del quale esistono numerosi casi del tutto misconosciuti e che rappresentano una importante sorgente di infezione. La disponibilità di vaccini che si possono utilizzare durante l'adolescenza e l'età adulta rappresenta una possibilità da sfruttare fino in fondo. È ragionevole promuovere in primo luogo le strategie di vaccinazione per i contatti dei bambini dei primi mesi di vita e ancora incompletamente vaccinati. Nello stesso tempo è opportuno aumentare l'attenzione verso questa vaccinazione per gli adolescenti. La frontiera futura sarà quella di raggiungere anche la popolazione adulta in proporzioni significative per limitare la circolazione dell'agente infettivo. Nel frattempo non dimentichiamo di vaccinare senza ritardo i bambini più piccoli.

Bibliografia

- 1 Schmidt JE, Tozzi AE, Rava L, et al. *The EUVAC-NET survey: National pertussis surveillance systems in the European Union, Switzerland, Norway, and Iceland*. Euro Surveill 2001;6:98-104.
- 2 Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, et al. *Comparison of pertussis surveillance systems in Europe*. Vaccine 2007;25:291-7.
- 3 EUVAC-NET. *Pertussis surveillance report*. URL: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis2.pdf> (ultimo accesso 24/5/2010).
- 4 *ICONA 2008: Indagine di copertura vaccinale nazionale nei bambini e negli adolescenti. Rapporti ISTISAN 9/29*. Istituto Superiore di Sanità 2009.
- 5 Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. *Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination*. Pediatr Infect Dis J 2005;24: S58-61.
- 6 Walsh PF, Kimmel L, Feola M, et al. *Prevalence of Bordetella Pertussis and Bordetella Parapertussis in infants presenting to the emergency department with bronchiolitis*. J Emerg Med 2008 Dec 3 [Epub ahead of print].
- 7 Tozzi AE, Ravà L, Ciofi degli Atti ML, et al. *Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life*. Pediatrics 2003;112:1069-75.
- 8 Opel DJ, Diekema DS, Lee NR, et al. *Social marketing as a strategy to increase immunization rates*. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:432-7.
- 9 Celentano LP, Massari M, Paramatti D, et al. *Resurgence of pertussis in Europe*. Pediatr Infect Dis J 2005;24:761-5.
- 10 Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, et al. *Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults*. N Engl J Med 2005;353:1555-63.



Foto al microscopio di Bordetella pertussis (da: <http://www.flickr.com/photos/ajc1>).

Il coinvolgimento attivo dei pazienti: a che punto siamo?

Marina Macchiaiolo



Parole chiave: partecipazione, consumatori, revisione sistematica, social network, patientlikeme

Abstract

Il ruolo sempre più attivo dei pazienti/consumatori nelle decisioni cliniche e in generale nella sanità è un fenomeno in via di diffusione ed è considerato di importanza crescente. Sebbene esistano resistenze "di difesa" sono sempre più gli operatori della salute che lo considerano un elemento fondamentale; tuttavia non sono ancora chiari quali siano le modalità migliori attraverso le quali coinvolgere i pazienti in modo efficace e al di là delle aspettative, quali siano risultati concreti realmente ottenibili; in tal senso la ricerca deve verificare con metodo scientifico le varie possibili metodiche utilizzabili, tenendo in considerazione tutti i nuovi strumenti che attraverso la diffusione di internet ed in particolare web 2.0 si sono resi disponibili.

Il coinvolgimento attivo dei consumatori in ambito sanitario è un fenomeno diffuso e generalmente considerato come positivo; fin dal 1978 nella dichiarazione di Alma Ata l'OMS affermava che "le persone hanno il diritto ed il dovere di partecipare sia individualmente che a livello collettivo nella pianificazione e implementazione delle cure per la salute".

