

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Alessandro Fiocchi

Co-Direttori Editoriali e Scientifici

Salvatore Barberi Giampaolo Ricci

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica

Manuela Moncada

Editore

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

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Roberto Bernardini

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Giovanni Battista Pajno

Consiglieri

Giuseppe Baviera, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia, Annarosa Soresina

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Luigi Calzone, Nunzia Maiello



2014 • anno XXVIII



CODICE ETICO SIAIP

EDITORIALE

I vaccini: migliorare la comunicazione

ALLERGIE ALIMENTARI L'allergia alle arachidi

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Iride Dello Iacono, Loredana Chini, Maria Carmen Verga, Giovanna Monti, Enza D'Auria, Giovanni Traina, Piercarlo Poli, Giovanni Simeone

PNEUMOLOGIA

Metodiche di raccolta del secreto bronchiale

ALLERGIE A FARMACI

Il bambino con ipersensibilità multipla agli antiinfiammatori non steroidei

a cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

SPUNTI E RIFLESSIONI...

DERMATITE ATOPICA

Dermatite atopica ad esordio in età evolutiva e intervento psicoterapeutico complesso

Ricognizione preliminare sui presupposti teorici di un metamodello nell'ottica sistemico-relazionale

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

Responsabile pubblicità e iniziative

Manuela Mori, Pacini Editore S.p.A. Tel. 050 3130217

E-mail: mmori@pacinieditore.it

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

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

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

Finito di stampare nel mese di Maggio 2014 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Autori stranieri o argomenti internazionali

Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie

Autore/i di età inferiore a 40 anni

Revisione della letteratura

Materiale iconografico

Contributo originale

Caso clinico

Commissione SIAIP

Pediatra di base

Pediatric Allergy and Immunology

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

Empoli, 20 maggio 2014

Carissimi Soci.

il Presidente e il Consiglio Direttivo hanno sentito la necessità in un momento storico come quello attuale nel quale si avverte a vari livelli del sistema sociale, istituzionale ed economico un forte richiamo all'etica dei comportamenti, sia come singoli sia come membri di una comunità, di dotare la nostra Società di un **Codice Etico**.

Il **Codice Etico SIAIP** è una sorta di "Costituzione" della nostra Società Scientifica, una *carta di principi* che si ispira a doveri etico-morali verso cui ogni iscritto deve orientarsi.

Il Codice Etico SIAIP è un insieme di norme metagiuridiche che presentano linee di condotta ispirate a principi cardine quali:

- Legalità della condotta,
- Correttezza delle azioni,
- Responsabilità nei comportamenti,
- Solidarietà tra gli iscritti,
- Valorizzazione della professione e del ruolo,
- Indipendenza nei rapporti con terzi e nella produzione scientifica.

In conclusione, attraverso l'adozione di un **Codice Etico**, la SIAIP manifesta la volontà di ispirare i propri comportamenti al rispetto di principi etici e morali, ben consapevole di operare in un ambito delicato quale quello sanitario ed in particolare quello della salute del bambino, inteso come soggetto debole, affetto da patologia immuno-allergologica.

Certi di aver espresso da parte nostra sentimenti importanti ai quali, assieme a Voi, ci ispiriamo quotidianamente durante il nostro operare,

Vi saluto assieme al Consiglio Direttivo tutto con viva cordialità.

Il Presidente

Dott, Roberto-Bernardini



CODICE ETICO SIAIP

Art. 1 - Disposizioni generali: ambito di applicazione ed efficacia del Codice. Le disposizioni e i principi espressi nel seguente Codice Etico SIAIP si applicano a tutti gli iscritti SIAIP.

Art. 2 - Legalità, Correttezza e Trasparenza.

Gli iscritti SIAIP s'impegnano a promuovere i principi di legalità, correttezza e trasparenza nell'esercizio della loro professione e nell'operato all'interno della Società medesima.

Art. 3 - Indipendenza negli studi e nelle ricerche scientifiche.

La SIAIP nell'ambito delle sue funzioni di formazione-aggiornamento s'impegna a promuovere lo sviluppo della ricerca e a salvaguardare l'indipendenza dei propri studi e ricerche. La SIAIP intende rafforzare i rapporti con Istituzioni, Società Scientifiche e Associazioni, nel pieno rispetto dei valori di correttezza, trasparenza e indipendenza.

Art. 4 - Rapporti con gli organi d'informazione.

La SIAIP intende accrescere la propria visibilità in merito alle attività e studi promossi dalla società medesima. Ogni attività di comunicazione rispetta le regole di condotta e deontologia professionale e si basa su principi di chiarezza, indipendenza e trasparenza d'informazione.

Art. 5 - Etica delle azioni e dei comportamenti.

La SIAIP e i suoi iscritti sono consapevoli che l'etica è elemento imprescindibile nell'erogazione delle proprie prestazioni che dovranno essere ispirate ai principi di solidarietà e svolte con responsabilità professionale e morale evitando ogni tipo di discriminazione.

Art. 6 – Responsabilità degli iscritti.

Gli iscritti SIAIP sono responsabili del loro comportamento professionale che deve essere ispirato a principi tesi a salvaguardare credibilità, autorevolezza e reputazione della SIAIP medesima.

02/2014 • 3-4

I vaccini: migliorare la comunicazione



Caterina Rizzo

Dal 22 al 26 aprile si è celebrata la settimana europea delle vaccinazioni (European Immunization Week, Eiw), quest'anno intitolata "Immunization for life" (Vaccinazione per la vita), dedicata al ruolo delle vaccinazioni in persone di tutte le età. La rilevanza delle vaccinazioni si spiega con pochi numeri: nel 2002 la poliomielite è stata eliminata nella Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e nell'ultima decade i casi di morbillo si sono ridotti di oltre il 90%; ogni anno 32 mila bambini muoiono di malattie infettive evitabili con le vaccinazioni 1.

Tuttavia, negli ultimi anni si sta assistendo a livello nazionale ed internazionale ad una progressiva perdita di fiducia nelle vaccinazioni. Nonostante tutti i successi raggiunti (contenimento, eliminazione ed eradicazione di malattie infettive) e gli sforzi, quotidianamente profusi, dagli addetti ai lavori per cercare di far comprendere la loro efficacia rispetto alla probabilità che si verifichi un qualunque evento indesiderato, il numero di genitori esitanti sull'uso dei vaccini sta aumentando sempre di più. Di conseguenza sempre più genitori decidono di non vaccinare o di ritardare le vaccinazioni dei propri figli. Questo di solito avviene nelle famiglie che interpretano male o non comprendono a pieno le informazioni disponibili sui media e su siti web. Infatti, la tendenza di questi strumenti è di basare le discussioni sui vaccini dando peso uguale o superiore ad aneddoti o pareri personali di singoli individui rispetto ai rigorosi studi scientifici che dimostrano che i vaccini sono sicuri ed efficaci ²⁻⁵. La disinformazione risultante porta ad inutili paure dei genitori e di conseguenza gli operatori sanitari si trovano a dover affrontare dubbi e richieste basate, nella maggior parte dei casi, su dati non corretti e senza nessun fondamento scientifico.

Nella maggior parte dei casi le motivazioni, alla base dei dubbi che i genitori descrivono, includono: la convinzione che le malattie prevenibili da vaccino non rappresentano più alcun rischio, che i vaccini possano sovraccaricare il sistema immunitario del bambino, che i vaccini causino l'autismo, e che alcuni componenti dei vaccini siano pericolosi. Purtroppo nonostante la vasta letteratura scientifica disponibile che ha sfatato tutte queste teorie queste richieste vengono affrontate in maniera sempre più frequente dagli addetti ai lavori.

Numerosi studi, condotti a livello nazionale ed internazionale, hanno dimostrato il ruolo determinante del pediatra nel consigliare i genitori sulle vaccinazioni, soprattutto per quelle raccomandate (Morbillo-Parotite-Rosolia, Pneumococco, Meningococco C, Varicella, Rotavirus, Influenza) 6. Infatti, il modo con cui il pediatra discute di vaccinazioni con i genitori gioca un ruolo decisivo nella scelta di vaccinare o meno il loro figlio 7.

Per cercare di ottimizzare l'approccio degli operatori sanitari coinvolti e facilitare il loro lavoro di "counseling" vaccinale, i genitori con dubbi sui vaccini possono essere raggruppati in 5 categorie 8:

- non informati che chiedono ragguagli per contrastare le informazioni anti-vaccino;
- disinformati e non pienamente consapevoli dei benefici del vaccino, ma disponibili al dialogo;
- istruiti e di mentalità aperta, desiderano discutere le questioni in modo intelligente considerando vantaggi e
- fortemente esitanti sul vaccinare i propri figli, disposti ad ascoltare, è improbabile che modifichino il loro punto di vista in breve tempo;

• impegnati e convinti, vogliono convincere l'operatore sanitario a concordare con le loro tesi contro i vaccini. I genitori appartenenti ai primi 4 gruppi possono essere consigliati, mentre gli appartenenti all'ultimo gruppo è estremamente difficile che possano modificare le loro convinzioni.

Per i genitori, con cui è possibile avviare un dialogo, la comunicazione rispettosa, non paternalistica e non conflittuale è dimostrato essere la migliore strategia per rassicurare e ridurre l'esitazione dei genitori sull'uso dei vaccini. È essenziale quindi identificare le principali paure dei genitori in modo da tarare l'intervento sulla base delle preoccupazioni senza fare supposizioni.

È quindi importante iniziare a parlare di vaccini fin dal primo contatto con i genitori per identificare eventuali emozioni contrastanti a riguardo, distribuendo magari del materiale informativo in modo che il genitore possa avere il tempo di considerare domande fino a quel momento inespresse. Durante i successivi incontri, è molto importante sollecitare le domande, ma soprattutto ascoltare, riconoscendo i rischi ed i benefici delle vaccinazioni usando un linguaggio semplice e chiaro. Tutto questo per sviluppare un processo decisionale condiviso, nel rispetto dell'autorità del genitore.

È compito della sanità pubblica, quindi di tutti noi, trasferire agli operatori ed alla popolazione il messaggio centrale sui vaccini, sulla base di elementi oggettivi e provati scientificamente: oggi più di prima, l'efficacia dei vaccini contro malattie potenzialmente letali è associata ad una indiscutibile sicurezza perpetrata attraverso un continuo ed attento controllo da parte delle autorità sanitarie competenti.

Caterina Rizzo Istituto Superiore di Sanità, Roma caterina.rizzo@iss.it

Bibliografia

- http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/indice.asp
- Healy CM, Pickering LK. How to communicate with vaccine-hesitant parents. Pediatrics 2011;127(Suppl 1):S127.
- ³ Zimmerman RK, Wolfe RM, Fox DE, et al. Vaccine criticism on the World Wide Web. J Med Internet Res 2005;7:e17.
- Leask JA, Chapman S. An attempt to swindle nature: press anti-immunisation reportage 1993-1997. Aust N Z J Public Health 1998;22:17.
- ⁵ Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web. Arch Dis Child 2002;87:22.
- 6 Halperin SA. How to manage parents unsure about immunization. Can J CME 2000;12:62-74.
- Opel DJ, Heritage J, Taylor JA, et al. The architecture of provider-parent vaccine discussions at health supervision visits. Pediatrics 2013;132:1037-46.
- 8 ICONA 2008: Indagine di copertura vaccinale Nazionale nei bambini e negli adolescenti. ISSN 1123-3117. Rapporti ISTISAN 09/29.

L'allergia alle arachidi

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Iride Dello Iacono¹ (*coordinatore*), Loredana Chini², Maria Carmen Verga³, Giovanna Monti⁴, Enza D'Auria⁵, Giovanni Traina⁶, Piercarlo Poli⁵, Giovanni Simeone⁷





Parole chiave: Allergia alle Arachidi (AAr), Caratterizzazione Molecolare, Processazione ed Allergenicità, Test di Provocazione Orale (TPO), Immunoterapia Orale (OIT)

Abstract

L'Allergia alle Arachidi rappresenta una delle Allergie Alimentari più importanti, non solo per la prevalenza ma anche per la persistenza e per la potenziale gravità della reazione avversa. Solitamente essa compare in età pediatrica e nella maggior parte dei casi può persistere per tutta la vita. La reazione allergica alle arachidi può essere molto severa e tali alimenti sono responsabili della maggioranza dei decessi per anafilassi indotta da cibo. La differente incidenza e gravità delle manifestazioni cliniche dell'Allergia alle Arachidi dipende probabilmente da fattori genetici e dalle differenti abitudini culinarie nei diversi Paesi. La processazione delle proteine durante i vari metodi di preparazione, quali tostatura, bollitura, frittura, marinatura, può modificarne la allergenicità. La Commissione Allergia Alimentare della SIAIP ha ritenuto importante effettuare una revisione sui dati più recenti riguardanti la diagnostica e le opportunità terapeutiche di questa patologia.

Strategia di ricerca ed analisi della letteratura

I membri della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP hanno effettuato un aggiornamento della ricerca bibliografica seguendo la metodologia di selezione gerarchica e di valutazione precedentemente descritta ¹. Due autori (GS e MCV), in modo indipendente, hanno effettuato la ricerca, selezionato ed analizzato i lavori.

Banche dati e motori di ricerca

BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, PNLG Cochrane Library; Database of Systematic Reviews (DARE); PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed;

Stringhe di ricerca:

PubMed Clinical Queries

1. Peanut allergy AND children.

¹ UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ² UOSD Pediatria e Gastroenterologia Pediatrica, sez. allergologia-immunologia pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; ³ Pediatra di Famiglia, ASL Salerno; ⁴ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁵ Clinica Pediatrica- Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano; ⁶ UOC di Pediatria e Neonatologia -Dipartimento di Pediatria- Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese (MI); ⁷ Pediatra di Famiglia ASL Brindisi - Distretto di Mesagne

iridedello@hotmail.com

- a. Systematic Review systematic[sb] AND (peanut allergy AND children)
- b. Clinical Study Categories Filters activated: Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, published in the last 5 years, Child: birth-18 years
- 2. Peanuts allergy AND processing AND oral tolerance induction
- 3. "Peanut Hypersensitivity" [Mesh] AND specific oral tolerance induction

Limiti:

- a. Review, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Child: birth-18 years
- b. Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, published in the last 5 years, Child: birth-18 years

La presente pubblicazione costituisce un aggiornamento sulle problematiche dell'allergia alle arachidi.

Introduzione

I semi di arachide (Arachis hypogaea), comunemente chiamati **noccioline americane**, sono un frutto ampiamente consumato nella maggior parte delle aree del mondo, essendo ricco di nutrienti e fonte di energia.

Le arachidi possono essere assunte crude o tostate, sotto forma di burro o olio di arachidi (ampiamente usato nella cucina asiatica ed indiana) o come farina di arachidi, molto utilizzata per il suo elevato contenuto proteico, pari a circa il 30% della composizione totale. I restanti costituenti dei semi di arachide sono zuccheri, amido e olio (40-50%) ².

Il loro consumo, nei paesi industrializzati, negli ultimi anni è aumentato notevolmente in quanto tali semi vengono utilizzati come fonte proteica sia in prodotti dietetici, che nelle diete vegetariane e nei cibi preconfezionati ³. L'allergia alle arachidi (da ora indicata come AAr) rappresenta un importante problema di salute in tutto il mondo. Essa colpisce oltre l'1% della popolazione statunitense ⁴. Reazioni avverse alle arachidi ed alla frutta secca sono spesso severe e persistono a lungo nella vita; tali alimenti, inoltre, sono responsabili, approssimativamente, dell'80% delle reazioni anafilattiche fatali o quasi fatali ⁵.

Questa forma di allergia comporta un carico psicologico significativo sia per gli individui allergici che per i loro familiari ⁶. Benché le conoscenze sulla AAr siano in continua evoluzione, allo stato attuale ancora non sono disponibili terapie in grado di prevenire o di risolvere l'affezione. Negli ultimi anni, inoltre, sono stati pubblicati numerosi studi volti a valutare i fattori responsabili dell'aumentata prevalenza, gli effetti della processazione di tale alimento ed i risultati della immunoterapia orale.

Prevalenza

Studi sulla prevalenza dell'AAr nei bambini ne registrano un drammatico incremento. Nel Regno Unito, tra il 1989 ed il 1996, la prevalenza di AAr nella popolazione pediatrica è raddoppiata, passando dallo 0,5 all'1% ⁷. Analogamente, studi condotti negli USA, hanno dimostrato un aumento dallo 0,4 allo 0,8% nel periodo compreso tra il 1997 ed il 2002 ⁸.

I registri sulle anafilassi fatali da alimento vedono le arachidi implicate, quali fattori trigger, nel 59% delle morti negli Stati Uniti e nel 19% dei decessi nel Regno Unito 9. Studi epidemiologici hanno dimostrato che la frequenza della AAr nei paesi asiatici è minore rispetto ai paesi occidentali. Inoltre, in termini di severità clinica, le anafilassi da arachide risultano essere molto più rare in Asia, laddove sia la prevalenza che la severità della AAr è minore che nelle altre parti del mondo 10.

Benché i ricercatori continuino ad esplorare i fattori responsabili dello sviluppo della AAr, nessuno di essi è stato finora confermato. Alcuni di questi fattori sono strettamente correlati all'alimento stesso, quali la quantità consumata o la processazione del cibo; altri, hanno valutato l'influenza della dieta materna in gravidanza o durante l'allattamento, l'ipotesi igienica, l'esposizione alla luce solare e la vitamina D, l'uso di antiacidi o il contatto con le proteine allergizzanti attraverso vie alternative a quella orale. L'eliminazione degli allergeni alimentari, compreso le arachidi, durante la gravidanza, l'allattamento e la prima infanzia, ha decisamente fallito l'obiettivo di prevenire lo sviluppo dell'Allergia Alimentare lgE-mediata 11.

Sicherer et al. 12 hanno effettuato uno studio retrospettivo, caso-controllo (benché dagli AA definito di coorte longitudinale), il cui obiettivo è quello di identificare i fattori associati con la sensibilizzazione alle arachidi. Sono stati valutati 503 bambini di età compresa tra 3-15 mesi (età media 9,4 mesi) con una probabile Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) o Allergia alle Proteine dell'Uovo (APU) e senza una precedente diagnosi di AAr. 140 bambini (27,8%) hanno mostrato un valore di IgE-specifiche per arachide (IgEs) ≥ 5kUA/L, valore che, arbitariamente, gli AA definiscono fortemente indicativo di AAr. L'analisi multivariata ha dimostrato che il consumo frequente di arachidi durante la gravidanza rappresenta il principale fattore associato ad una sensibilizzazione alle arachidi con valori di IgEs ≥ 5kUA/L (OR = 2,93 Cl 95% 1,76-4,88). Tale associazione si

6 www.riap.it L'allergia alle arachidi

conferma anche nei 71 bambini non allattati al seno (OR = 4,99 Cl 95% 1,69-14,74 p < 0,004).

Du Toit et al. ¹³ hanno valutato la diversa prevalenza della AAr tra popolazioni geneticamente simili ma geograficamente distanti, quali gli ebrei residenti in Inghilterra ed in Israele. In quest'ultimo paese i bambini introducono l'alimento precocemente e ne consumano in grande quantità (7,1 gr/mese di proteine dell'arachide tra gli 8-14 mesi di vita rispetto agli 0 gr dei bambini britannici). La prevalenza della AAr in Gran Bretagna è 1,85%, 10 volte più elevata che in Israele, dove è pari a 0,17% (P < ,001). La differenza non è attribuibile a diversità in classe sociale, corredo genetico, concomitanti malattie atopiche (asma, eczema, rinite o altro) e grado di allergenicità delle arachidi. Gli AA suggeriscono che la più bassa prevalenza sia dovuta alla precoce introduzione ed al più elevato consumo di arachidi nei primi anni di vita

Fox et al. ¹⁴, partendo dalla dimostrazione che la maggior parte dei bambini con AAr reagiscono alla prima introduzione orale dell'alimento, hanno condotto uno studio retrospettivo il quale ha suggerito che l'esposizione alle arachidi attraverso una via alternativa a quella orale sia responsabile di sensibilizzazione, mentre l'esposizione orale precoce possa facilitare la tolleranza. Nessun effetto è stato osservato circa il consumo materno di arachidi durante la gravidanza o l'allattamento, a supporto ulteriore dell'ipotesi che la sensibilizzazione possa essere il risultato della precoce esposizione ambientale.

Il trial controllato multicentrico attualmente in corso, "Learning Early About Peanut Allergy" (LEAP study), finalizzato ad esplorare se la precoce introduzione di alte dosi di proteine delle arachidi in lattanti ad alto rischio sia più efficace rispetto all'evitamento, potrà dare risposta a tali importanti quesiti ¹⁵.

Sono molti i fattori genetici ed ambientali responsabili delle caratteristiche epidemiologiche della AAr ¹⁶. Generalmente si ritiene che le discrepanze riscontrate nella AAr tra Paesi occidentali ed Asiatici sia la conseguenza dei differenti metodi di cottura che intervengono sull'allergenicità dell'alimento ^{17 18}. È stato, infatti, dimostrato che la tostatura ad alta temperatura, favorendo la reazione di Maillard, aumenta l'allergenicità, il che può rendere conto della differente prevalenza della AAr osservata negli Stati Uniti ed in Cina ¹⁸.

Vereda et al. ¹⁹ hanno condotto, recentemente, uno studio, il cui obiettivo era quello di descrivere le caratteristiche cliniche ed immunologiche di pazienti con AAr provenienti da tre diversi Paesi (Spagna, Stati Uniti e Svezia), usando l'approccio della Component Resolved Diagnosis (CRD). Sono state innanzitutto riscontrate differenze nell'età di esordio, in quanto i pazienti spagnoli e

svedesi iniziano a manifestare sintomi di AAr intorno ai 2 anni di vita, mentre i bambini americani intorno ad 1 anno di età, confermando così quanto già riportato da altri studi ²⁰. Tra i diversi fattori responsabili di questo dato, particolare importanza rivestono le differenti modalità di esposizione alle arachidi: ad esempio, i bambini americani consumano burro di arachide molto più precocemente rispetto a quelli spagnoli e svedesi.

Una storia personale di atopia, come pure una storia familiare di Aar, può incrementare il rischio individuale di sviluppare AAr. Studi in gemelli hanno dimostrato che il rischio di AAr è fortemente ereditabile. Qualora vi sia un fratello con AAr, il rischio di un secondo figlio affetto è del 64% per gemelli monozigoti e del 7% per gemelli dizigoti e per gli altri fratelli, comparato con l'1% che è, approssimativamente, il rischio della popolazione generale ²¹.

Caratterizzazione degli allergeni delle arachidi

Allo stato attuale sono stati caratterizzati, dal punto di vista molecolare, 11 allergeni delle arachidi, classificati in differenti superfamiglie e famiglie ² (Tab. I).

Alla **superfamiglia delle Cupine** appartengono proteine di deposito con differente coefficiente di sedimentazione:

- Ara h1, è una proteina di deposito appartenente alla famiglia delle 75 viciline; rappresenta il 12-20% delle proteine totali contenute nelle arachidi ^{22 23}; la sensibilizzazione allergica ad Ara h 1 si riscontra nel 63-90% degli allergici e conferisce un rischio elevato di anafilassi. Rappresenta, pertanto, un allergene maggiore ed è la proteina delle arachidi più studiata. Essa risulta coinvolta in numerose cross-reazioni con altri legumi, principalmente con Len c1 (vicillina della lenticchia), Pis s1 (vicillina del pisello), β-conglicinina della soia, Jug r2 (vicillina della noce), Ana a1 (vicillina dell'anacardo) e Cor a11 (vicillina della nocciola). Queste cross reattività sono anche responsabili di numerosi falsi positivi. Ara h1 è resistente al calore e alla digestione gastrica.
- Ara h 3 e Ara h 4 sono proteine di deposito appartenenti alla famiglia delle 115 legumine, probabilmente 2 isomeri dello stesso allergene, riscontrati in oltre il 50% degli allergici alle arachidi. Ara h3 resiste a temperature che vanno da 70 a 92°C, tuttavia, il legame con le IgE è pepsina-labile per cui probabilmente non è in grado di sensibilizzare attraverso il tratto gastrointestinale e, conseguentemente, di causare effetti sistemici 24. Due dei 4 epitopi di Ara h3 sono molto simili a quelli della glicinina G1 della soia, altro allergene che appartiene alle SSP delle

Tab. I. Caratterizzazione molecolare degli allergeni delle arachidi.

Superfamiglia	Famiglia	Allergene	Isoallergene	PM	Punto isoelettrico	Prevalenza	Cross-reattività
CUPINE	7S Viciline globulina	Ara h1	Ara h 1.0101	63.5 - 64	4.55	>90%	Len c 1 Pis s 1 Conglicina della Soia Jug r 2 Ana a 1 Cor a 11
	11S Legumine globulina	Ara h3 Ara h 4	Ara h 3.9101 Ara h 4.0101	60 60	5.5 5.5	>50% >50%	-
PROLAMINE	Conglutine 2S albumine	Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7	Ara h 20101 Ara h 2.0201 Ara h 6.0101 Ara h 7.0101 Ara h 7.0201	16.7 - 18 14.5 15.8	5.2 5 5.6	>90% 38% 43%	Mandorla, noce brasiliana, Ara hó
	nsLTPs*	Ara h 9	Ara h 9.0101 Ara h 9.0201	9.8	8.9	45.2%	Pru p 3
	Profiline	Ara h 5	Ara h 5.0101	15	4.6	13%	Pru av4 Pyr c 4 Api g 4
	PRs**	Ara h 8 (o PR-10)	Ara h 8.0101 Ara h 8.0201	17	5	70%	Bet v 1
	Oleosine	Ara h 10 Ara h 11	Ara h 10.0101 Ara h 10.0102 Ara h 11.0101	14 - 16	9.6-9.8	21%	Oleosina della soia

^{*}Non specific Lipid transfer proteins;

leguminose, con cui condivide le stesse caratteristiche di resistenza al calore ma non alla digestione peptica ²⁵

Alla **superfamiglia delle Prolamine** appartengono le 2S albumine o conglutine e le Nonspecific Lipid Transfer Proteins (nsLTPs).

Ara h2, Ara h6 ed **Ara h7** sono SSP, appartenenti alla famiglia delle **25 albumine** o **conglutine**, eterodimeri composti da due catene polipeptidiche legate da ponti disolfuro, che possono mostrarsi anche sotto forme monomeriche ²⁶.

• Ara h 2 è una glicoproteina di 16,7-18 KDa, inizial-mente riscontrata in estratti di arachide crudo e considerata essere il maggior allergene in conseguenza del dato che oltre il 90% dei sieri di pazienti sensibilizzati presenta IgE che la riconoscono. Questa proteina è stata identificata come l'allergene più potente delle arachidi, anche più di Ara h1, sicché una risposta IgE verso Ara h2 è predittiva di allergia clinica a tale alimento. Inoltre, è stata riconosciuta come l'allergene più importante nei bambini. Ara h2 è resistente al calore e alla digestione gastrica e la sensibilizzazione verso di essa conferisce un rischio elevato di anafilas-

- si ²⁷. Questo dato, tuttavia, è stato recentemente messo in discussione ²⁸.
- Ara h 6 è una 2S albumina di 14,5 KDa; la sensibilizzazione nei suoi confronti è stata riscontrata solo nel 38% degli allergici. Insieme ad Ara h2, con cui cross-reagisce, è considerato il maggior allergene nei bambini ²⁷.
- Ara h7, è una proteina di deposito contenuta in piccole quantità nelle arachidi (0,5% del contenuto proteico totale) ed è stata poco studiata pur essendo riconosciuta nel 43% dei sieri di soggetti sensibilizzati ²⁸. Nonspecific Lipid Transfer Proteins (nsLTPs): sono proteine deputate al trasporto di fosfolipidi ed acidi grassi tra le membrane cellulari. Sono presenti in vegetali, frutta fresca, secca e semi, ma possono riscontrarsi anche nei pollini. Le nsLTPs sono allergeni responsabili di manifestazioni severe, soprattutto quelle della pesca (Pru p3), della ciliegia (Pru av3), della mela (Mal d3) e della nocciola (Cor a8).
- Ara h9 rappresenta la LTP dell'arachide; è una proteina di 9,8 kDa sulla quale sono stati pubblicati pochi studi, nonostante l'elevata allergenicità. La prima evidenza di Ara h9 come proteina immunologicamente

8 www.riap.it L'allergia alle arachidi

^{**}Pathogenesis-Related Proteins

reattiva si deve ad Asero et al. ²⁹ e la conferma è attribuibile a Krause et al. ³⁰. Si tratta, probabilmente, dell'allergene più importante nella popolazione mediterranea e, quindi, anche italiana, atto ad identificare i pazienti con allergia all'arachide maggiormente a rischio di anafilassi.

Alla **famiglia delle Profiline** appartengono proteine altamente conservate presenti nei pollini ed in un'ampia varietà di alimenti. Esse mostrano una elevata omologia di sequenza, principalmente a livello dei domini N e C-terminali. Benché le profiline siano monomeri, sono state riportate alcune volte forme oligomeriche.

- Ara h 5 è una proteina di 15 kDa in grado di evocare una reazione di ipersensibilità nel 13% dei pazienti. Viene considerata pertanto un allergene minore ed è stata molto meno studiata rispetto ad altri allergeni delle arachidi. Per quanto riguarda la cross-reattività, è stata dimostrata con Pru av4 (profilina della ciliegia), Pyr c4 (profilina della pera) e Api g4 (profilina del sedano) 31.
 - Le **Pathogenesis-Related Proteins (PRs)** costituiscono una **famiglia proteica** con diverse attività enzimatiche, indotte da situazioni di stress e da infezioni fungine, batteriche, parassitarie o virali. Alcune di queste proteine funzionano da allergeni.
- Ara h8, è una proteina di 17 kDa, appartenente alla famiglia delle PR-10, parzialmente degradabile con il calore, con la processazione industriale e la digestione peptica. Essa presenta elevata cross-reattività con l'omologo della betulla Bet v1 e, per questa ragione, rappresenta il maggior allergene in pazienti allergici alle arachidi con associata pollinosi da betulla 32. Solo eccezionalmente l'allergia ad Ara h8 può determinare reazioni anafilattiche.

Le **oleosine** costituiscono una **famiglia** di proteine alcaline, di basso PM (14-26 kDa) che rivestono i corpi oleosi dei semi.

Ara h10 e 11 sono isoallergeni appartenenti alla famiglia delle oleosine. Lo studio di Pons et al. 33 ha riportato la prima evidenza che l'oleosina delle arachidi, di 18 kDa, può reagire con le IgE sieriche di soggetti con allergia verso quest'alimento. L'oleosina, inoltre, potrebbe essere coinvolta in alcune cross-reazioni tra arachidi e soia.

Il profilo allergologico mostrato dai bambini dei diversi paesi è estremamente diverso e peculiare. Ad esempio rAra h 2 rappresenta l'allergene maggiormente responsabile di AAr negli Stati Uniti e quindi un utile candidato per la diagnosi, mentre solo il 42% dei pazienti spagnoli con AAr presenta positività per tale allergene. Diverso è il caso della Svezia dove vi è una maggiore sensibilità

per rAra h8, analogo del Bet v 1, probabilmente a causa della maggiore esposizione alla Betulla in questo Paese. Non a caso i pazienti svedesi mostrano una maggiore frequenza di sintomi allergici con i vegetali Bet v 1 correlati quali nocciole, mele e carote. La reale responsabilità di rAra h8 nel determinare i sintomi allergici è comunque ancora da dimostrare in quanto i pazienti svedesi presentano anche una polisensibilizzazione verso gli antigeni rAra h1, rAra h2 o rAra h3. Al contrario, il 60% dei pazienti provenienti dalla Spagna, sono sensibilizzati nei confronti dell'allergene rAra h9 ed un 60% di questi sono monosensibili per quest'antigene che gioca un ruolo fondamentale nella AAr del bacino del Mediterraneo. Tale positività si riscontra rispettivamente nel 2% e nel 14,3% dei bambini americani e spagnoli 19.

Ci può essere anche un alto grado di cross-reattività tra le arachidi ed altre proteine vegetali, attraverso un meccanismo IgE-mediato 34. Essendo l'arachide un legume, condivide proteine omologhe con altri membri appartenenti alla famiglia delle leguminose come piselli, fagioli, carrube, ceci, trifoglio, lupini e lenticchie 19. Alcuni studi hanno dimostrato che dal 38% al 79% degli individui con reazioni cliniche ad un unico legume mostrano IgE positive per le altre leguminose anche se solo il 5% dei pazienti con allergia alle arachidi presenta un test di provocazione orale positivo per altri legumi 34. Un'apprezzabile cross-reattività vi è anche tra le arachidi e la frutta a guscio con un tasso di co-allergia che arriva fino al 2,5% ²⁰. Anche se la cross-reattività è stata nella maggior parte dei casi documentata dai test in vitro, e di solito non provoca gravi sintomi clinici, i pazienti con allergia alle arachidi dovrebbero essere consapevoli di tale rischio 34.

Meccanismi patogenetici

Il meccanismo immunitario che sottende la risposta verso le proteine delle arachidi non si discosta da quello che l'organismo mette in atto nei confronti di tutti gli allergeni alimentari e rappresenta il risultato di una complessa interazione tra l'alimento, da una parte, ed un gran numero di cellule effettrici ed i loro mediatori, dall'altra. La maggior parte delle reazioni allergiche acute nei confronti dei semi delle arachidi è dovuta al legame degli anticorpi IgE con gli specifici recettori ad alta affinità (FczRI) espressi sulle mastcellule e sui basofili. I sintomi evidenti quali orticaria o angioedema, sono, spesso, la diretta conseguenza del legame tra le proteine delle arachidi e le IgEs adese alla superficie delle cellule effettrici. Tale interazione, antigene-specifica, stimola una serie di eventi che conducono al rilascio di mediatori cellulari

e citochine, quali istamina, prostaglandine, leucotrieni e fattori attivanti le piastrine ³⁶.

Altre evidenze supportano il ruolo centrale dei basofili, piuttosto che delle mastcellule, nell'AA IgE-mediata in quanto i basofili di pazienti con AA e Dermatite Atopica (AD) presentano un aumentato rilascio di istamina che ritorna ai valori normali dopo l'allontanamento dalla dieta dell'alimento in causa ³⁷. Inoltre, il tumor necrosis factor (TNF), l'interleukina-5 (IL-5) e le chemochine prodotte nel sito locale di reazione comportano il reclutamento e l'attivazione degli eosinofili ³⁸.

Le manifestazioni allergiche alimentari non sono solo dipendenti da una risposta umorale ma possono essere la diretta conseguenza di meccanismi cellulari implicati. Il primo impatto di un allergene alimentare, generalmente, si verifica a livello della superficie della mucosa del tratto gastro-intestinale. Si pensa che le proteine alimentari che siano catturate da cellule epiteliali specializzate, le cellule M, trasferite a speciali cellule dendritiche, le cellule presentanti l'antigene, e processate all'interno in frammenti peptidici presentati sulla superficie cellulare nel contesto delle molecole del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC) di classe II. I peptidi vengono presentati alle cellule naive T helper (Th) mediante l'interazione del complesso MHC/T cell receptor da cui derivano il priming e l'attivazione dei Th. Da gui hanno origine, a cascata, tutti gli eventi umorali e cellulari che conducono all'AAr. Nei soggetti a rischio di sviluppare malattie allergiche la stimolazione dei Th risulta in una attivazione di citochine che, a loro volta, stimolano i B linfociti a sintetizzare IgEs nei confronti delle proteine delle arachidi durante la fase di sensibilizzazione della risposta immune. I linfociti Th2 iniziano, pertanto, a produrre varie interleuchine, tra cui IL-4, IL-9, IL-5 e IL-13. Le proteine allergeniche delle arachidi, in soggetti affetti da AAr, stimolano i linfociti Th2, ma, in bambini che hanno superato la loro AAr e che, quindi, hanno acquisito la tolleranza verso l'alimento, le cellule stimolate sono i Th1, analogamente a quanto accade dopo stimolazione con antigeni alimentari non allergenici. L'osservazione che lo stesso alimento possa stimolare cellule Th con differenti fenotipi cellulari fa presupporre che i fattori legati all'ospite siano importanti e che la tolleranza alimentare in pazienti non atopici o la risoluzione dell'allergia alimentare negli atopici si realizzi allorquando si sviluppa una risposta Th1 (IFN γ e TNF α elevati ed IL-4, IL-5 ed IL-13 basse). Lo switch verso una risposta Th2, osservato negli atopici, può manifestarsi precocemente nella vita quale risultato di una suscettibilità genetica e di una esposizione intrauterina 39. Recentemente è stato dimostrato che mutazioni del gene della filaggrina con secondaria disfunzione della barriera epiteliale sono associate significativamente ad AAr, il che indicherebbe un ruolo importante di tale difetto di barriera nella patogenesi dell'affezione ⁴⁰.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche con cui l'AAr può presentarsi comprendono uno spettro di sintomi, mediati dalle IgE, che coinvolgono principalmente la cute ed il tratto gastrointestinale: orticaria, angioedema, prurito, nausea e vomito, dolori o crampi addominali e diarrea. Sintomi oculari e respiratori IgE-mediati spesso accompagnano i sintomi cutanei e gastrointestinali ma raramente ricorrono in maniera isolata 41-43. L'anafilassi rappresenta la manifestazione IgE-mediata più severa, che implica un coinvolgimento multi-sistemico 44 45. È stata descritta, anche per l'arachide, l'anafilassi cibo-dipendente esercizio-indotta 46.