Con notevole ritardo rispetto ad altri paesi, anche in Italia si sta cercando di promuovere un ruolo attivo dei consumatori, dal coinvolgimento del singolo paziente nella decisione clinica, alla partecipazione di gruppo in decisioni di sanità pubblica, politica sanitaria, elaborazione di linee guida o nella ricerca clinica; l'obiettivo è quello di tentare di migliorare la comprensione delle idee, dei bisogni e delle preoccupazioni dei pazienti, facilitare il trasferimento dei risultati dalla ricerca alla pratica clinica e garantire una maggiore trasparenza. I consumatori infatti offrono una prospet-

tiva diversa e complementare rispetto al professionista e probabilmente non condividono gli stessi conflitti di interesse.

D'altro canto non mancano le resistenze e gli anticorpi; molte strutture sanitarie sono organizzate in modo gerarchico e anche questo contribuisce a rinforzare l'idea del medico come autorità che non ha bisogno di condividere le decisioni; il modello paternalistico è infatti ancora ampiamente diffuso e difficile da modificare. Molti temono un aumento dei costi, ad esempio nell'ambito della ricerca, sia in termini strettamente economici che temporali.

Da un lato quindi c'è l'idea che la partecipazione attiva sia un fenomeno positivo e da incoraggiare, dall'altro timori e difficoltà ne ostacolano la diffusione. In questo contesto per di più manca un adeguato livello di ricerca che verifichi l'uno o l'altro punto di vista.

A tal proposito una recente revisione sistematica pub-

U.O.C. Pediatria Generale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

marina.macchiaiolo@gmail.com

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

blicata nella Cochrane Library cerca di fare il punto della situazione, proponendosi di verificare gli effetti del coinvolgimento dei consumatori e di confrontare i diversi metodi utilizzati per la partecipazione nello sviluppo di politiche sanitarie, nella ricerca, nella elaborazione di linee guida e di materiale informativo per i pazienti.

In realtà si tratta di un aggiornamento di una precedente revisione pubblicata, sempre nella Cochrane, nel 2006. In questa nuova versione sono stati inclusi solo trial randomizzati, di qualità tuttavia non elevata, per un totale di 2123 pazienti.

In primo luogo viene confermato l'inadeguato livello della ricerca fin qui prodotta; tuttavia si dimostra che il trial randomizzato controllato è una metodologia proponibile e fattibile per questo tipo di indagini.

Gli altri risultati derivati tutti da evidenze di qualità bassa moderata sono:

- a) il coinvolgimento attivo dei consumatori nell'elaborazione di materiale informativo per il paziente, produce elaborati più rilevanti, di maggiore leggibilità e comprensibilità, aumenta il grado di conoscenza senza produrre maggiore ansietà;
- b) il coinvolgimento dei consumatori nel ruolo di intervistatori rispetto ai professionisti negli studi di sorveglianza, non migliora il grado di soddisfazione degli intervistati;
- c) la partecipazione alla elaborazione di un consenso informato non migliora il grado di comprensione da parte dei pazienti;
- d) il ruolo dei consumatori è più rilevante se coinvolti tramite interviste telefoniche o incontri faccia a faccia rispetto al reclutamento per via postale.

Al momento questi sono gli unici dati di rilievo disponibili emersi da una accurata analisi della letteratura, tanto che le uniche conclusioni degli autori della revisione sistematica sono: "c'è poca evidenza da studi randomizzati controllati sull'efficacia del coinvolgimento dei consumatori nelle decisioni sanitarie a livello di popolazione".

Il Piano Sanitario Nazionale Italiano 2006-2008 afferma che "il cittadino deve essere il primo attore delle scelte che riguardano la sua salute. Perché questo si realizzi occorre promuoverne la partecipazione attiva nei processi sanitari che lo coinvolgono". È pertanto auspicabile che anche a livello nazionale sia incentivata la ricerca per verificare le migliori modalità di attuazione di un processo che potenzialmente potrebbe portare numerosi benefici ma la cui entità è ancora da dimostrare.