L'età media della diagnosi di AAr nei bambini è, approssimativamente, di 14-18 mesi. I sintomi si manifestano dopo la prima ingestione di arachidi nel 75% di questi pazienti. La maggior parte delle reazioni iniziali coinvolgono la cute, approssimativamente una metà il tratto respiratorio ed un terzo il tratto gastrointestinale ⁴⁷. Nello studio di Sicherer ⁴⁸, nel 31% delle reazioni iniziali erano coinvolti due organi e nel 21% la reazione era sistemica.

I soggetti affetti da AAr, tipicamente, non presentano reazioni fatali alla prima ingestione e coloro che manifestano reazioni fatali o quasi-fatali, in genere, soffrono di asma ⁴⁶. È noto da tempo, infatti, che l'asma, soprattutto se scarsamente controllata, si associa all'esito fatale di una reazione allergica alimentare e che, viceversa, la copresenza di una allergia alle arachidi peggiora la gravità dell'asma nei bambini ⁴⁶. Solo il 5% dei pazienti presenta una monosensibilizzazione ⁴⁶.

La reazione allergica alle arachidi può essere precipitosa o manifestarsi da diversi secondi fino a 2 ore dopo l'esposizione. Più del 95% dei sintomi inizia entro 20 minuti dal contatto. Quantità estremamente piccole di proteine possono indurre sintomi soggettivi e oggettivi, molto meno di quante se ne trovano in un sola arachide che ha circa 200 mg di proteine. Sintomi soggettivi possono manifestarsi già con 100 mcg di proteine, mentre sintomi oggettivi si manifestano con dosi di 2 mg. La reazione allergica può essere bifasica in 1/3 dei casi con ricorrenza dei sintomi 1-8 ore dopo la risoluzione delle manifestazioni iniziali 46.

Rispetto ad altre forme di Allergia Alimentare, l'AAr è persistente; si risolve, infatti, solo nel 20% dei casi in età scolare ⁴⁹.

10 www.riap.it

Processazione delle arachidi ed allergenicità

Studiare l'impatto della processazione sulle proprietà allergeniche degli alimenti risulta inevitabilmente difficile poiché il cibo, per sua natura, è alquanto complesso nella composizione. La manipolazione degli alimenti è comparsa precocemente, nella storia dell'uomo, quale mezzo efficace per la conservazione (essiccamento, affumicatura, marinatura, salatura, ecc.) ma anche come strumento per rendere il cibo commestibile, rimuovendo le tossine ed i fattori anti nutritivi. La maggior parte di questi procedimenti può alterare la struttura e le proprietà delle proteine alimentari secondo modalità ancora scarsamente definite, le quali possono influenzare la capacità di una data proteina di agire come allergene, di sensibilizzare un individuo o di evocare una reazione allergica ⁵⁰.

Anche per le arachidi, sono stati condotti numerosi studi volti a valutare eventuali modifiche della allergenicità proteica, in conseguenza della applicazione di varie metodiche di processazione.

Koppelman et al. hanno isolato e purificato Ara~h1, il principale allergene delle arachidi e, impiegando tecniche spettroscopiche e biochimiche, hanno, per primi, valutato i cambiamenti sulla struttura proteica indotti dall'alta~temperatura. La struttura secondaria di Ara h1 è ad α -elica per il 31%, a struttura β per il 36% ed ha una struttura random coil, particolarmente termostabile, per il 33%. Ad una temperatura compresa tra 83 ed 87°C Ara h1 non subisce modifiche conformazionali nella struttura secondaria; pur tuttavia, al di sopra di 80°C si realizza una perdita di ellitticità per estesa aggregazione di materiale ed aumento della struttura β . Gli AA concludono che Ara h1 è un allergene termostabile anche quando c'è una piccola modifica della struttura 51 .

Lo studio di van Boxtel et al. 52 ha valutato gli effetti del trattamento termico, dell'acidificazione e della digestione peptica sull'allergenicità di Ara h3 e di Ara h1. Il legame con le IgEs di Ara h3 non varia con la processazione termica né con le variazioni di pH. La digestione peptica, invece, si completa, essenzialmente, nei primi 60 minuti e, portando alla formazione di peptidi di 9 kDa, annulla la capacità di legame con le IgEs. Il legame con le IgEs di Ara h1 non varia, ugualmente, con la processazione termica, né con le variazioni di pH; la digestione peptica di Ara h1 si completa, tuttavia, in tempi più lunghi (dopo 10 minuti appare ancora inalterata) e conduce alla formazione di peptidi più grandi, di 28 kDa che conservano la capacità di legame con le IgEs. La conclusione degli AA è che Ara h3, essendo pepsina-labile, non è in grado di indurre sensibilizzazione attraverso il tratto gastrointestinale e, pertanto, non può causare reazioni sistemiche. Ara h1, al contrario, è pepsina ed acidoresistente e, pertanto, può indurre reazioni sistemiche.

Nel 2011 Blanc et al. hanno condotto un interessante studio, volto a verificare se la tostatura, la bollitura delle arachidi o la reazione di Maillard siano in grado di modificare l'allergenicità di Ara h1, verso il quale il 55-95% dei pazienti allergici alle arachidi, è sensibilizzato.

Utilizzando sieri e cellule mononucleate periferiche di 35 pazienti allergici alle arachidi, gli AA hanno valutato gli effetti del trattamento termico sulla struttura allergenica e sulla capacità di legare le IgEs, sulla potenza nello stimolo al rilascio di istamina, sull'abilità di indurre la proliferazione T-cellulare e la produzione di citochine. Sottoposto a bollitura a 100°C per 15 minuti, H-Ara h1 subisce idrolisi, con perdita parziale della struttura secondaria e formazione di agaregati ramificati. Ciò comporta una ridotta capacità di legare le IgEs, confermata dall'aumento della IC₅₀, ossia la concentrazione di allergene in grado di inibire al 50%, quale competitore, il legame IgE/ ac anti-IgE o il rilascio di istamina e dalla compromessa capacità di indurre il rilascio dei mediatori, anche se in misura inferiore rispetto alla diminuzione del legame con le IgEs.

Ara h1 glicato, G-Ara h1, ottenuto mediante bollitura in presenza di glucosio, si comporta in maniera simile, formando, tuttavia, polipeptidi di massa maggiore (> 200 kDa) con aumento delle β-strutture intermolecolari e analoga produzione di aggregati proteici. Sia H-Ara h1 che G-Ara h1 conservano la reattività T-cellulare dell'antigene nativo N-Ara h1.

R-Ara h1, ottenuto mediante tostatura, mostra un elevato grado di denaturazione, riduzione delle strutture α -elica, aumento delle β -strutture e formazione di aggregati più globulari e compressi, di diametro minore (7-8 nm). R-Ara h1, dal punto di vista allergenico, si comporta come G-Ara h1.

In conclusione, gli aggregati di Ara h1 ottenuti con la bollitura sono morfologicamente distinti da quelli ottenuti con la tostatura ed hanno un'attività allergenica minore. La glicazione non ha alcun effetto addizionale sull'allergenicità di Ara h1, comparata con la sola cottura. Questi dati, associati a quelli già pubblicati sulla ridotta attività allergenica di Ara h2/Ara h6 con la bollitura, supportano l'ipotesi che tale mezzo di processazione sia in grado di ridurre l'allergenicità delle arachidi ⁵³.

Vissers et al. hanno condotto uno studio ²⁷ il cui obiettivo è quello di stabilire gli effetti del trattamento termico utilizzato nel processo **di tostatura** sull'allergenicità di **Ara h1** e di un mix delle 2S albumine delle arachidi, **Ara h2/6**.

Le proteine vengono purificate a partire da arachidi cru-

de, surgelate a -70°C, liofilizzate e sottoposte per 20 minuti a 145°C ("roasted") in assenza o in presenza di glucosio, per valutare il ruolo della reazione di Maillard; quindi, le proteine solubili vengono estratte. Si ottengono, pertanto, tre campioni:

- N (Native);
- R + g (roasted + glucosio);
- R g (roasted senza glucosio).

I sieri ottenuti da 12 pazienti allergici alle arachidi, ben caratterizzati, vengono usati per valutare il legame degli allergeni con le IgE e la loro capacità di degranulare. Vengono testate 4 diluizioni di siero (1:20-30-40-50) per 3 concentrazioni di estratto di arachide (0,01, 0,1 e -1 µg/ml).

La popolazione di controllo non è precisata né per numero, né per età. Si tratta, comunque, di soggetti non allergici, privi di laEs sieriche.

Lo studio dimostra che il riscaldamento a bassa umidità causa idrolisi sia di Ara h 1 che di Ara h2/6. Tuttavia, al contrario di Ara h 2/6, Ara h1 solubile R + g forma aggregati più ampi. La capacità di legare le IgE di Ara h1 è diminuita dalla cottura di 9.000 volte per R+g e di 3,6 volte per R-g; tuttavia, comparata con N Ara h1 , la loro capacità di indurre il rilascio dei mediatori è aumentata. La capacità di legare le IgE di Ara h 2/6 è ugualmente diminuita dalla cottura, di 22 volte per R+g e di 600-700 volte per R-g. Anche la capacità di degranulazione è ridotta. La presenza di glucosio, durante la cottura, modera significativamente questa riduzione.

Tali osservazioni possono avere importanti implicazioni sulla **Component Resolved Diagnosis (CRD)** e dimostrano l'importanza di valutare l'effetto della processazione non solo sul legame IgE ma anche sulla capacità di degranulazione.

I risultati di questo studio sono limitati alle proteine testate ma, pur rappresentando un utile contributo, certamente la CRD non è in grado di sostituire il gold standard per la diagnosi, rappresentato dal Test di Provocazione Orale (TPO).

Lo stesso gruppo di Vissers, sempre nel 2011, ha condotto un ulteriore studio per valutare l'effetto del **riscaldamento e della glicazione** sulla allergenicità delle 2 S albumine delle arachidi.

Ara h2/6 vengono purificate da arachidi non tostate e conservate a -20°C (N-Ara h2/6); quindi, vengono riscaldate per 15' a 110°C (H-Ara h2/6) in assenza o in presenza di glucosio (G-Ara h2/6).

Usando cellule mononucleate provenienti dal sangue periferico ed i sieri di pazienti allergici alle arachidi, vengono valutate la potenza proliferativa cellulare, la reattività IgE e la capacità di degranulazione dei basofili. N-Ara h 2/6 presentano una struttura α-elica monome-

rica (16 KDa). Il riscaldamento a 110°C risulta in una estesa degranulazione, nell'idrolisi e nell'aggregazione proteica: si formano oligomeri e solo il 20% resta con una struttura monomerica. Benché non venga osservato alcun effetto della processazione sulla reattività T-cellulare, il calore riduce la reattività IgE e, di conseguenza, la funzionalità di Ara h 2/6. Al contrario, R-Ara h 2/6 conservano la struttura, la reattività e la funzionalità di N-Ara h2/6 il che spiega la potenza allergenica di queste proteine ⁵⁴.

Uno studio molto recente ha indagato l'influenza dell'idrolisi enzimatica sull'allergenicità dell'estratto proteico di arachidi tostate. L'idrolisi viene ottenuta con l'impiego di 2 enzimi per alimenti, una endoproteasi (Alcalase) ed una esoproteasi (Flavourzyme) e si valuta l'immunoreattività verso l'estratto ed i campioni di idrolisi. I risultati dell'immunoblot e dell'ELISA mostrano una importante riduzione della reattività IgE di Ara h1, Ara h2 ed Ara h3 nei primi 30 minuti di idrolisi con Alcalase. Al contrario, il trattamento con Flavourzyme causa un incremento della reattività IgE determinata con ELISA dopo 30 minuti e conduce ad una inibizione della reattività IgE del 65% alla fine dell'esame (300 minuti).

Pertanto, l'idrolisi con endoproteasi è in grado di ridurre la reattività IgE della frazione proteica solubile di arachidi tostate maggiormente rispetto all'idrolisi con eso proteasi ⁵⁵.

È noto che abitudini alimentari locali e metodi di cottura possono influenzare la prevalenza dei vari tipi di AA; partendo da questo assunto, Kim et al. hanno voluto valutare gli effetti di diverse condizioni di **pH** sui principali allergeni delle arachidi per spiegare la bassa prevalenza delle AAr in Corea. Le arachidi vengono impregnate per una notte intera in aceto commerciale (pH = 2,3) o in soluzioni di acido acetico a pH 1,0, 3,0 e 5,0. Estratti di proteine del siero di sette pazienti con livelli di IgEs per le arachidi > 15 KUA/L vengono analizzati mediante SDS-PAGE e, tramite densitometro, viene quantificata l'allergenicità di ogni proteina. Lo studio dimostra che l'allergenicità di Ara h1 viene ridotta dal trattamento con acido acetico a pH, 3,0 o 5,0 e non è più rilevabile dopo trattamento a pH = 1,0 e con aceto commerciale. **Ara h2** resta sostanzialmente invariato dopo trattamento con acido acetico a pH = 5,0 e diminuisce dopo trattamento con pH 1,0, 2,5 e 3,0. L'allergenicità di Ara **h3 ed Ara h6** resta invariata a pH = 3 e 5 e diminuisce dopo trattamento con acido acetico a pH = 1,0 o aceto commerciale. L'intensità del legame delle IgE con Ara h1, Ara h2 ed Ara h3, risulta significativamente ridotto dopo il trattamento con acido acetico a pH 1,0 e 3,0 o con aceto commerciale. Questi dati suggeriscono che il trattamento con acido acetico a diversi valori di pH in-

12 www.riap.it L'allergia alle arachidi

fluenza l'allergenicità delle arachidi e giustifica la bassa frequenza di AAr in Corea, laddove le arachidi vengono abitualmente trattate con aceto comune ⁵⁶.

Kim ha ulteriormente valutato la risposta IgE verso Ara h2, considerato il maggior allergene delle arachidi in bambini coreani, in relazione a vari gradi e tipi di cottura, con l'obiettivo di verificare se la diversa prevalenza ed il differente grado di severità della AAr tra Paesi Occidentali ed Asia potesse essere giustificato dai metodi di processazione impiegati. Estratti di arachidi tostate sono sono state incubate con campioni di siero di 42 bambini con livelli di IgEs > o = 15 kUA/L per valutare il legame con Ara h1, Ara h2 ed Ara h3. La gravità clinica è determinata con uno score variabile da 0 a 5. È stata valutata la reattività di un pool sierico di 7 pazienti verso estratti allergenici di proteine rispettivamente bollite, tostate, fritte e in salamoia. La maggior parte dei campioni sierici reagiscono con Ara h1 (76,2%) ed Ara h3 (78,6%) delle arachidi crude, mentre solo il 53% dei pazienti ha IgEs verso Ara h2. Il legame con Ara h1 scompare con la frittura o l'acidificazione, diminuisce con la bollitura, aumenta con la tostatura. Il legame delle IgE con Ara h2 è prevalente in pazienti con reazioni più gravi. Non è in relazione alla quantità, aumenta con la tostatura, mentre si riduce significativamente dopo trattamento con acido acetico. Il legame delle IgE con Ara h3 non cambia o aumenta con ogni tipo di cottura, mentre è praticamente assente con l'acidificazione.

Gli AA concludono che Ara h2 è un importante allergene, in grado di predire i sintomi clinici, ma nei bambini coreani è meno presente che in quelli occidentali. Questi dati possono essere attribuiti in parte ai differenti metodi di cottura ed alle diverse abitudini dietetiche nei vari paesi ⁵⁷.

Diagnosi

La diagnosi di AAr deve essere posta correttamente considerato che essa implica importanti conseguenze sul piano dietetico e della qualità della vita dei pazienti ⁵⁸. L'anamnesi deve rappresentare sempre il punto di partenza per determinare se una particolare reazione avversa sia correlabile ad AAr. Aspetti chiave della storia clinica sono rappresentati dall'intervallo di tempo compreso tra l'esposizione e l'inizio dei sintomi, le manifestazioni cliniche della reazione, la durata dei sintomi, la risposta al trattamento d'emergenza e la ricorrenza della reazione all'esposizione verso l'alimento in questione ⁵⁹. Ci sono casi in cui la storia clinica è chiara di per sé e, pertanto, il ruolo dei test diagnostici è soprattutto quello di effettuare una valutazione quantitativa basale per la successiva

sorveglianza del paziente allergico. Tuttavia, allorquando la storia è meno chiara, i test possono essere utili per svelare una possibile sottostante allergia.

Le scelte che si offrono al clinico sono rappresentate dagli **Skin Prick Tests (SPTs)** con estratto di arachide commercialmente disponibile ed i **Prick by Prick (PbP)** con arachidi fresche o burro di arachidi, oppure la determinazione di **IgE-specifiche (IgEs)** per arachidi mediante ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden).

Occorre ribadire il concetto che la presenza di uno SPT/PbP positivo o di IgEs per arachidi non indica che il soggetto avrà certamente una reazione quando mangerà l'alimento ^{59 60}, specie in bambini con dermatite atopica ⁶⁰. Il gold standard per la diagnosi, come per le altre forme di AA, è costituito dal **Test di Provocazione Orale (TPO)** eseguito in doppio cieco contro placebo (DBPCFC). Nella pratica clinica, tuttavia, ci si può accontentare di un TPO in aperto o in singolo cieco (SBOFC) ⁵⁹.

Numerosi studi hanno cercato di determinare il valore diagnostico sia degli SPTs che delle IgEs per arachidi. Sporik et al. 61 hanno effettuato SPTs e TPO per arachidi a 92 bambini, il 20% dei quali aveva meno di 2 anni di età. In questa coorte, un diametro medio del pomfo ≥ 8 mm in bambini di età superiore ai 2 anni corrisponde ad un Valore Predittivo Positivo (VPP) del 100%. Wainstein et al. 62 hanno esequito uno studio simile dimostrando che nessun bambino con un diametro medio del pomfo ≥ 15 mm aveva un TPO negativo; il VPP di un diametro medio ≥ 8 mm è, in questo lavoro, del 78%. Tali differenze nel VPP di analoghe determinazioni di SPTs dimostrano l'importante limitazione di questa indagine nel predire l'esito del TPO, correlata soprattutto alla differente prevalenza della AAr, sicuramente più bassa nella popolazione generale rispetto alle coorti dei due studi citati, provenienti entrambe da centri allergologici di terzo livello.

Maaloney et al. ⁶³ hanno valutato l'utilità del dosaggio delle IgEs (ImmunoCAP) per arachidi, oltre che per frutta secca e semi, nella diagnosi di allergia verso questi alimenti. Sono stati arruolati 324 pazienti, di età compresa tra 2,4 mesi e 40,2 anni (media 6,1 anni) con storia di AAr e di allergia a frutta secca e semi. La diagnosi viene posta sulla base della storia clinica e della presenza di IgEs, Skin Prick test o entrambi. La maggior parte degli arruolati (il numero non è definito) non ha mai effettuato TPO per conferma della diagnosi. I soggetti vengono classificati sulla base della storia clinica e degli esami in:

- pazienti con diagnosi positiva per allergia;
- pazienti con diagnosi negativa per allergia;
- pazienti con diagnosi inconclusiva, qualora, indipendentemente dalla storia clinica e dal risultato dei tests, siano in grado di tollerare gli alimenti.

A tutti i soggetti arruolati vengono determinate le IgEs e, mediante modelli di regressione logistica, vengono calcolate curve logaritmiche che, a seconda dei valori di sensibilità delle IgEs, permettono di ottenere una diagnosi di Allergia Alimentare (AA) con una probabilità compresa tra il 90 ed il 95%. Per quanto riguarda le arachidi, un valore di 13 kUA/L quale decision point, ha una sensibilità del 60%, una specificità del 96%, un VPP del 99% ed un VPN del 35%.

Il limite più grande di questo studio è che l'arruolamento non viene effettuato sulla base di un TPO e, pertanto, non si è certi che la popolazione inclusa sia costituita realmente da soggetti allergici. La ricerca delle IgEs è stata eseguita a pazienti che hanno una espressività varia dell'AAr ed inoltre i risultati dei pazienti con diagnosi inconclusiva sono stati esclusi dai calcoli finali. Dallo studio risulta comunque che, per valori di IgEs per arachide molto bassi, viene riportata ugualmente una probabilità di reazione clinica elevata.

Lo studio di Johannsen et al. 64 si pone l'obiettivo di determinare l'utilità deali SPTs e delle IgEs per arachidi misurate con fluorescent-enzyme-immunoassays (FEIA) nell'identificare sia i soggetti con AAr che i tolleranti in una popolazione di sensibilizzati in età prescolare. Vengono arruolati 49 bambini di età inferiore ai 5 anni, sensibilizzati verso le arachidi (SPT ≥ 2 mm o IgEs ≥ 0,35 kUA/L) ma con reattività clinica sconosciuta per non aver mai assunto l'alimento, i quali sono sottoposti a TPO in aperto fino a raggiungere una dose totale di 11a. 24/49 bambini, pari al 49%, presenta un challenge positivo, definito come la presenza di una reazione lgE-mediata durante le 2 ore di osservazione. Uno SPT > 7 mm corrisponde ad una sensibilità dell'83% e ad un VPN dell'84%. Un valore di IgEs >2 kUA/L mostra una sensibilità del 79% ed un VPN dell'80%. La combinazione dei due risultati incrementa la sensibilità del 96% ed il VPN del 95%, con una probabilità solo del 5% di fallire un TPO.

Gli AA concludono che almeno la metà dei pazienti sensibilizzati e senza una storia di precedente ingestione di arachidi è in grado di tollerare l'alimento.

Il limite maggiore di questo studio è la mancanza di un gruppo di controllo di pazienti non sensibilizzati alle arachidi; inoltre, la popolazione arruolata è altamente selezionata e non corrisponde certamente alla popolazione generale. Nonostante tali limitazioni, i risultati dello studio hanno delle significative implicazioni nella pratica clinica; infatti gli SPTs e la determinazione delle IgEs possono aiutare ad identificare quel sottogruppo di pazienti che presenta una maggior probabilità di avere un TPO negativo, ovvero di tollerare l'alimento.

In genere i metodi diagnostici (SPTs ed IgEs) sono prodotti a partire da estratti naturali che contengono sia molecole allergeniche che non allergeniche. La composizione dell'estratto dipende dalla provenienza del materiale fresco e dalle procedure di estrazione, purificazione e conservazione. Ciò porta ad un elevato grado di variabilità ed alla difficoltà di standardizzazione. La costituzione di allergeni ricombinanti, al contrario, comporta la produzione di reagenti standardizzati, biochimicamente caratterizzati e che possono essere prodotti su larga scala.

Astier et al. 65 hanno realizzato uno studio volto a valutare il VPP degli SPTs usando non l'estratto naturale del commercio, bensì i tre maggiori ricombinanti allergenici delle arachidi, Ara h1, Ara h2 ed Ara h3 in una popolazione costituita da 30 pazienti allergici alle arachidi e 30 controlli senza AA. Ai pazienti vengono determinate anche le IgEs per arachidi con metodo ELISA. Tutti i pazienti con AAr mostrano SPT positivi per rAra h2; 40% reagiscono ad rAra h1 e 27% ad rAra h3. Nessun soggetto di controllo reagisce verso qualche allergene ricombinante. La monosensibilizzazione verso rAra h2 si osserva nel 53% dei pazienti; il diametro medio del pomfo ed il valore delle IgEs non risultano correlati alla gravità della malattia; tuttavia, i pazienti con monosensibilizzazione verso rAra h2 presentano uno score di severità della malattia significativamente più basso rispetto ai polisensibilizzati ed un più basso livello di IgEs verso estratto di arachide e verso rAra h2. Gli AA concludono che gli SPTs verso gli allergeni ricombinanti appaiono essere sicuri ed un efficace test diagnostico. La co-sensibilizzazione verso rAra h1, rAra h2 ed rAra h3 è predittiva delle reazioni più gravi.

Lo studio di Astier, tuttavia, presenta dei bias metodologici. Allorquando si valuta il valore diagnostico di un test, nel nostro caso gli SPTs con allergeni ricombinanti, occorre un confronto in cieco con il gold standard per la diagnosi, rappresentato dal TPO. DBPCFC è stato eseguito solo in 18 dei 30 pazienti definiti "allergici" ed in nessuno dei 30 controlli definiti "non allergici alle arachidi". I risultati del test, pertanto, non essendo correlati al gold standard, non sono in grado di condizionare la decisione se eseguire o meno il TPO, mancando i dati di sensibilità, specificità, VPP, Valore Predittivo Negativo (VPN) e Rapporto di Verosimiglianza (RV).

Nicolaou et al. ⁶⁶ hanno condotto uno studio il cui obiettivo è stabilire l'utilità della CRD nella diagnosi di AAr. In una coorte di 933 bambini (popolazione non selezionata arruolata alla nascita, c.d. coorte MAAS, Manchester Asthma and Allergy Study), all'età di 8 anni vengono identificati, mediante SPTs e la ricerca delle IgEs, 110 bambini (11,8%) sensibilizzati alle arachidi. Di questi, 19 non vengono sottoposti a challenge (17 per mancan-

14 www.riap.it L'allergia alle arachidi

za di consenso); dodici, con una storia convincente di reazione alla esposizione e con IgEs ≥ 15 kUA/L e/o SPTs ≥ 8 mm vengono definiti allergici senza eseguire TPO. Dei rimanenti 79, 45 sono sottoposti a challenge in aperto e 34 a DBPCFC; 7 bambini mostrano ≥ 2 sintomi obiettivi al challenge e vengono etichettati affetti da AAr; 66 bambini, con challenge negativo, sono definiti tolleranti; per 6 bambini il TPO è considerato inconcludente. La prevalenza della AAr tra i bambini sensibilizzati viene stimata essere del 22,4% (95% CI, 14,8-32,3%). Usando la CRD per i principali allergeni delle arachidi, Ara h1, Ara h2, Ara h3 ed Ara h8, si riscontrano importanti differenze nel pattern allergologico tra i bambini con AAr (i 17 arruolati nella coorte + 12 bambini reclutati ex novo negli ospedali locali) ed i tolleranti (52 dei 66, poiché 14 non acconsentono al prelievo ematico). Ara h2 risulta il più importante predittore di AAr. Gli AA concludono che la maggioranza dei bambini sensibilizzati alle arachidi non sono affetti da AAr; la CRD può essere uno strumento utile per porre diagnosi di allergia clinica. Lo studio presenta alcuni errori metodologici: DBPCFC è stato eseguito in meno della metà dei pazienti e dei 29 definiti allergici, solo in 7 è stato effettuato ed in aperto. Inoltre, il test indice, nel nostro caso la CRD, è stata determinata solo dopo l'esecuzione del gold standard. In conclusione lo studio non consente una valutazione chiara dell'utilità della CRD nella diagnosi di AAr, sia perché non è stato effettuato in tutti i pazienti il confronto con il gold standard, sia perché i risultati non vengono espressi con i valori di sensibilità, specificità, VPP, VPN, RV, ma con il Random Forest Model.

Analogo obiettivo si sono posti Codreanu et al. ⁶⁷ con uno studio volto a verificare il valore diagnostico di un set di tests in vitro costituito dalle IgEs per estratto di arachide e per gli antigeni ricombinanti Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h7 ed Ara h8. I pazienti arruolati sono suddivisi in tre gruppi:

- 166 etichettati affetti da AAr;
- 61 sensibilizzati ai pollini ma senza AAr;
- 10 soggetti di controllo, senza alcuna manifestazione atopica.

Il 79% dei pazienti del secondo gruppo sono risultati sensibilizzati alle arachidi, pur tollerandole. Al contrario, nei soggetti del primo gruppo, combinando i risultati delle IgEs per estratto di arachide ed Ara h2 /Ara h6, si è riscontrata una sensibilità del 98% ed una specificità dell'85% nei confronti del DBPCFC, ad una dose soglia di 0,10 KU/L . Se il cut-off per Ara h2 si eleva a 0,23 KU/L la specificità sale al 96% con una riduzione della sensibilità al 93%. Gli AA concludono che, nonostante la validità dei tests ematici studiati, il gold standard per la diagnosi di AAr resta il DBPCFC.

Anche questo studio non consente una valutazione chiara dell'utilità delle IgEs nella diagnosi di AAr poiché presenta alcuni bias. Il confronto con il DBPCFC non è stato effettuato in tutti i pazienti dei tre gruppi ed anche nel gruppo di pazienti dichiarati affetti da AAr, il gold standard è stato effettuato solo in 85/166 soggetti. Inoltre i risultati sono stati espressi con i valori di sensibilità., specificità., ma non come VPP, VPN, RV. Le figure non correlano chiaramente con i risultati riportati. I criteri diagnostici stessi non sono rigorosi, tanto è vero che gli AA esprimono dubbi sulla validità del DBPCFC così come loro stessi hanno stabilito di determinarlo. Lo studio consente solo di verificare dei profili di sensibilizzazione. Il quesito diagnostico dello studio di Glaumann et al. 68 è quello di valutare la soglia di sensibilità allergenica dei basofili (CD-sens) e delle IgEs verso le componenti alleraeniche delle arachidi rispetto al DBPCFC in una popolazione pediatrica. 38 bambini con sospetta AAr sono stati sottoposti a DBPCFC. Sono stati analizzati CD-sens per arachide ed Ara h2, come pure le IgEs per arachide, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h8 ed Ara h9. 25 bambini sono risultati positivi al DBPCFC ed il 92% di questi hanno mostrato CD-sens positivo per arachide ed Ara h2. I bambini con DBPCFC positivo hanno presentato un valore di CD-sens per arachide più elevato (mediana 1,3; range 0,4-29, n = 21) se comparato con bambini con DBPCFC negativo (mediana 0; range 0-0,5, n = 13). Tutti i bambini con CD-sens negativo sono risultati negativi al challenge. Un DBPCFC positivo corrisponde anche ad aumentati livelli di IgEs per Ara h1, Ara h2 ed Ara h3, comparati con quelli con un challenge negativo (P < 0,0001). Manca, tuttavia, un gruppo di controllo di non sensibilizzati. Gli AA concludono che la specificità del CD-sens, in questo studio è del 100% e, pertanto, la negatività del test esclude AAr.

Lo studio riporta solo le percentuali di pazienti con positività del DBPCFC, del CD-sens e delle IgEs, ma non sono state calcolate le correlazioni con il gold standard e, pertanto, mancano i risultati di sensibilità, specificità, VPP, VPN e RV. L'analisi statistica non ha previsto gli aggiustamenti per i tests multipli. L'unico risultato con alta specificità è risultato il CD-sens (100% CD-sens negativi sono negativi anche al DBPCFC). Per tali motivi lo studio non consente una valutazione chiara dell'utilità del CDsens e delle IgEs per singoli componenti allergeniche nella diagnosi di AAr e, per quanto riguarda la specificità così elevata del CD-sens, il risultato andrebbe almeno replicato in un secondo studio, correttamente condotto, prima che tale indagine, riservata a Centri allergologici di III livello, possa essere impiegata nella pratica clinica. Allo scopo di determinare la riproducibilità e, quindi, la validità, del TPO, quale gold standard per la diagnosi di

AAr, Glaumann et al., hanno condotto un ulteriore studio impiegando la stessa popolazione precedentemente arruolata ⁶⁹, selezionando, tuttavia, per motivi etici, solo i 27/38 bambini che non avevano avuto reazioni gravi al DBPCFC. Nell'arco di un mese questi pazienti sono stati sottoposti a DBPCFC e ad un terzo challenge in SBOFC. 13 bambini (48%) non hanno mostrato alcuna reazione al challenge. 14 hanno reagito al verum sia in DBPCFC che in SBOFC, ma non al placebo. Solo 2 di questi bambini, tuttavia, hanno presentato reazioni alla stessa dose soglia e con la stessa intensità; tutti gli altri hanno mostrato reazioni a dosi soglia differenti e con diverso grado di score sintomatologico: la scala di graduazione utilizzata è, in questo studio, quella, piuttosto arbitraria, impiegata da Astier 65. Gli AA concludono che la riproducibilità del TPO, quale risultato positivo/ negativo è del 100%, ma non lo è altrettanto per quanto attiene alla dose evocante la reazione avversa ed al grado di intensità dei sintomi.

Manca, come nel trial precedente, il gruppo di controllo di non allergici o non sensibilizzati. Per tali motivi i risultati dello studio non sono validi.

Uno studio pilota di Peeters et al. ⁷⁰ ha valutato se sono osservabili differenze di alcuni biomarkers (lattato, creatinina e glutamina, tirosina, triptofano) nel plasma e nella saliva di soggetti con AAr e nei soggetti sani, tramite spettroscopia con Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) con successiva analisi multivariata, sia prima che dopo un TPO con arachidi. Vengono arruolati 12 soggetti con AAr, tutti diagnosticati con DBPCFC ed 11 soggetti tolleranti; età media della popolazione 25,4 anni. Il test viene applicato a tutti i soggetti arruolati ed i risultati vengono espressi sotto forma di score e, pertanto, non è possibile calcolare sensibilità, specificità del test e RV. Vengono osservate chiare differenze negli scores dell'analisi RMN nella saliva dei soggetti di entrambi i gruppi, sia prima che dopo l'ingestione di arachidi (p < 0,01). Tale risultato non è confermato nel plasma il che potrebbe essere dovuto al fatto che tali metaboliti sono presenti in maggiore concentrazione nella saliva, rispetto al plasma, in cui andrebbero incontro ad una maggiore diluizione.

Sono necessari ulteriori studi che valutino l'eventuale beneficio aggiuntivo del dosaggio di tali biomarkers nella saliva di soggetti con allergia alla arachidi per la diagnosi di allergie alimentari, rispetto a prick test, dosaggio IgE specifiche e, soprattutto, rispetto al gold standard, rappresentato dal DBPCFC.

In conclusione, quasi tutti gli studi finalizzati ad identificare test diagnostici per l'AAr alternativi al TPO (gold standard) presentano errori metodologici tali da invalidarne i risultati. Per nessuno dei test proposti (valori di cut-off di SPT, IgEs, CRD, CD-sens, biomarkers) sono soddisfatti i criteri minimi di validità:

- 1. confronto con il gold-standard;
- 2. conferma dei risultati con un 2° studio indipendente. Ad oggi, quindi, la diagnosi di AAr deve essere confermata con il TPO, ad eccezione dei casi con anamnesi positiva di reazione anafilattica.

Terapia

Le Linee Guida (LG) ufficiali ^{71 72} stabiliscono, a tutt'oggi, che la principale terapia della AA consiste nell'eliminazione dalla dieta degli alimenti responsabili dei sintomi. Tuttavia, considerato il grande uso di alimenti contenenti arachidi, tracce possono essere presenti in cibi apparentemente privi dell'allergene, a causa di erronee etichettature o di contaminazioni sia del materiale crudo che processato ⁷³. La frequenza di reazioni avverse agli alimenti in conseguenza di una contaminazione non è conosciuta precisamente e limitate informazioni esistono anche sulla dose minima necessaria a provocare una reazione allergica. Per la determinazione di questi allergeni nascosti sono state applicate numerose tecniche analitiche, come riportato da Wen et al. ⁷³.

Nelle forme di AA IgE-mediate, negli ultimi decenni, sono diventati sempre più frequenti i tentativi di indurre la tolleranza alimentare mediante la Immunoterapia Orale (OIT) che consiste nella somministrazione graduale e progressiva di un alimento, partendo da piccole dosi e cercando di arrivare a una quantità di cibo predeterminata oppure alla dose massima tollerata dal paziente. Questo metodo, che ha lo scopo di indurre desensibilizzazione e poi, nel tempo, favorire la tolleranza verso l'alimento, può essere effettuato mediante la via orale e prende il nome di Desensibilizzazione Orale per Alimenti o Induzione Specifica della Tolleranza Orale (DOPA o SOTI) o la via sublinguale, sul modello di quella applicata nelle allergie per inalanti 74.

Nel 1997 Nelson et al. ⁷⁵ effettuarono il primo tentativo di trattamento di pazienti affetti da Allergia IgE-mediata alle arachidi mediante Immunoterapia Specifica con estratto acquoso, per via sottocutanea. Furono arruolati 12 pazienti di cui la metà furono sottoposti al trattamento immunoterapico costituito da una iniziale fase rush, seguita da iniezioni settimanali di mantenimento per un anno. Fu dimostrato un incremento della dose soglia al DBPCFC eseguito dopo 6 settimane e dopo un anno di terapia, oltre ad una riduzione del diametro medio del pomfo agli SPT con arachide. La terapia, tuttavia, fu gravata da un elevato numero di reazioni sistemiche

16 www.riap.it

nella maggior parte dei pazienti, anche durante la fase di mantenimento e, pertanto, la via sottocutanea fu rapidamente abbandonata.