D'altro canto ogni nuovo tentativo di coinvolgimento attivo dei pazienti non potrà prescindere dall'utilizzo dei nuovi mezzi tecnologici a disposizione. Internet ha modificato totalmente l'approccio all'informazione anche in ambito medico e seppure con delle distorsioni ha reso i cittadini molto più coinvolti ed *empowered*. Il Web 2.0 con la capillare diffusione dei social network ha prodotto un ulteriore passo avanti; le informazioni condivise da gruppi di pazienti, da persone che hanno vissuto in prima persona una particolare problematica etc, assumono una importanza notevole che talvolta arriva a superare quella del professionista. Un esempio abbastanza eclatante è "*patientlikeme*" (www.patientlikeme.com: "patient helping patients live better everyday") una piattaforma la cui filosofia di base è la condivisione; l'esperienza di una malattia "importante" viene condivisa con gli altri affinché l'esperienza di uno sia di giovamento a qualcun altro, sia per gli aspetti pratici sia come base per la ricerca. Ad esempio è possibile creare un profilo in cui i dati sanitari personali vengono ordinati nel tempo e condivisi con il resto della comunità. Così posso confrontare l'andamento della mia malattia con quella di persone con problemi simili.

Anche i ricercatori e i sanitari si stanno accorgendo delle enormi potenzialità di questi mezzi che stanno completamente modificando l'interazione medico paziente, ad esempio una intera sezione di *patientlike* me è dedicata alla ricerca per favorire l'interazione tra pazienti, mondo accademico, industria, con un team specifico e dedicato.

È certo, e per questo non abbiamo bisogno di studi o revisioni sistematiche, che ridurre le distanze tra "professionisti della salute" e pazienti non può che far bene ad entrambi, come farlo nel modo migliore e l'entità dei benefici vanno sicuramente verificati ma è certo che questa è una strada che ormai non può più essere abbandonata.

Revisione sistematica. Le **revisioni sistematiche** sono studi che valutano criticamente e riassumono gli studi sperimentali su un determinato intervento sanitario. La metodologia delle revisioni prevede la definizione a priori dei criteri di inclusione, la ricerca esaustiva e riproducibile degli studi disponibili (pubblicati e non pubblicati), la valutazione metodologica degli studi inclusi, la sintesi quantitativa dei risultati attraverso la metanalisi, ove possibile, e l'interpretazione dei risultati.

Metanalisi. La metanalisi è una tecnica che permette di analizzare una serie di studi condotti sullo stesso argomento, consentendo una sintesi quantitativa dei risultati.

Metanalisi e revisione sistematica quindi non sono sinonimi, una revisione sistematica può contenere una meta-analisi; viceversa una meta-analisi dovrebbe essere effettuata solo dopo aver effettuato una revisione sistematica.

viduato sei trial clinici successivamente alla pubblicazione della precedente versione l'inclusione degli studi è stata più rigorosa.