Hofmann et al. 76, nel 2009, hanno condotto uno studio con l'obiettivo di verificare la sicurezza di un protocollo di OIT per arachide costituito da una fase di iniziale incremento della dose, seguita da una fase di build-up e, quindi, da un ulteriore incremento a casa. Sono stati arruolati 28 pazienti di età compresa tra 1 e 16 anni, sulla base di una storia clinica di reazioni avverse all'alimento entro 60 minuti dalla ingestione associata a SPT positivi e/o IgEs per arachide, omettendo l'esecuzione di un DBPCFC diagnostico. Sono stati esclusi gli anafilattici. 20/28 pazienti arruolati hanno completato tutte e tre le fasi dello studio; la maggior parte delle reazioni, soprattutto sintomi addominali ed a carico delle vie aeree inferiori, si sono avute durante la fase iniziale piuttosto che durante le due successive fasi dello studio, benché due pazienti, che pure poi hanno completato lo studio, sono stati trattati con epinefrina durante la fase domiciliare. Lo studio conclude che la OIT rappresenta una terapia promettente per l'allergia alle arachidi, con un buon profilo di sicurezza.

Nello stesso anno Clark et al. 77 hanno condotto un trial clinico in aperto, non randomizzato, privo di un gruppo di controllo, il cui obiettivo era quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità della OIT in 4 pazienti, di età compresa tra 9 e 13 anni, affetti da AAr confermata da storia clinica di reazione avversa alla ingestione, SPT e lgEs positive ed una dose soglia al DBPCFC compresa tra 5-50 mg di alimento. Uno di questi bambini aveva mostrato anafilassi durante il challenge. Tutti e 4 i pazienti arrivano alla fine delle due settimane di terapia e tollerano al TPO 800 mg di arachide. Durante l'OIT nessun sintomo significativo viene riportato dai pazienti. Nel TPO finale, in aperto, solo un paziente, sviluppa lievi dolori addominali.

Jones et al. ⁷⁸ hanno realizzato un trial clinico multicentrico, in aperto, senza un gruppo di controllo, il cui obiettivo era quello di valutare l'efficacia clinica ed i cambiamenti immunologici associati alla OIT in una popolazione di 39 pazienti di età compresa tra 1 e 16 anni. Criteri di inclusione erano una storia di reazioni IgE-mediate alle arachidi, SPT per arachidi>3 mm, IgEs >15 KU/L (>7 KU/L se l'ultimo episodio si era verificato nei 6 mesi precedenti l'arruolamento). Erano esclusi i pazienti anafilattici. L'intervento consisteva nella somministrazione di proteine dell'arachide predosate e veicolate con un alimento a scelta del paziente, secondo un protocollo costituito da una prima fase di incremento della dose in ospedale, seguita da una fase di build-up con incrementi bisettimanali, sempre effettuati in ospedale ed una terza

fase di mantenimento domiciliare. Al termine veniva ripetuto il TPO. 29/39 arruolati completarono tutte e tre le fasi (perdita al follow-up del 25%); di questi, 27 furono in grado di ingerire 3,9 a di proteine delle arachidi al challenge finale; 36/39 pazienti presentarono eventi avversi, soprattutto sintomi respiratori a carico delle alte vie aeree. Dopo sei mesi di trattamento si riducevano significativamente il diametro medio del pomfo agli SPT e l'attivazione dei basofili; dopo 12-18 mesi si rilevava anche riduzione delle IgEs ed incremento delle IgG4. La secrezione di IL-10, IL-5, IFN- γ e TNF- α dai monociti circolanti incrementava in un arco di tempo di 6-12 mesi. La validità dei risultati è inficiata dalla mancata randomizzazione e dalla assenza di un gruppo di controllo, oltre che dalla eccessiva perdita al follow-up e dalla presenza di criteri diagnostici non rigorosi.

Blumchen et al. 79, nel 2010, hanno condotto un ulteriore studio volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della OIT in bambini con AAr. Sono stati arruolati 23 bambini, di età compresa tra 3,2 e 14,3 anni, con AAr confermata da DBPCFC, i quali sono stati sottoposti ad OIT con arachidi arrostite mediante un protocollo rush per 7 giorni. Nel caso in cui non fosse stata raggiunta una dose protettiva di almeno 0,5 g di arachide, i pazienti continuavano con una fase build-up, con incrementi bisettimanali, fino al raggiungimento di almeno 0,5 g di arachide con una successiva fase di mantenimento per 8 settimane. Seguiva un periodo di evitamento per due settimane e, quindi, un DBPCFC durante il quale i pazienti riuscirono a tollerare una mediana di 1 g di arachide (range 0,25-4 g) rispetto a 0,19 g al TPO iniziale. Già durante la fase rush si registrava un drop out dei pazienti. Durante la fase di mantenimento 14/22 bambini riuscivano a raggiungere la dose target, ma 7/22 sospendevano il protocollo. Solo il 61% degli arruolati completava tutte e tre le fasi del protocollo. Il trattamento portava ad un significativo incremento delle IgG4s ed una riduzione della IL-5, IL-4 ed IL-2 da parte dei monociti circolanti.

Un ulteriore trial clinico, in aperto, non randomizzato e senza gruppo di controllo, è stato condotto da Anagnostou et al. 80 con l'obiettivo di testare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo protocollo di OIT. Sono stati arruolati 22 pazienti, di età compresa tra 4 e 18 anni, in cui la diagnosi di AAR, sospettata sulla base di storia clinica, SPT ed IgEs, è stata confermata dal challenge. Dopo una prima fase di incremento della dose fino ad 800 mg di polvere di arachide, segue una fase di mantenimento di 30 settimane. 19/22 pazienti (86%) hanno tollerato dosi complessive di 800 mg; 2/22 (9%) hanno tollerato, rispettivamente, 200 e 400 mg. 19/22 dei pazienti arruolati hanno sviluppato sintomi sia durante la fase di induzione che di mantenimento, benché moderati e ben

controllati da antistaminici per os e beta 2-stimolanti per aerosol. Nessun ricorso all'adrenalina iniettabile. Al TPO dopo 6 settimane dalla dose di mantenimento 12/19 (63%) non hanno mostrato sintomi mentre 7/19 (37%) hanno avuto sintomi lievi o moderati (dolori addominali, eritema del viso, angioedema lieve). Al TPO, dopo 30 settimane, 14/18 soggetti (78%) non hanno mostrato alcun sintomo, mentre 4/18 hanno presentato sintomi lievi o moderati. Gli AA concludono sulla sicurezza e tollerabilità del loro protocollo comparato con i protocolli rush. Punti deboli del trial sono la mancanza di un gruppo di controllo e la numerosità campionaria bassa.

Varshney et al. 81 hanno finalmente condotto il primo RCT, in doppio cieco multicentrico, sulla OIT in bambini affetti da AAr, con l'obiettivo primario di valutarne l'efficacia e la sicurezza. Sono stati arruolati 28 bambini di età compresa tra 1-16 a. con storia suggestiva di reazione lgE-mediata entro 60 minuti dall'ingestione, associata a SPT > 3 mm rispetto al controllo negativo ed IgEs > 15 kU/l (> 7 kU/l se l'ultimo episodio si era verificato nei sei mesi precedenti). Non è stato eseguito un TPO diagnostico. Sono stati esclusi pazienti anafilattici, bambini con asma moderato-severo o con dermatite atopica scarsamente controllata e quelli non in grado di interrompere la terapia continuativa con antistaminici. I soggetti erano randomizzati 2:1 a ricevere farina di arachide o placebo. Il protocollo era costituito da una prima fase di progressivo incremento, effettuata in ospedale, il primo giorno, partendo da una dose di 0,1 mg di proteine delle arachidi e raddoppiando, ogni 30 minuti, fino a raggiungere una dose di 6 mg o fino alla comparsa di sintomi. Erano esclusi dal trattamento i soggetti che non tolleravano una dose minima di 1,5 mg. Seguiva, quindi, una fase di build-up con aumenti del 50-100% ogni 2 settimane fino a 75 mg e del 25-33% fino a 4.000 mg. Durante la terza fase, di mantenimento, i bambini assumevano 4.000 mg/die per un mese e, quindi, ritornavano alla 48° settimana per un DBPCFC che veniva condotto fino ad una dose cumulativa di 5.000 mg di proteine. Dei 28 bambini arruolati, 19 sono stati sottoposti ad OIT e 3 sono stati persi al follow-up per la comparsa precoce di eventi avversi. Dei 16 rimanenti, tutti hanno effettuato il DBPCFC finale ingerendo la massima dose cumulativa di 5.000 mg, mentre il gruppo placebo ha ingerito una dose mediana cumulativa di 280 mg. Il gruppo dei trattati mostrava una riduzione del diametro medio del pomfo agli SPT (p < 0,001), IL-5 (p = 0,01) ed IL-13 (p = 0,02) ed un aumento delle IgG4s (p < 0,001). Inoltre, i pazienti trattati mostravano un iniziale incremento delle igEs per arachidi (p < 0,01) senza un significativo cambiamento rispetto ai valori basali al momento del challenge.Infine, i soggetti trattati, presentavano un incremento del rapporto FoxP3 hi: FoxP3 intermediate CD4+ CD25+ T cell al momento del challenge (p = 0.04).

Nurmatov et al. 82 nel 2012, hanno pubblicato la prima Cochrane sulla OIT in bambini con AAr con il quesito specifico di valutarne le prove di efficacia, con un rigoroso studio della qualità dei lavori, basato sulla applicazione del metodo "Assessment of Risk of Bias". L'unico trial incluso nella revisione è stato quello di Varshney 2011, ritenuto ben condotto, anche se su una popolazione scarsa di bambini provenienti da soli due centri. Gli AA concludono sulla insufficiente evidenza in termini di efficacia a lungo termine, sicurezza e vantaggioso rapporto costibenefici della OIT in questi pazienti.

Prickett et al. 83, nel 2013, hanno condotto una ricerca di laboratorio su adulti con AAr, a rischio di anafilassi, volta ad identificare e sintetizzare epitopi di Ara h1ed Ara h2 in grado di realizzare un legame specifico T-cellulare, per indurre desensibilizzazione senza attivare reazioni lgE-mediate. L'obiettivo era quello di condurre una OIT più sicura. Linee cellulari T (TCL) Ara h1s CD4+ venivano generate da monociti circolanti di soggetti con AAr. Un totale di 145 Ara h1s TCL venivano generate da 18 soggetti con AAr e con differenti HLA. Le TCL riconoscevano 69 peptidi di 20 aminoacidi di Ara h1; nove di questi monomeri, contenenti gli epitopi più frequentemente riconosciuti, erano selezionati ed il loro riconoscimento confermato in altri 18 soggetti con AAr. Gli AA concludono che peptidi corti di Ara h1 riconosciuti da TCL Ara h1s CD4+ possono rappresentare i nuovi candidati per una OIT più sicura. Lo studio necessita di ulteriori conferme. Esaminiamo, ora, i due studi più importanti sulla Immunoterapia Sublinguale (SLIT) in pazienti con AAr.

Kim et al. 84 hanno condotto un RCT in doppio cieco contro placebo con l'obiettivo di valutare la sicurezza, l'efficacia clinica ed i cambiamenti immunologici prodotti dalla SLIT in bambini con AAr. Sono stati reclutati 18 pazienti di età compresa tra 1 ed 11 anni (età media 5,8 a) con storia clinica di reazione, entro 60 minuti dall'ingestione ed IgEs per arachidi > 7 kU/L. I soggetti non effettuavano un TPO iniziale. Il protocollo consisteva di una prima fase di incremento della dose ed una seconda fase di mantenimento di ulteriori 6 mesi, seguite da un DBPCFC. Tutti i 18 pazienti arruolati hanno completato lo studio, 11 nel gruppo attivo e 7 nel gruppo placebo. Durante il DBPCFC finale il gruppo dei trattati è stato in grado di ingerire una quantità di proteine delle arachidi 20 volte maggiori rispetto al gruppo placebo (dose cumulativa mediana di 1-710 mg versus 85 mg; p = 0,011). Solo l'11,5% dei soggetti del gruppo attivo ha presentato sintomi orofaringei durante la SLIT, risolti con l'assunzione di antistaminico. Nessuna ha adoperato l'adrenalina. Le IgEs per arachidi hanno subito un

18 www.riap.it

incremento nei primi 4 mesi e poi progressivamente si sono ridotte nei successivi 8 mesi, mentre le IgG4 sono aumentate durante tutti i 12 mesi di SLIT. Inoltre i livelli di IL-5 si sono ridotti dopo i 12 mesi. In conclusione la SLIT è risultata essere in grado di indurre desensibilizzazione in bambini con AAr con evidenti cambiamenti immunologici. Ulteriori studi sono necessari per verificare se essa è anche in grado di indurre una tolleranza a lungo termine.

Nel 2013 Fleisher et al. 85 hanno condotto un RCT multicentrico, in doppio cieco contro placebo, per valutare sicurezza, efficacia e cambiamenti immunologici della SLIT in soggetti con AAr. Sono stati arruolati 40 pazienti, venti per braccio di intervento, età media di 15 anni (range 12,3-36,8) con storia di AAr, SPT per arachidi > 3 mm, IgEs determinabili e positività del DBPCFC basale, condotto fino ad una dose di 2 g di polvere di arachide. Sono stati esclusi pazienti anafilattici o con asma severo. Il gruppo attivo realizzava una prima fase di 44 settimane di SLIT, in cieco, al termine della quale si effettuava un challenge fino a 5 g di proteine delle arachidi, seguita da una fase di mantenimento, in aperto ed un secondo challenge alla 68° settimana. Il gruppo placebo, per crossover iniziava una SLIT ad un alto dosaggio a partire dalla settimana 44 fino al DBPCFC condotto con dose cumulativa di 5 a di polvere di arachide alla 88° settimana. Dopo 44 settimane di SLIT, 14/20 soggetti (70%) rispondevano al trattamento, comparati con 3/20 (15%) del gruppo placebo (P < 0,001). Nel gruppo attivo la dose mediana cumulativa tollerata aumentava da 3,5 mg a 496 mg. Dopo 68 settimane di SLIT la dose mediana significativamente ulteriormente incrementava fino a 996 mg. La dose mediana tollerata, dopo 44 settimane di crossover, era significativamente più alta rispetto a quella basale (603 mg versus 71). 16 soggetti sottoposti a crossover sono rispondenti al trattamento con una dose mediana tollerata che si incrementa da 21 mg a 496 mg tra i responders. Tra gli effetti collaterali sono segnalati solo disturbi orofaringei ma il 63,1% dei soggetti è libero da sintomi. In conclusione lo studio dimostra che la SLIT rappresenta una modalità terapeutica sicura, in grado di indurre una modesta desensibilizzazione nella maggioranza dei pazienti.

Infine, sono stati condotti alcuni **studi sperimentali**, con l'obiettivo di verificare se sono possibili altre soluzioni, oltre alla OIT, alternative all'evitamento dell'allergene nella terapia della Aar.

Srivastava et al. ⁸⁶ hanno realizzato uno studio preclinico di sperimentazione farmacologica, volto a valutare l'efficacia delle Food Allergy Herbal Formula-2 estratte con butanolo, B-FAHH (di cui sono state identificate 13 componenti) nel prevenire l'anafilassi indotta da arachidi in un modello animale in vivo. I ratti (n = 16) vengono resi allergici alle arachidi con somministrazioni settimanali per 8 settimane. Al termine, dopo 24 ore, 8 ratti cominciano il trattamento con B-FAHF-2 per 7 settimane e 8 (controlli) ricevono acqua. Tutti sono sottoposti a challenge ad intervalli, dalla settimana 14º alla 50º Inizia, quindi, un secondo ciclo di B-FAHF-2 per 10 settimane (52°-61°) seguito dall'ultimo challenge 4 settimane dopo (65°). Vengono misurate istamina plasmatica, IgEs, IgG₂ e citochine. Per valutare la sicurezza si esegue la determinazione di azotemia, creatinina, ALT ed altri indici di funzionalità renale ed epatica. Inoltre viene effettuata l'analisi istologica dei principali organi da anatomopatologi in cieco. Al termine dello studio 8 topi del gruppo di controllo presentano anafilassi ai challenges dalla 14° alla 65° settimana. Gli 8 topi trattati risultano completamente protetti fino alla 34° settimana, poi alcuni presentano reazioni lievi. Il secondo ciclo di trattamento li protegge completamente fino alla 65° settimana. Il profilo di sicurezza risulta accettabile. A questo studio preclinico non sono seguiti studi clinici, i soli che possono dimostrare una reale efficacia del trattamento. La validità dei risultati, è, inoltre, inficiata dal dichiarato conflitto di interesse.

Knoll et al. 87 hanno realizzato una ricerca il cui obiettivo è valutare l'efficacia di una metodica di laboratorio utilizzante la Polymerase Chain Reaction (PCR), Targeting Induced Local Lesions in Genomes (TILLING), nell'identificare le mutazioni che alterano le caratteristiche dei semi di arachide, aumentandone la qualità e riducendone l'allergenicità. Nel nostro caso la metodica è servita per identificare le sequenze di DNA che codificano per gli epitopi di Ara h1 e Ara h2, responsabili dell'allergenicità di questi 2 antigeni. I geni sono amplificati con una specifica Polimerasi. I semi di arachide sono esposti ad 1 mutagene, ethyl methanesulfonate (EMS). Sono analizzate le piante e selezionati gli omozigoti portatori della mutazione. Con tale metodica sono state originate piante di arachidi portatrici di mutazioni genetiche tali da sintetizzare Ara h1 e Ara h2 modificati. Le Ara h2 mutate, testate in 4 soggetti allergici all'arachide, non hanno mostrato, però, un minor legame con le IgEs rispetto alle Ara h1 native Le Ara h1 non sono state testate.

Sampson et al. 88 hanno condotto un trial randomizzato controllato in doppio cieco allo scopo di valutare l'efficacia dell'omalizumab, già approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per la terapia dell'asma moderato-severo, nel ridurre il rischio di reazioni allergiche indotte dalle arachidi. Obiettivo primario è comparare la quantità di alimento tollerata senza sintomi prima e dopo trattamento. Dei 150 pazienti previsti solo 26 sono stati reclutati e randomizzati a ricevere l'omalizumab -17- e

il placebo -9-. La popolazione è costituita da pazienti pediatrici e non, con storia di reazione IgE-mediata alla ingestione di arachidi e SPT positivo e/o IgEs > 0,35 KUA/L. Di questi, 14 hanno completato il follow-up e sono stati analizzati; 12, pari al 31%, sono stati persi. I risultati dello studio non sono significativi e la perdita al follow-up è > 20%

Conclusioni

Le arachidi rappresentano certamente una delle più comuni fonti allergeniche alimentari, ampiamente consumate nel mondo. Pertanto è importante comprendere i complessi processi patogenetici alla base delle reazioni avverse ed investigare sulle differenti proteine allergeniche di volta in volta responsabili dei sintomi. La possibilità di denaturazione dei singoli epitopi, attraverso i vari metodi di processazione, rappresenta un fertile terreno di ricerca per quanto attiene alla diagnosi ed agli innovativi interventi terapeutici.

TAKE HOME MESSAGES

- Allo stato attuale sono stati caratterizzati, dal punto di vista molecolare, 11 allergeni delle arachidi.
- La sensibilizzazione ad Ara h1 si riscontra nel 63-90% degli allergici e conferisce un rischio elevato di anafilassi.
- I soggetti affetti da AAr, tipicamente, non presentano reazioni fatali alla prima ingestione e coloro che manifestano reazioni fatali o quasi-fatali, in genere, soffrono di asma.
- La reazione allergica può essere bifasica in 1/3 dei casi con ricorrenza dei sintomi 1-8 ore dopo la risoluzione delle manifestazioni iniziali.
- Rispetto ad altre forme di Allergia Alimentare, l'AAr è generalmente persistente; si risolve, infatti, solo nel 20% dei casi in età scolare.
- Ara h1 rappresenta un allergene termostabile e, pertanto, quando è sottoposto a processazione termica, si realizza solo una piccola modifica della struttura che non ne sopprime completamente l'allergenicità.
- 7. Non è stato identificato nessun test alternativo al TPO che ci consenta di confermare o escludere l'AAr. Tranne che per i pazienti con storia di pregressa reazione anafilattica, il TPO è quindi, ancora oggi, il test gold standard necessario per diagnosticare con certezza l'allergia a questo alimento.
- Vi sono insufficienti evidenze in termini di efficacia a lungo termine, sicurezza e vantaggioso rapporto costi-benefici della Immunoterapia Orale (OIT) nei pazienti affetti da allergia alle arachidi.
- 9. La SLIT è risultata essere in grado di indurre desensibilizzazione in bambini con AAr con evidenti cambiamenti immunologici. Ulteriori studi sono necessari per verificare se essa è anche in grado di indurre una tolleranza a lungo termine.

Bibliografia

- Monti G, Verga MC, Chini L, et al. Esofagite eosinofila in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2013;27(04):3-16.
- Sáiz J, Montealegre C, Marina ML, et al. Peanut allergens: an overview. Crit Rev Food Sci Nutr 2013;53:722-3.
- Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:175-81.
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, et al. Prevalence of peanut and tree nut allergy in US determined by a random digit dial telephone survey. J Allergy Clin Immunol 1999;103:559-62.
- ⁵ Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. J Allergy Clin Immunol 2001:107:191-3.
- Primeasu MN, Kagan R, Joseph L, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut allergic children. Clin Exp Allergy 2000;30:1135-43.
- Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. J Allergy Clin Immunol 2002;110:784-9.
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of random digit dial telephone survey: a 5 year followup study. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1203-7.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1018e1019.
- Shek LP, Cabrera-Morales EA, Soh SE, et al. A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 Asian populations. J Allergy Clin Immunol 2010;126:324e331.
- Hourihane JO, Aiken R, Briggs R, et al. The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in the United Kingdom children at school entry. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1197-202.
- Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. J Allergy Clin Immunol 2010;126:1191-7.
- Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:984-91.
- Fox AT, Sasieni P, Du Toit G, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;123:417-23.
- Immune Tolerance Network. About the LEAP study; 2006. http://www.leap study.com/study_about.html. [accessed February 2010].
- Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. J Allergy Clin Immunol 2007;120:491e503.
- Mondoulet L, Paty E, Drumare MF, et al. Influence of thermal processing on the allergenicity of peanut proteins. J Agric Food Chem 2005;53:4547e-53.
- Beyer K, Morrow E, Li XM, et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2001;107:1077e-81.

20 www.riap.it L'allergia alle arachidi

- Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: Clinical and immunological differences among patients from 3 different geographic regions. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:603-7.
- ²⁰ Burks AW. Peanut allergy. Lancet 2008;371:1538-46.
- Sicherer SH, Sampson HA, Burks AW. Peanut and soy allergy: a clinical and therapeutic dilemma. Allergy 2000;55:515-21.
- ²² Chassaigne H, Brohee M, Norgaard JV, et al. Investigation on sequential extraction of peanut allergens for subsequent analysis by EUSA and 2D gel electrophoresis. Food Chem 2007;105:1671-81.
- ²³ Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, et al. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. Clin Exp Allergy 2004;34:583-90.
- ²⁴ Boldt A, Fortunato D, Conti A, et al. Analysis of the composition of an immunoglobulin E reactive high molecular weight protein complex of peanut extract containing Ara h1 and Ara h3/4. Proteomics 2005;5:675-86.
- van Boxtel EL, van den Broek LA, Koppelman SJ, et al. Legumin allergens from peanuts and soybeans: effects of denaturation and aggregation on allergenicity. Mol Nutr Food Res 2008;52:674-8.
- Flinterman A, van Hoffen E, Jager CFD, et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h2 and Ara h6, wich remains stable over time. Clin Exp Allergy 2007;37:1221-8.
- Vissers YM, Iwan M, Adel-Patient K, et al. Effect of roasting on the allergenicity of major peanut allergens Ara h 1 and Ara h 2/6: the necessity of degranulation assays. Clin Exp Allergy 2011;41:1631-42.
- Petersen A, Krause S, Latendorf T, et al. *Identification of Ara h7 in peanut extract*. Allergy 2009;64 (Suppl.90):109.
- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. Allergy 2002;57:900-6.
- ³⁰ Krause S, Reese G, Randow S, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a mediterranean allergic population. J Allergy Clin Immunol 2009;124:771-8.
- 31 Kleber-Janke T, Crameri R, Scheurer S, et al. Patient-tailored cloning of allergens by phage display: Peanut (Arachis hypogaea) profilin, a food allergen derived from a rare mRNA. J Chromatogr 2001;B756: 295-305.
- Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, et al. Ara h8, a Bet v1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. J Allergy Clin. Immunol 2004;114:1410-7.
- Pons L, Chery C, Romano A, et al. The 18 kDa peanut oleosin is a candidate allergen for IgE-mediated reactions to peanuts. Allergy 2002;57:88-93.
- 34 Husain Z, Schwartz RA. Peanut allergy: an increasingly commonlife-threatening disorder. J Am Acad Dermatol 2012;66:136-43.
- 35 Sicherer SH. Clinical update on peanut allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:350-61; quiz 361-2, 394.
- ³⁶ Lee LA, Burks AW. New insights into diagnosis and treatment of peanut food allergy. Front Bioschi (Landmark Ed) 2009;14:3361-71.

- ³⁷ Sampson HA, Broadbent KR, Bernhisel-Broadbent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. N Engl J Med 1989;321:228-32.
- ³⁸ Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000;105:651-63.
- ³⁹ Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children and allergic children who acquired tolerance to peanuts. J Clin Invest 2003;111:1065-1072.
- ⁴⁰ Brown S, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:661-7.
- ⁴¹ Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. J Pediatr 1990;117:561-7.
- ⁴² Bock SA, Lee WY, Remigio LK, et al. Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. J Allergy Clin Immunol 1978;62:327-34.
- Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
- Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-6.
- 45 Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 2003;111:1601-8.
- 46 Hourihane JO. Peanut allergy. Pediatr Clin N Am 2011;58:445-58.
- ⁴⁷ Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, et al. A voluntary for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. J Allergy Clin Immunol 2001;108:128-32.
- 48 Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. Pediatrics 1998;102:e6.
- ⁴⁹ Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:175-81.
- Mills ENC, Mackie AR. The impact of processing on allergenicity of food. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:249-53.
- 51 Koppelman SJ, Bruijnzeel-koomen CA, Hessing M, et al. Heatinduced conformational changes of Ara h 1, a major peanut allergen, do not affect its allergenic properties. J Biol Chem 1999;274:4770-7.
- van Boxtel EL, van den Broek LA, KoppelmanSJ, et al. Legumin allergens from peanuts and soybeans: effects of denaturation and aggregation on allergenicity. Mol Nutr Food Res 2008;52:674-82.
- Blanc F, Vissers YM, Adel-Patient K, et al. Boiling peanut Ara h 1 results in the formation of aggregates with reduced allergeni city. Mol Nutr Food Res 2011;55:1887-94.
- Vissers YM, Blanc F, Skov PS, et al. Effect of heating and glycation on the allergenicity of 2S albumins (Ara h 2/6) from peanut. PLoS One 2011;6:e23998. doi: 10.1371/journal. pone.0023998. Epub 2011 Aug 25.
- ⁵⁵ Cabanillas B, Pedrosa MM, Rodríguez J, et al. Influence of enzymatic hydrolysis on the allergenicity of roasted peanut protein extract. Int Arch Allergy Immunol 2012;157:41-50.
- Kim J, Lee J, Seo WH, et al. Changes in major peanut allergens under different pH conditions. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:157-60.

- 57 Kim J, Lee JY, Han Y, et al. Significance of Ara h 2 in clinical reactivity and effect of cooking methods on allergenicity. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:34-8.
- 58 Byrne AM, Malka-Rais J, Burks AW, et al. How do we know when peanut and tree nut allergy have resolved, and how do we keep it resolved? Clin Exp Allergy 2010;40:1303-11.
- 59 Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:S1-148.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998:101:E8.
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. Clin Exp Allergy 2000;30:1540-6.
- Wainstein BK, Yee A, Jelley D, et al. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. Pediatr Allergy Immunol 2007:18:231-9.
- Maloney JM, Rudengren M, Ahistedt S, et al. The use of serum specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut and seed allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:145-51.
- Johannsen H, Nolan R, Pascoe EM, et al. Skin prick testing and peanut-specific IgE can predict peanut challenge outcomes in preschoolchildren with peanut sensitization. Clin Exp Allergy 2011;41:994-1000.
- Astier CA, Morisset M, Roitel O, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2006;118:250-6.
- Micolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. J Allergy Clin Immunol 2010;125:191-7.
- ⁶⁷ Codreanu F, Collignon O, Roitel O, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:216-26.
- Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, et al. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanut-sensitized children. Allergy 2012;67:242-7.
- ⁶⁹ Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, et al. Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. PLoS One 2013;8:e53465.
- Peeters KA, Lamers RJ, Penninks AH, et al. A search for biomarkers as diagnostic tools for food allergy: a pilot study in peanut-allergic patients. Int Arch Allergy Immunol 2011;155:23-30.
- Posson JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. Nutr Res 2011;31:61-75.
- Food allergy in children and young people: diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. centre for clinical practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and

- Clinical Excellence (UK); 2011 Feb.
- Wen H, Borejsza-Wysocki W, DeCory TR, et al. Peanut allergy, peanut allergens and methods for the detection of peanut contamination in food products. Compr Rev Food Sci Food Safety 2007;6:47-58.
- Wang J, Sampson HA. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31:198-209.
- Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. J Allergy Clin Immunol 1997;99(6 Pt 1):744-51.
- 76 Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in peanut allergic children. J Allergy Clin Immunol 2009;124:286-91.
- Clark AT, Islam S, King Y, et al. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. Allergy 2009;64:1218-20.
- Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;124:292-300.
- ⁷⁹ Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010;126:83-91.
- Anagnostou K, Clark A, King Y, et al. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. Clin Exp Allergy 2011;41:1273-81.
- 81 Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. J Allergy Clin Immunol 2011:127:654-60.
- Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, et al. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD009014.
- Prickett SR, Voskamp AL, Phan T, et al. Ara h 1 CD4+ T cell epitope-based peptides: candidates for a peanut allergy therapeutic. Clin Exp Allergy 2013;43:684-97.
- Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. J Allergy Clin Immunol 2011;127:640-6.
- Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Allergy Clin Immunol 2013;131:119-27.
- Srivastava K, Yang N, Chen Y, et al. Efficacy, safety and immunological actions of butanol-extracted FAHF-2 on peanut anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2011;41:582-91.
- 87 Knoll JE, Ramos ML, Zeng Y, et al. TILLING for allergen reduction and improvement of quality traits in peanut (Arachis hypogaea L.). BMC Plant Biol 2011;11:81. doi: 10.1186/1471-2229-11-81.
- Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1309-10.e1.

22 www.riap.it L'allergia alle arachidi

Metodiche di raccolta del secreto bronchiale

Mario C. Canciani, Margherita Mauro





Parole chiave: escreato endobronchiale, espettorato indotto, salina ipertonica, nebulizzatore, batteri

Abstract

L'escreato endobronchiale e l'espettorato indotto sono due diverse metodiche di raccolta delle secrezioni bronchiali. Il primo consente di raccogliere l'espettorato prodotto dal paziente spontaneamente o dopo esecuzione di fisioterapia respiratoria e aspirazione ipofaringea e ha l'obiettivo di identificare batteri e virus presenti nelle basse vie respiratorie, ottenendo una coltura inquinata il meno possibile da germi delle alte vie respiratorie. L'espettorato indotto, attraverso la stimolazione con salina ipertonica ed eventuale premedicazione con salbutamolo nei pazienti con iperattività bronchiale, permette di comprendere il tipo di infiammazione, la presenza di cellule e mediatori presenti nelle basse vie respiratorie, permettendo così di fare una diagnosi corretta, di valutarne nel tempo l'andamento e di adeguare la terapia.

Il presente articolo ha lo scopo di descrivere le metodiche di raccolta del secreto bronchiale in modo da proporre un aiuto pratico al clinico, di riferire la nostra esperienza e di riassumere le principali novità presenti in letteratura.

Anzitutto è necessario sottolineare come la storia clinica sia essenziale nell'interpretare il significato dei dati microbiologici. Ne è un esempio la diagnosi di polmonite, dove la presenza di S. Pneumoniae nell'espettorato e nella coltura può essere d'aiuto nella diagnosi, che però deve essere supportata dalla storia clinica, dai sintomi, dai segni e dalle evidenze radiologiche. Quando il clinico si trova a dover raccogliere un campione deve sempre rispettare delle norme generali 1:

 ricavare il campione per quanto possibile direttamente dal sito infetto, considerando la necessità ed il costo di una procedura invasiva;

- evitare la contaminazione da parte dei microorganismi commensali (bocca, naso, gola, cute);
- evitare la contaminazione del campione da parte dell'esaminatore (mani e saliva), o da parte di microorganismi provenienti dall'ambiente circostante;
- usare strumenti sterili per raccogliere e conservare il campione;
- raccogliere un campione di volume adeguato. Infatti, le infezioni croniche possono avere pochi microrganismi e per questo motivo può essere necessario prelevare un campione di maggiore quantità o diversi campioni;
- conservare il campione in modo da mantenere la vitalità degli organismi presenti. Ad esempio se si disidrata o viene congelato, gran parte dei microrganismi si inattiva;
- utilizzare appropriati contenitori che prevengono l'o-

Servizio di Allergo-Pneumologia, Clinica Pediatrica dell'Università di Udine

canciani.mario@aoud.sanita.fvg.it

- vergrowth batterico, mediante aggiunta di antibiotici;
- ridurre al minimo (meglio meno di 2 ore) il tempo tra il prelievo e l'inoculazione in un terreno di coltura;
- conservare il campione a 4°C quando deve essere utilizzato per la coltura; in questo modo si inibisce l'overgrowth batterico, pur mantenendo vivi i microorganismi.

Per studiare la patologia delle vie respiratorie esistono numerosi tipi di campione, tra cui il tampone rinofaringeo, il tampone faringeo, il lavaggio nasofaringeo e molti altri, ma in questa trattazione vogliamo soffermarci sull'escreato endobronchiale e l'espettorato indotto, di più difficile e rara esecuzione e quindi più suscettibili di errore.

Nei bambini è difficile raccogliere l'espettorato, perché essi tendono ad inghiottire più che ad espettorare. Inoltre rispetto agli adulti l'espettorato dei bimbi è più spesso contaminato da *S.Pneumoniae* ed *H.Influenzae*, perché il bambino è più spesso colonizzato da tali batteri (*H. Influenzae* 3% in adulti vs.26% in bambini < 5 anni; *S. Pneumoniae* in 6-14% degli adulti vs. 57-65% dei bambini < 5 anni) ².

Escreato endobronchiale

È possibile raccogliere l'espettorato prodotto dal paziente senza l'utilizzo di farmaci con l'obiettivo di identificare i batteri presenti nelle basse vie respiratorie, ottenendo una coltura batterica bronchiale attendibile, effettuata su materiale profondo, inquinato il meno possibile da germi delle alte vie aeree. Ci possiamo trovare di fronte a due eventualità: il paziente che riesce ad espettorare autonomamente e il paziente che non ne è capace. Nel primo caso, cioè del paziente capace di espettorare si incoraggia la tosse profonda e ripetuta, eventualmente facendo respirare a fondo il paziente. Se non c'è espettorazione evidente si esegue un drenaggio bronchiale per una decina di minuti battendo sul torace con le mani a coppa in modo da ridurre il dolore senza pregiudicarne l'efficacia, di solito in regione posteriore 3.

Nella Figura 1 è riportata la mano "a coppa" per eseguire il clapping (percussione) toracico.

Nel bambino grande il clapping andrà eseguito percuotendo il torace nelle regioni posteriori, come mostrato nella Figura 2.

Nel bambino piccolo, invece, il clapping andrà eseguito percuotendo il torace nelle regioni anteriori, come rappresentato nella Figura 3.



Fig. 1. Mano "a coppa" per eseguire il clapping.



Fig. 2. Postura per il clapping nel bambino grande.



Fig. 3. Postura per il clapping nel bambino piccolo.

Il primo espettorato è composto prevalentemente da saliva e pertanto non va raccolto (Fig. 4A). Si fa sputare nel vasetto sterile (1-2 sputi) e si invia il vasetto in microbiologia. Nella Figura 4B è rappresentato un esempio di campione idoneo.

Se il paziente è *incapace di espettorare* sono necessari:

- 1 paio di guanti sterili;
- 1 siringa da 20 o 60 ml;
- 1 sondino Ch 6 o Ch 14, con raccordo a cono per permettere l'inserimento a tenuta della siringa sterile;
- 1 abbassalingua in custodia di carta;
- 1 vasetto di plastica sterile (tipo quello usato per l'urinocoltura).