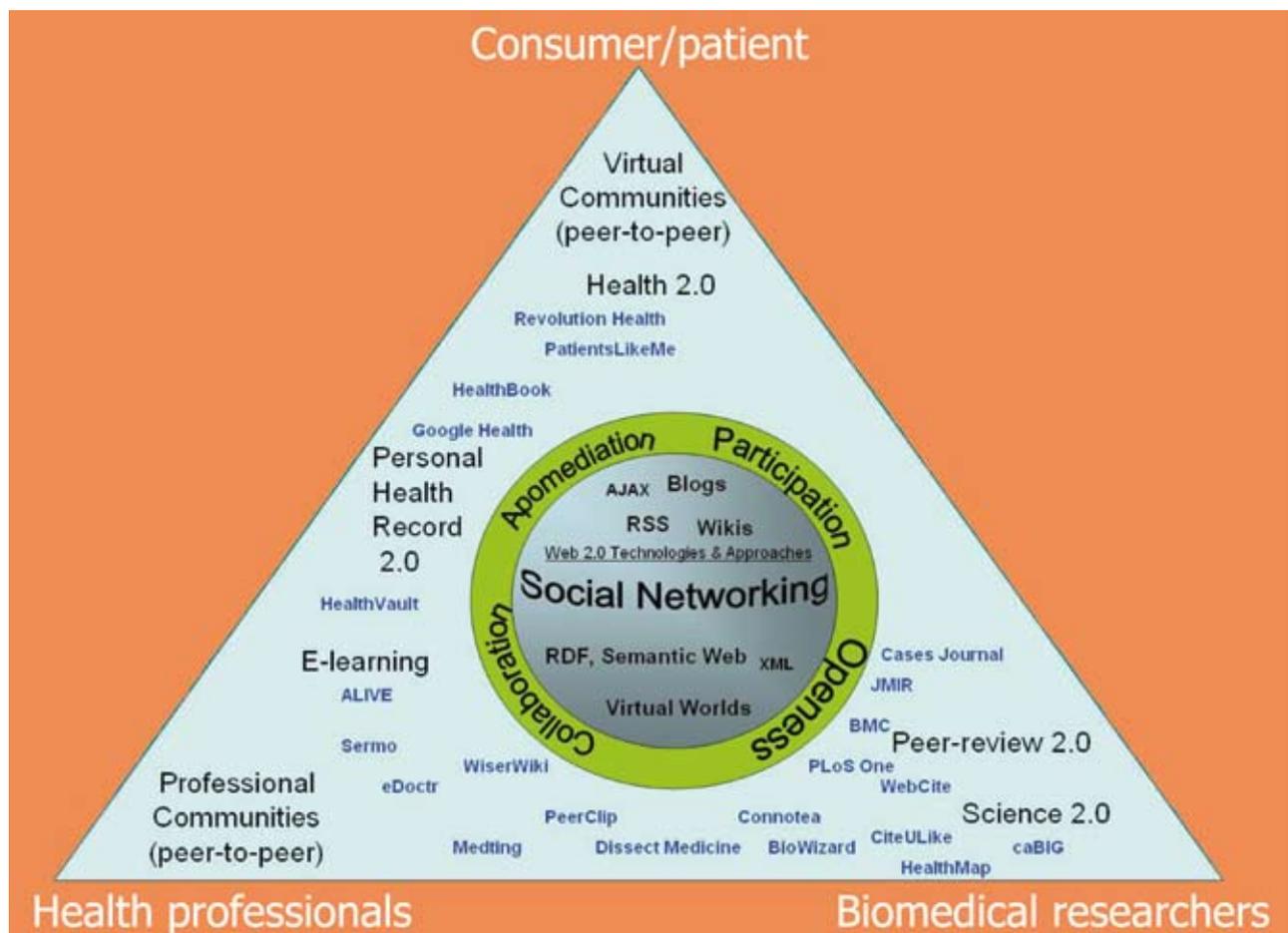
Gli autori di una revisione Cochrane hanno infatti l'obbligo di continuare a sorvegliare la letteratura anche dopo la pubblicazione, al fine di aggiornare i risultati alla luce degli studi pubblicati successivamente. La data dell'aggiornamento successivo programmato, viene indicata in ogni revisione pubblicata e se questa non viene rispettata la revisione viene etichettata come non aggiornata.

Nota metodologica

La revisione sistematica commentata nell'articolo è un ottimo esempio di come i lavori Cochrane vengono mantenuti costantemente aggiornati; la versione 2006 in mancanza di studi clinici randomizzati includeva studi quasi randomizzati, studi prima dopo ecc. Nella versione attuale invece poiché gli autori hanno indi-

Bibliografia

Nilsen ES, Myrhaug HT, Johansen M, et al. *Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material.* Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004563.



Come fare un Journal Club elettronico sulla RIAP

Qualcuno l'ha guardato da lontano ma ancora nessuno ha colto l'opportunità di usare Connotea, il servizio promosso dal gruppo editoriale di Nature per la condivisione sociale di riferimenti bibliografici attraverso la realizzazione di un proprio archivio online.

Innanzitutto, per chi non conosce questo servizio, dobbiamo spiegare a cosa serve e cosa permette di fare.