Si procede eseguendo un drenaggio bronchiale come spiegato in precedenza, mettendo poi il paziente seduto o in posizione laterale. Si indossano guanti sterili e si taglia il sondino a una decina di centimetri, si collega poi l'estremità del sondino ad una siringa da 20 o 60 ml. Si abbassa la radice della lingua con l'abbassalingua e si introduce l'estremità libera del sondino dietro la radice della lingua (Fig. 5A).



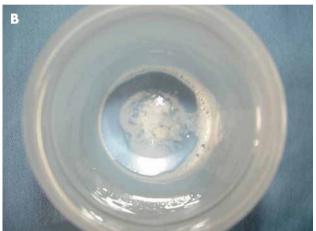


Fig. 4. A. Esempio di campione non idoneo. B. Esempio di campione idoneo.

Si attua un'energica depressione sulla siringa, con un pompaggio di 2-3 colpi, mentre il sondino rimane in ipofaringe. Si estrae il sondino e lo si introduce nel vasetto sterile, travasando in esso l'escreato che si trova in siringa (Fig. 5B). Se l'escreato è troppo poco, con le forbici sterili si taglia l'estremità del sondino che contiene l'escreato (Fig. 5C) 3.

I campioni andrebbero in seguito analizzati al microscopio con colorazione di Gram: se presenti più di 10 cellule squamose per un campo 100x si tratta di saliva e non di espettorato e pertanto il campione non è valido e non va sottoposto all'esame colturale ¹³. Nella *figura 6* è riportato un esempio di campione non idoneo.

Quando invece il campione raccolto è adeguato si avvia l'esame colturale. Di seguito (Fig. 7) sono riportati alcuni esempi di colture batteriche di più frequente riscontro.







Fig. 5. A. Raccolta escreato ipofaringeo-prima fase. B. Raccolta escreato ipofaringeo-seconda fase. C. Raccolta escreato ipofaringeo-terza fase.

Espettorato indotto

È una metodica che si utilizza per raccogliere un adeguato campione di secreto dalle basse vie aeree, aiutandosi con un farmaco, in modo da riuscire a capire il tipo di infiammazione, valutarne nel tempo l'andamento ed adeguare la terapia ⁴. La tecnica dell'espettorato indotto è nata nei tardi anni ottanta per la diagnosi della polmonite da *P. Jiroveci* tra gli adulti immunodepressi. Secondo la nostra esperienza si trat-

M.C. Canciani, M. Mauro Www.riap.it 25

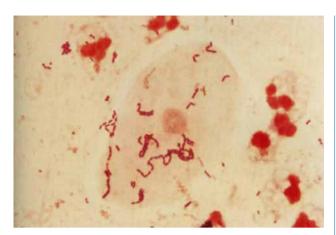
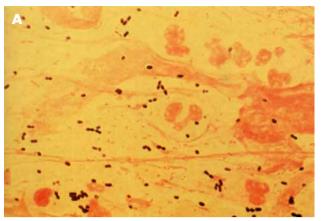


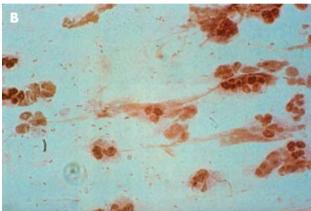
Fig. 6. Campione indadeguato per presenza di più di 10 cellule squamose per campo a basso ingrandimento.

ta di una metodica che non ha un ruolo soltanto diagnostico, ma anche terapeutico, perché fornisce una valida guida per il management delle infiammazioni croniche del polmone come l'asma e le pneumopatie interstiziali. È stato condotto recentemente uno studio per determinare se i nitriti (metaboliti dell'ossido nitrico) misurati nell'espettorato indotto, diminuiscono e correlano con il miglioramento dell'asma dopo il trattamento. Questa correlazione è stata dimostrata ed è stato pertanto proposto come parametro semplice, poco costoso e non invasivo per il monitoraggio della risposta al trattamento nei bambini asmatici ⁵.

Anche gli eosinofili nell'espettorato indotto sono un eccellente metodo per valutare l'attività infiammatoria nell'asma 67. Infatti nella pratica clinica è difficile valutare il livello di flogosi delle vie aeree e gli effetti della terapia su questa infiammazione. L'asma si associa spesso all'eosinofilia dell'espettorato e si è visto che la risposta a breve termine ai corticosteroidi inalatori dipende dalla quantità di eosinofili presenti e quindi questi possono essere una guida per modulare la terapia steroidea. Inoltre nel soggetto asmatico si possono rinvenire dei reperti tipici quali le spirali di Curschmann (Fig. 8) e i cristalli di Charcot-Leyden 8. Nell'asma eosinofilo si può trovare contemporaneamente una buona percentuale di neutrofili, di solito meno del 30% delle cellule. Se i neutrofili sono presenti in numero superiore al 61%, soprattutto con eosinofili bassi, siamo in presenza un'asma a neutrofili 4.

L'espettorato indotto potrebbe avere un ruolo anche nella diagnosi di tubercolosi nei bambini. Un recente studio ha confrontato il lavaggio gastrico con l'espet-





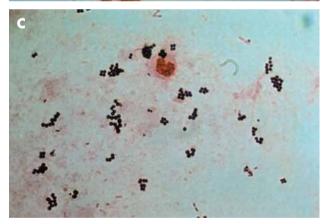
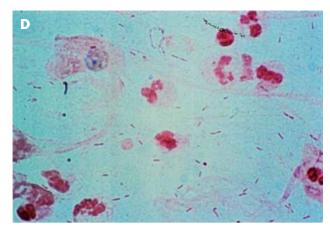


Fig. 7. A. Streptococcus pneumoniae, 0.5-2.0 μ di diametro, diplococco gram positivo. B. Haemophilus influenzae, circa 1 μ di diametro, coccobacillo gram negativo. C. Staphylococcus aureus, 0.5-1.5 μ di diametro, cocco gram positivo, tendente ad aggregarsi in piccoli cluster irregolari.

torato indotto ed è emerso che quest'ultimo è sicuro e ben tollerato e può essere utilizzato con successo anche nei lattanti, tuttavia sono necessari ulteriori dati e il lavaggio gastrico resta comunque il gold standard nella diagnosi d tubercolosi nel lattante 9.



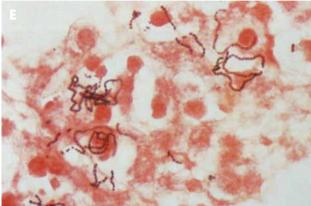


Fig. 7. D. Pseudomonas aeruginosa, 0.5-1.0 μ di diametro, bastoncello gram negativo. E. Streptococcus pyogenes, 0.5-2.0 μ di diametro, cocco gram positivo formante catene.

Venendo alla parte pratica, per indurre l'espettorato si utilizza la soluzione salina ipertonica, erogata con un nebulizzatore ad ultrasuoni ad alti flussi (Fig. 9). Si ritiene che tale soluzione agisca aumentando l'osmolarità del muco che vernicia i bronchi, incrementando la permeabilità vascolare e aumentando la produzione di muco dalle ghiandole sottomucose. Come effetto collaterale la salina può irritare i bronchi con effetto broncostruttivo mediato dai mastociti e dalle terminazioni nervose. Le concentrazioni di ipersalina variano dal 3 al 5%, all'estero è più usata quella al 4,5%, perché già in commercio e non preparata galenicamente 4.

Diversi studi hanno dimostrato come la soluzione salina ipertonica non influisca sul livello di mediatori infiammatori e chemochine e non modifichi la conta cellulare totale e differenziale nel campione di espettorato indotto 10 .

Nei soggetti in discrete condizioni, senza broncospa-



Fig. 8. Spirali di Curschmann costituite da mucina, provenienti dalle piccole vie aeree.

smo e senza insufficienza respiratoria si applica la procedura standard ¹¹ di seguito riportata:

- disporre di strumenti per controllare eventuali effetti collaterali, per la rianimazione e la broncodilatazione;
- eseguire una spirometria per misurare il FEV₁ basale;
- somministrare 200 microgrammi di salbutamolo per prevenire il broncospasmo che si può verificare nei soggetti con iperattività bronchiale;
- usare soluzione salina al 3 o 5% o soluzioni incrementali (3, 4 e 5%);
- eseguire l'inalazione ad intervalli di 5 minuti per 20 minuti;
- chiedere al paziente di tossire e sputare al quinto, decimo, quindicesimo e ventesimo minuto di inalazione o quando ne sente la necessità.



Fig. 9. Nebulizzatore Devilbiss ad ultrasuoni ad alti flussi.

M.C. Canciani, M. Mauro www.riap.it 27

Nei pazienti ad alto rischio si utilizza la soluzione salina al 0,9% e si fa inalare per 30 sec, 1 min e 5 minuti misurando FEV₁ in ogni intervallo. Se questa concentrazione di salina non induce l'espettorato, la si aumenta al 3% e se necessario anche al 5%. Non occorre essere a digiuno, ma è meglio non aver mangiato prima, perché l'ipersalina può dare nausea e vomito 11.

L'espettorato indotto deve essere conservato a bassa temperatura (4°C) e analizzato al più presto, al massimo entro due ore, in modo che non si verifichi una lisi cellulare. Diversi laboratori preferiscono analizzare l'intero espettorato, mentre altri preferiscono analizzarne solo la porzione più viscosa dello stesso. Entrambe le metodiche sono da considerarsi valide in quanto in grado di dividere patologia (asma) da normalità nello stesso gruppo di soggetti, anche se la metodica della selezione del campione presenta un maggior numero di eosinofili e una maggiore concentrazione di ECP (proteina cationica eosinofila) rispetto alla metodica dell'espettorato intero 4 12. Il maggiore problema della metodica è la contaminazione dell'espettorato con la saliva, ma questo può essere facilmente ridotto chiudendo il naso, usando clip per il naso e sciacquando la bocca 8.

La raccolta dell'espettorato indotto è una metodica con numerosi vantaggi tra cui la semplicità, lo scarso costo, la non invasività, la ripetibilità e l'utilità nel follow up. Inoltre sono stati riscontrati modesti e rari effetti collaterali quali mal di gola e calo temporaneo della saturazione di ossigeno. Diversi studi hanno valutato la sicurezza dell'espettorato indotto in bambini asmatici dai 6 ai 16 anni, dimostrando come un broncospasmo moderato si verifichi nel 10% dei bambini e si risolva con la somministrazione del broncodilatatore 13 14. Altri studi hanno confrontato la metodica di induzione del clapping con quella della soluzione salina ipertonica in bambini con polmonite grave. Si è visto che a fronte di oltre 1000 procedure con la salina ipertonica solo un bambino ha avuto un serio effetto collaterale, una crisi convulsiva durante la somministrazione. La procedura è stata sospesa e il bambino è stato dimesso senza sequele. Di 108 bambini trattati con il clapping nessuno ha avuto problemi e ha dovuto interrompere la raccolta 15 16.

Bailleux e Lopes ¹⁷ hanno valutato la sicurezza della tecnica del clapping nei bambini usando le seguenti misure di outcome: calo nella saturazione di ossigeno, malessere e alterazione della coscienza, peggioramento delle condizioni generali, vomito e ipotonia.

Gli autori hanno concluso che tra i 125 bambini studiati la tecnica è stata molto ben tollerata e non è stata associata a nessun effetto collaterale.

Tuttavia la raccolta dell'espettorato indotto presenta anche alcuni svantaggi, tra cui la necessità di avere personale formato, l'impiego di strumentazioni adatte e il fatto che non sia possibile effettuarlo a casa. Le controindicazioni alla sua esecuzione sono: saturazione di ossigeno < 92% nonostante l'ossigenoterapia; impossibilità a proteggere le vie aeree; severo broncospasmo e convulsioni ².

Nel bambino i campioni sono validi nel 68-100% dei casi e quello che si va principalmente a valutare è la cellularità delle vie aeree centrali; il campione viene definito idoneo (sopraglottico) se sono presenti meno del 20% di cellule squamose e più del 50% di cellule vitali 4. Ci si è chiesti se si può utilizzare il sistema di gradina degli adulti ai bambini, poiché ci sono pochi studi sul giudizio della qualità dell'espettorato nei bambini. Tra i 101 bambini ospedalizzati con diagnosi di polmonite in Finlandia, un espettorato indotto di buona qualità è stato ottenuto nel 75% dei casi 18. In un altro studio condotto in Kenya, tra 961 espettorati indotti raccolti in bambini da 1 mese a 5 anni ospedalizzati per polmonite, un campione di buona qualità è stato ottenuto nel 72% (418 su 578) dei bambini con <12 mesi e nel 77% (294 su 383) dei bambini di 12-59 mesi. Questo suggerisce che si possono raccogliere campioni di buona qualità anche in bambini piccoli².

Recentemente è stato condotto uno studio con l'obiettivo di stabilire i normali valori di riferimento nella citologia dell'espettorato indotto nei bambini sani 19. Sono stati arruolati 266 bambini sani dai 5 ai 16 anni: l'espettorato è stato indotto usando salina ipertonica al 5% e le cellule sono state esaminate utilizzando metodi di routine. In 16 casi non sono stati ottenuti campioni validi. Macrofagi e neutrofili erano le cellule predominanti e il tipo di cellule non differiva per età, sesso ed esposizione al fumo passivo. Questo studio rappresenta il primo tentativo di proporre normali valori di riferimento per l'analisi della citologia dell'espettorato indotto nei bambini.

Di seguito (Fig. 10) vengono riportate alcune immagini di utile aiuto pratico nel riconoscimento dei principali tipi cellulari presenti nel campione di espettorato indotto.

Secondo la nostra esperienza di trent'anni di esecuzione di entrambe le metodiche preferiamo eseguire l'escreato endobronchiale in caso di pneumopatia

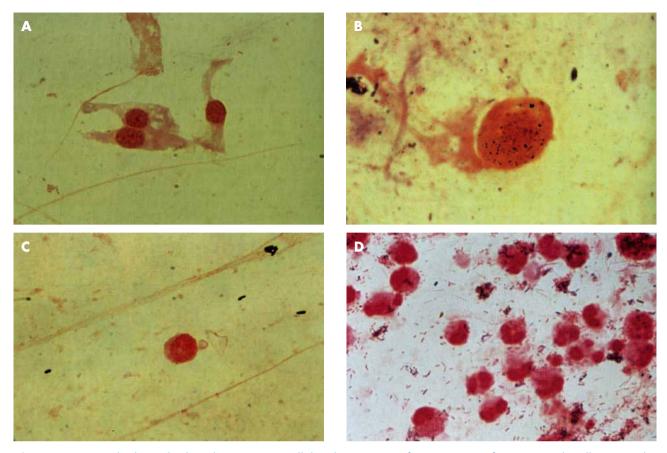


Fig. 10. A. Epitelio bronchiale colonnare con cellule ciliate in superficie. B. Macrofagi con nuclei ellittici a volte eccentrici con inclusi. C. Linfociti generalmente presenti in piccolo numero. D. Polimorfonucleatispesso necrotici.

suppurativa, con presenza di germi, che vanno monitorati sia come numero, sia come sensibilità agli antibiotici.

Riserviamo, invece, l'espettorato indotto all'esame della cellularità, dei mediatori cellulari e dei patogeni di più difficile coltivazione ed identificazione, quando si ricorre alla PCR o a metodi immuno-istochimici.

Bibliografia

- Gold WM, Murray JF, Nadel JA. Atlas of procedures in respiratory medicine. Philadelphia: W.B Saunders Company 2002.
- Grant LR, Hammitt L, Murdoch D, et al. Procedures for collection of induced sputum specimens from children. Clin Infect Dis 2012;54(S2):S140-5.
- Canciani M. Modalità di raccolta dell'escreato endobronchiale. Atti del convegno: "Le infezioni respiratorie del bambino. Saperle riconoscere, saperle trattare". Udine 20 ottobre 2012, pp. 133-146.

- Canciani M. Espettorato indotto: cos'è, come si fa, come si valuta. Atti del convegno: "Uno o più tipi di asma? Saperli riconoscere e saperli trattare". Udine 22 ottobre 2011, pp. 73-84.
- Castro-Rodriguez JA, Molina R, Caceres M, et al. Correlation between nitrites in induced sputum and asthma symptoms in asthmatic schoolchildren. Pediatr Pulmonol 2014;49:214-20.
- Gogate S, Katial R. Pediatric biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide, sputum eosinophils and leukotriene E4. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8(2):154-7.
- Hargreave FE, Nair P. Point: Is measuring sputum eosinophils useful in the management of severe asthma? Yes. Chest 2011;139:1270-2.
- ⁸ Gupta KB, Garg S. Sputum induction-a useful tool in diagnosis of respiratory diseases. Lung India 2006;23:82-6.
- Jimenez MR, Martin SG, Tato LP, et al. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tubercolosis in children. BMC Infectious Disease 2013;13:222.

M.C. Canciani, M. Mauro www.riap.it 29

- Cianchetti S, Bacci E, Bartoli ML, et al. Can hypertonic saline inhalation influence preformed chemokine and mediator release in induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients? Comparison with isotonic saline. Clin Exp Allergy 2007;37:1819-26.
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, et al. Safety of sputum induction. Eur Respir J (Suppl) 2002;37:9s-18s.
- Spavanello A, Beghè B, Bianchi A, et al. Comparison of two methods of processing induced sputum: selected versus entire sputum. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:665-8.
- Lex P, Payne DN, Zacharasiewicz A, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, flessibility and inflammatory cell pattern. Pediatr Pulmonol 2005;39:318-24.
- Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;114:575-82.

- Mermond S, Zurawski V, D'Ortenzio E, et al. Lower respiratory infections among hospitalized children in New Caledonia and relevance of induced sputum analysis. Clin Infect Dis 2012; 54(Suppl 2):s180-89.
- Hammit L, Kazungu S, Morpeth SC, et al. A preliminary study of pneumonia etiology among hospitalized children in Kenya. Clin Infect Dis 2012;54(Suppl 2):S190-9.
- Ballieux S, Lopes D. La bronchiolite du nourison. La kinesitherapie respiratoire par augmentation du flux expiratoire: una evidence? Kinesitherapie scientifique 2008;484:5-17.
- Lahti E, Peltola V, Waris M, et al. Induced sputum in the diagnosis of community-acquired pneumonia. Thorax 2009;64:252-7.
- 19 Chen D, Zhong G, Luo W, et al. Reference values of induced sputum cytology in healthy children in Guangzhou, Southern China. Pediatrics 2013;131:e518-24.