Quindi, in breve, con Connotea si può:

- creare un archivio sempre consultabile di articoli, documenti e pagine web: in questo modo si può evitare di scaricare articoli e documenti sul pc, ma si possono avere sempre a portata di mano online;
- aggiungere una o più etichette a ciascun contributo o articolo del proprio archivio in modo da poter selezionare solo gli articoli che interessano in base all'etichetta (per esempio se nella ricerca dentro la propria collezione si mette la parola "Asma" il servizio restituirà l'elenco di tutti gli articoli a cui è stata data questa etichetta e non farà vedere gli altri);
- vedere gli archivi pubblici di altre persone che hanno usato le stesse etichette, e cercare archivi di altri in base alla parola che si inserisce nella ricerca (per esempio si cercano tutti gli archivi con articoli etichettati con "atopic dermatitis" o con articoli e documenti che contengono la parola "atopic dermatitis");
- commentare gli articoli inseriti nel proprio archivio o nell'archivio di altre persone, e rispondere ai commenti di altri;
- rendere visibile e quindi condividere il proprio archivio solo con alcune persone e colleghi, oppure renderlo pubblico (in questo caso chiunque abbia un account su Connotea potrà vedere l'archivio) o tenerlo privato.

Poiché al Comitato di Redazione della RIAP questo strumento è sembrato molto utile, abbiamo aperto un account che può essere utilizzato da tutti i lettori e che permette di entrare in un archivio di riferimenti bibliografici della nostra rivista. Un'idea per esempio è quella di organizzare una specie di Journal Club a distanza.

E allora qualche "istruzione per l'uso" più dettagliata per incoraggiare l'approccio.

Per entrare nel sistema, dopo essere andati sulla RIAP online, basta andare alla sezione Crea e condividi. Qui bisogna fare clic sul logo di Connotea e fare il login con le credenziali sopra indicate. La user name è redazioneriap e la password è connotea.

Aggiungere un articolo

Per cominciare, salviamo il primo riferimento bibliografico. Con Connotea ci sono due modi possibili per salvare i riferimenti che ci interessano: attraverso un modulo online di compilazione oppure attraverso un pulsante che si salva sul proprio browser. La seconda modalità è la più veloce e facile: quando per esempio sono su Pubmed e trovo un articolo che mi interessa e voglio salvare, clicco sul pulsante "Add to Connotea" e il link dell'articolo viene direttamente salvato nel mio archivio (Fig. 1). Per scaricare il pulsante, suggeriamo di seguire le semplici istruzioni che stanno sul sito di Connotea alla pagina <http://www.connotea.org/guide>. Tra l'altro quando si salva un riferimento da Pubmed, Nature, Science e Amazon, Connotea salva automaticamente le esatte citazioni bibliografiche relative all'articolo.

A questo punto, andando nell'archivio possiamo cliccare sul nome del riferimento creato e ci apparirà l'articolo relativo.



Fig. 1.

Aggiungere una o più tag

Dopo aver creato il nostro primo riferimento, una linea guida sull'asma, salviamo altri 4 riferimenti dello stesso tipo. Ora nell'archivio della RIAP abbiamo 5 riferimenti bibliografici salvati (Fig. 2). Trattandosi di linee guida sull'asma, etichettiamo ciascuno di questi articoli con "asma" e con "linee guida", in modo che quando avremo una selezione più ampia di riferimenti archiviati, anche di altro tipo, potremo andare a vedere solo quelli che contengono queste tag.

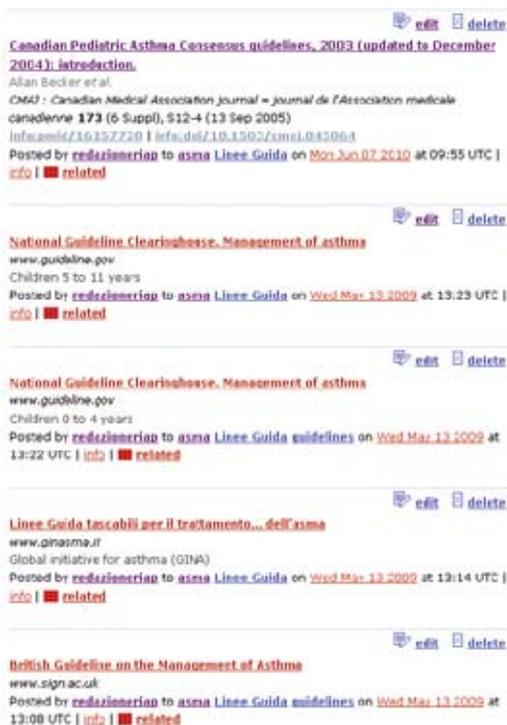


Fig. 2.

Per fare questa operazione bisogna cliccare su "edit" all'interno del riferimento bibliografico creato. Appare quindi una pagina con una descrizione del riferimento salvato in cui è possibile inserire le tag (Fig. 3).

Edit a bookmark

Identified: [Canadian Pediatric Asthma Consensus guidelines, 2003 \(updated to December 2004\): introduction](#)
 Allan Becker et al.
 CMAJ : Canadian Medical Association journal = Journal de l'Association medicale canadienne
 173 (6 Suppl), S12-4 (13 Sep 2005)
 Info:pmid/16157228 | Info:doi/10.1503/cmaj.045064

Edit Citation

Display Title: (what you will see) Canadian Pediatric Asthma Consensus guidelines, 2003 (updated to

Tags: "Linee Guida" asma **Save**

Tag Suggestions: (click to add)
 Tags will appear here as you type in the tags box above.
 Separate tags with spaces or commas. Enclose multi-word tags in "quotes". For example:
 genetics "DNA structure" history
 "C. elegans", "neuromuscular development"
 See the [site guide](#) for more details.

Description: (optional)

My work: I am the author or one of the co-authors of this work.
 Share with all.
 Keep this bookmark private to me.

Private:

Release to all on: UTC (yyyy-mm-dd hh:mm)

Comment: (optional)

Fig. 3.

Commentare un articolo

In questa stessa pagina, che si può aprire per ogni riferimento salvato, possiamo inserire un commento all'articolo. Quando altri utenti andranno sul nostro archivio, volendo potranno commentare quello che abbiamo scritto (Fig. 4). In questo modo si possono creare delle discussioni a cui partecipano diversi utenti. I commenti sono sempre leggibili.

Queste sono le principali caratteristiche di Connotea. Per arricchire l'archivio della RIAP non dovete far altro che seguire queste istruzioni. In breve tempo potremo avere una selezione di articoli e pagine web rilevanti che potrebbero essere utili per la consultazione su asma, allergie, vaccini e immunologia. In questo modo anche la parte dei commenti potrebbe essere sfruttata, utilizzando questo strumento come per un Journal Club.

Edit a bookmark

Identified: [Canadian Pediatric Asthma Consensus guidelines, 2003 \(updated to December 2004\): introduction](#)
 Allan Becker et al.
 CMAJ : Canadian Medical Association journal = Journal de l'Association medicale canadienne
 173 (6 Suppl), S12-4 (13 Sep 2005)
 Info:pmid/16157228 | Info:doi/10.1503/cmaj.045064

Edit Citation

Display Title: (what you will see) Canadian Pediatric Asthma Consensus guidelines, 2003 (updated to

Tags: "Linee Guida" asma **Save**

Tag Suggestions: (click to add)
 Tags will appear here as you type in the tags box above.
 Separate tags with spaces or commas. Enclose multi-word tags in "quotes". For example:
 genetics "DNA structure" history
 "C. elegans", "neuromuscular development"
 See the [site guide](#) for more details.

Description: (optional)

My work: I am the author or one of the co-authors of this work.
 Share with all.
 Keep this bookmark private to me.

Private:

Release to all on: UTC (yyyy-mm-dd hh:mm)

Comment: (optional)

Qui si può aggiungere un commento all'articolo

Save

Fig. 4.