Il bambino con ipersensibilità multipla agli antiinfiammatori non steroidei

a cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

Silvia Caimmi¹, Paolo Bottau², Diego G. Peroni³, Giuseppe Crisafulli⁴, Fabrizio Franceschini⁵, Francesca Saretta⁶, Mario Vernich⁷, Carlo Caffarelli⁸ (coordinatore)





Parole chiave: ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei, FANS, cross- reattività, test di provocazione orale

Abstract

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono tra i farmaci più largamente prescritti e nella pratica clinica le reazioni di ipersensibilità a questi agenti si incontrano frequentemente. Tali reazioni si verificano approssimativamente dal 0,6 al 5,7% della popolazione generale, ma i pazienti con asma e orticaria cronica presentano un rischio maggiore di reazioni avverse. I FANS sono le cause più comuni di reazioni sistemiche di ipersensibilità non allergiche indotte da farmaci. La patogenesi di tali reazioni è complessa e implica numerosi sistemi: l'attivazione delle mast cellule, l'attivazione del complemento, l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi 1, la up-regolazione dei mediatori endoteliali e specifici difetti enzimatici. Questo articolo riporta le principali raccomandazioni per la gestione pratica clinica dei pazienti pediatrici con una storia di reazioni indotte da FANS, sulla base delle attuali conoscenze.

Introduzione

Dopo gli antibiotici, i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono la più comune causa di reazioni di ipersensibilità a farmaci in età pediatrica 1. La prevalenza nella popolazione generale varia nei diversi studi dallo 0,6% al 5,7%, a seconda del campione esaminato, dell'età, della metodologia seguita per raccogliere i dati e del tipo di reazione ²³. In generale, pochi studi in età pediatrica sulle reazioni di ipersensibilità a FANS sono disponibili, se paragonati a quelli pubblicati sulla popolazione adulta. Questo è in parte spiegato dal fatto che l'ipersensibilità ai FANS è meno frequente in età pediatrica, dove il consumo di questa classe di farmaci è decisamente minore 4.

L'ibuprofene, un derivato dell'acido propionico, è il FANS maggiormente utilizzato in pediatria insieme al

s.caimmi@smatteo.pv.it

¹ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ² UOC Pediatria, Ospedale di Imola; ³ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁴UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁵UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ⁶ Pediatria, ASS 5 "Bassa Friulana", Ospedale di Palmanova; ⁷ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate; 8 Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

paracetamolo, farmaco che, sebbene non sia considerato un vero FANS, perché non ha azione antiinfiammatoria anche ad alte dosi, è comunque un inibitore di sintesi delle prostaglandine. Nei bambini l'uso di FANS è ristretto dai limiti di età per la prescrizione ad esempio l'ibuprofene è off-label prima dei 3 mesi, il ketoprofene prima dei 6 anni, la nimesulide prima dei 12 anni, il diclofenac prima dei 14 anni, il meloxicam prima dei 15 aa, l'acido acetilsalicilico e il ketorolac prima dei 16 anni. Il naprossene e tutti gli altri FANS sono off label in tutta l'età pediatrica. La noramidopirina è autorizzata al di sopra dei 4 mesi in Italia, ma è stata tolta dal commercio in molti Paesi europei. Questa classe di FANS è nota per essere causa di rare reazioni allergiche IgE mediate ⁵. Solo paracetamolo, ibuprofene e naprossene sono disponibili in forma liquida nelle preparazioni commerciali.

Classificazione delle reazioni di ipersensibilità ai FANS

I FANS possono essere causa di un ampio spettro di reazioni di ipersensibilità, che sono principalmente classificate in base al tempo di comparsa delle manifestazioni e al meccanismo patogenetico (Tab. I). Sulla base dell'intervallo temporale tra l'assunzione del farmaco e la comparsa della sintomatologia, le

reazioni di ipersensibilità ai FANS si distinguono in reazioni immediate e reazioni tardive (Tab. I). Le reazioni immediate si verificano da pochi minuti fino a varie ore dopo l'assunzione del farmaco (max 24h), quelle ritardate insorgono dopo 24 ore, fino a giorni e settimane, dalla somministrazione ⁶. Le reazioni immediate interessano soprattutto la cute (orticaria, angioedema) e le vie aeree (rinite, dispnea), ma possono anche essere anafilattiche. Le reazioni tardive sono per lo più cutanee come esantemi maculo papulari, eruzioni cutanee fisse, esantemi bollosi, ma possono coinvolgere anche gli organi interni (polmonite, nefrite, epatite).

In base al meccanismo di azione possiamo avere due tipi di reazioni di ipersensibilità ai FANS: quelle non immunologicamente mediate (cross-reattive) e quelle immunologicamente mediate (non cross-reattive).

Ipersensibilità ai FANS non immunologica (cross-reattiva)

La maggior parte dei pazienti con ipersensibilità ai FANS presenta sintomi dopo assunzione di più farmaci, non strutturalmente correlati tra loro, ma che condividono lo stesso meccanismo di azione. La reazione è legata alla azione farmacologica comune ai diversi tipi di FANS, cioè l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi (COX), meccanismo non immunologico. Esistono almeno due isoforme di COX. L'enzima espresso costitutivamente, COX-1, prende parte ai fondamen-

Tab. I. Classificazione delle reazioni di ipersensibilità ai Famaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

	FANS coinvolti	Patogenesi	Clinica	Patologia associata	Tempo di comparsa
Malattia respiratoria esacerbata da FANS (NERD)	Multipli FANS con struttura diversa	Inibitori di COX1	Rinite/asma	Asma, rinosinusite, poliposi nasale	Immediato
Malattia cutanea esacerbata da FANS. (NECD) Orticaria –angioedena indotto da FANS (NIUA)	Multipli FANS con struttura diversa	Inibitori di COX1	Orticaria/angioedema	Con o senza orticaria cronica	
Orticaria/ angioedema o anafilaasi indotti da singolo FANS (SNIUAA)	FANS con struttura analoga	lgE mediata	Orticaria/angioedema/anafilassi	Atopia, allergia alimentare o a farmaci	
Reazioni di ipersensibilità ritardata indotte da singolo FANS (SNIUDR)	FANS con struttura analoga	Cellulo mediate (tipo IV, cellule T citotossiche, cellule NK)	Cute: es. eruzioni fisse , esantemi maculo papulari esantemi bollosi, dermatite da contatto, DRESS,AGEP, SYS, TEN. Altri organi: epatite, polmonite, nefrite, etc.	Nessuna	Ritardato

tali meccanismi dell'omeostasi ed è maggiormente coinvolto negli eventi avversi. La sua inibizione devia il metabolismo dell'acido arachidonico verso la via della 5-lipoossigenasi, facendo aumentare il rilascio dei cistenil leucotrieni, ritenuti responsabili dei sintomi clinici. L'enzima inducibile COX-2, che media l'infiammazione, sembra essere il maggiore responsabile degli effetti terapeutici ⁷ e quindi gli antiinfiammatori anti COX-2 di tipo selettivo potrebbero essere meglio tollerati 8. I soggetti che presentano tale tipo di reazione vengono anche definiti "cross-intolerants" (CI). L'ipersensibilità farmacologica rappresenta la più frequente condizione nelle reazioni ai FANS 4910. Il paracetamolo è un debole inibitore di COX-1 e COX-2, e la sua azione principale avverrebbe inibendo a livello del sistema nervoso centrale le COX-3 (Tab. II). Le manifestazioni cliniche da ipersensibilità multipla ai FANS non immulogicamente mediate (cross-reattive) sono reazioni prevalentemente immediate e includono la malattia respiratoria esacerbata da FANS, la malattia cutanea esacerbata da FANS in pazienti con orticaria cronica e l'orticaria angioedema indotta da più FANS in pazienti senza orticaria cronica (Tab. I) 11.

Malattia respiratoria esacerbata da FANS (NSAIDs-exacerbated respiratory disease - NERD)

Questa reazione di ipersensibilità è indotta dall'aspirina e, più raramente, da altri FANS. Colpisce quasi esclusivamente soggetti in età adolescenziale o adulta. I pazienti affetti presentano comunemente una storia di asma e/o rinosinusite cronica, spesso complicata dalla presenza di poliposi nasale. L'assunzione di aspirina o di altri FANS provoca, in un tempo variabile da 30 a 180 minuti, l'insorgenza di rinorrea, congestione nasale, congiuntivite e riacutizzazione dell'asma. In alcuni casi si associano anche sintomi cutanei, dolore addominale e ipotensione ⁶.

Malattia cutanea esacerbata dai FANS (NSAIDs-exacerbated cutaneous disease [NECD])

Nei pazienti affetti da orticaria cronica spontanea l'assunzione di FANS può provocare una riacutizzazione, anche grave, dell'orticaria e dell'angioedema. Questo avviene sia in pazienti in remissione che, soprattutto, in quelli con malattia attiva ⁶. I sintomi compaiono usualmente entro 30 minuti-6 ore dall'assunzione del farmaco, sebbene siano state descritte reazioni a comparsa sia più rapida (entro 15 minuti) sia più lenta (fino a 24 ore) ¹².

Orticaria-angioedema indotta dai FANS (NSAIDs-induced urticaria/angioedema (NIUA)

Questo quadro clinico si verifica in soggetti peraltro sani, senza orticaria cronica. I sintomi sono indotti dall'assunzione di almeno due FANS con struttura chimica diversa. La prima manifestazione clinica di orticaria che si presenta in seguito all'assunzione di FANS, può essere un trigger iniziale, in grado di stimolare la successiva insorgenza di una patologia cronica ¹³.

Ipersensibilità ai FANS immunologica (non cross-reattiva)

In questi casi, le reazioni sono mediate da uno specifico meccanismo immunologico (IgE-mediato o mediato da linfociti T). I pazienti affetti da ipersensibilità immunologica a FANS presentano reazioni a farmaci molto simili strutturalmente o a singole molecole e vengono definiti "selective reactors". Questi pazienti tollerano FANS con struttura chimica differente tra loro ⁴⁻¹⁵. Le reazioni ai FANS immunologicamente mediate comprendono: l'orticaria-angioedema o anafilassi indotte da un singolo FANS e le reazioni di ipersensibilità ritardate indotte da un singolo FANS (Tab. I) ¹¹.

Orticaria-angioedema o anafilassi indotte da un singolo FANS (Single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis [SNIUAA])

Sono reazioni immediate di orticaria-angioedema o anafilassi che compaiono spesso entro un'ora dall'assunzione di un singolo FANS o di più FANS non correlati chimicamente. I soggetti di solito non hanno una storia di asma o orticaria cronica spontanea. I FANS con caratteristiche strutturali diverse sono tollerati.

Reazioni di ipersensibilità ritardate indotte da un singolo FANS (Single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions [SNIRD].

Sono di solito reazioni ritardate (>24 ore) cutanee, che possono essere lievi come esantema maculo-papulare, eritema fisso, dermatite da contatto e più raramente gravi (cutanee: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS, Stevens-Johnsons Syndrome – SJS, Toxic Epidermal Necrolysis – TEN, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis – AGEP, o a carico di altri organi: polmonite, nefrite).

Le reazioni ai FANS in età pediatrica

Nel bambino, le reazioni di ipersensibilità ai FANS

sono quasi sempre il risultato di un meccanismo non immunologico. Il bambino più spesso reagisce a più di un FANS (60-86% dei casi), piuttosto che ad un singolo FANS (14-39% dei casi) 4 10 16.

Le reazioni immediate ai FANS avvengono più frequentemente verso l'acido acetilsalicilico (37-70% dei casi), seguito dall'ibuprofene (37-53% dei casi) e dal metamizolo (8-48% dei casi) 4 10 16. Il 10-45% dei bambini con ipersensibilità ai FANS reagisce al paracetamolo 4 10 17 18 19. D'altra parte, la maggior parte dei soggetti con reazioni al paracetamolo reagisce ad altri FANS, in particolare ad aspirina o ibuprofene 4 10 17 18. Uno studio su 43 bambini con reazioni di ipersensibilità ai FANS ha mostrato che possono essere coinvolti anche: diclofenac (8 casi), nimesulide (3 casi), piroxicam (2 casi), ketoprofene e naproxene (1 caso) 16. Gli adulti con reazioni di ipersensibilità all'aspirina sono più a rischio di sviluppare reazioni ad altri FANS rispetto a quelli che hanno reazioni verso altre molecole 20.

Le reazioni immediate da ipersensibilità ai FANS nei bambini colpiscono più frequentemente solo la cute (orticaria, angioedema, rash). Questo ha luogo in circa il 70% dei casi 10 16 21 22.

In particolare, l'angioedema al volto è il sintomo maggiormente riportato nelle reazioni di ipersensibilità a FANS in età pediatrica ^{4 16 17 23}. Le reazioni anafilattiche si presentano nel 3-10% delle reazioni ai FANS ^{10 21 24}. I sintomi respiratori, asma/rinite sono presenti nel 20-30% dei bambini che hanno reazioni ai FANS e sono di solito accompagnati da sintomi cutanei ^{10 16 21 22}. La malattia respiratoria esacerbata da FANS isolata è di raro riscontro in età pediatrica, se non in qualche adolescente, perché l'aspirina, che ne è la causa principale ⁴, non è utilizzata nella pratica corrente nel bambino. Uno

studio recente riporta come anche l'assunzione dell'ibuprofene, in bambini affetti da asma, possa provocare un'esacerbazione della malattia nel 2% dei casi ²⁵. Non è conosciuta la prevalenza delle reazioni di ipersensibilità ritardate ai FANS.

Work-up diagnostico

In caso di sospetta reazione avversa a multipli FANS la diagnosi si basa sull'anamnesi e sul test di provocazione. I test "in vitro", quali la determinazione di IgE specifiche, il test di liberazione dell'istamina e dei leucotrieni e il test di attivazione dei basofili 26 non sono utili nelle forme con meccanismo non immunologico a multipli FANS e non offrono ad oggi, un valido supporto diagnostico nelle forme di ipersensibilità immunologica, ma possono essere utili per escludere una SNIUA. Gli skin prick test (SPT) e l'intradermoreazione (ID) non sono standardizzati, possiedono una sensibilità variabile tra i diversi farmaci ²⁷ e la loro attendibilità non è generalmente documentata ²⁸. Unica eccezione sono i pirazolonici. I test cutanei o le IgE ai pirazolonici sono positive fino al 40% dei pazienti adulti con reazioni immediate, tuttavia con l'intradermoreazione vi sono rischi di reazioni immediate ²⁴ ²⁹ ³⁰. Come per i beta- lattamici, anche in questo caso, se i test cutanei vengono eseguiti a distanza dalla reazione, il valore predittivo negativo diminuisce, con aumento dei falsi negativi 30. Il test di attivazione per basofili può dare qualche informazione per il metamizolo ²⁴. Per gli altri FANS l'attendibilità dei test cutanei non è documentata ²⁸, mentre le IgE specifiche non sono utili per la diagnosi. La mancanza di validazione per i test cutanei a lettura ritardata (patch test) rende tali indagini non fruibili routinariamente.

Tab. II. Effetto inibitorio sulle isoforme dell'enzima cicloossigenasi (COX) dei FANS più spesso utilizzati.

Grado inibizione delle COX	Gruppo chimico		
Inibitori di COX1 e COX2	Ac. acetico (indometacina, ketorolac, sulindac, tolmetina, diclofenac, Ac. fenamico (Ac. mefenamico, ac. meclofenamico, ac. flufenamico, ac. tolfenamico) Ac. propionico§ (ibuprofen, , fenoprofen, flurbiprofen, naprossene, ketoprofene) Ac. salicilico (aspirina, sulfasalazina, imidazolo 20H benzoato, diflusina,) Oxicam (piroxicam, cinnoxicam, tenoxicam) Pirazolonici (fenilbutazone, aminofenazone, ossifenilbutazone, feprazone, metamizolo, noramidopirine, pirasanone, bumadizone)		
Deboli inibitori di COX1 e COX2	Paracetamolo		
Inibitori relativi di COX2	Sulfonilamide (Nimesulide) Oxicam (meloxicam)		
Inibitori selettivi di COX2	Coxib (celecoxib, etoricoxib,)		

Anamnesi ed esame obiettivo

Per identificare i soggetti con reazioni a multipli FANS, l'anamnesi deve riquardare la descrizione dell'evento avverso: tipo e durata della reazione, tempo intercorso tra assunzione e reazione, risposta al trattamento, sequendo le indicazioni dell'European Network for Drug Allergy (ENDA) 11. Deve inoltre essere ricercata la ricorrenza di reazioni a due o più FANS differenti. Va sempre indagata la presenza di malattie sottostanti: asma, rinosinusite, polipi nasali, orticaria cronica. L'obiettività deve essere accuratamente registrata. Il rischio di reazioni a multipli FANS è maggiore in presenza di orticaria spontanea 31, di rinite 4, di asma 432, specie se con sensibilizzazione nei confronti degli acari della polvere 33 e degli inalanti 4. L'anamnesi da sola non è sufficiente per chiarire se un soggetto è ipersensibile ai FANS e se avrà reazioni in occasione di nuove somministrazioni. Il 30-50% dei bambini che riferiscono reazioni avverse a FANS risponde negativamente al test di provocazione ^{2 4 10 15 20 35}. Una larga percentuale dei bambini, fino al 70%, che manifesta sintomi cutanei (orticaria/esantema) dopo assunzione di FANS, in corso di eventi febbrili, non reagisce al challenge con il FANS in causa ⁴. Questo suggerisce che analogamente a quanto avviene nei bambini con

sospette reazioni nei confronti dei β -lattamici, i sintomi potrebbero essere dovuti non al farmaco in sé, ma all'interazione tra il farmaco e l'agente infettivo responsabile dell'episodio febbrile $^{10\,34}$.

Test di provocazione orale

Il test di provocazione orale (TPO) è considerato il gold standard per la diagnosi di ipersensibilità ai FANS. Il valore predittivo negativo del test sembra essere eccellente, pari al 97,8% 36. Inoltre il TPO permette, in casi selezionati, di individuare un farmaco alternativo che il paziente possa assumere in caso di necessità. I dati disponibili indicano che la tolleranza accertata nell'ambito del TPO è di lunga durata ³⁷⁻³⁹. Il TPO va eseguito sotto sorveglianza medica, generalmente in ambiente ospedaliero e può essere condotto nel bambino in aperto, riservando il doppio cieco ai casi con esito dubbio. La via di somministrazione preferibile è quella orale, sia perché solitamente gravata da minori effetti collaterali, sia perché di solito ripropone la via ordinaria di somministrazione terapeutica. Secondo le indicazioni dell'ENDA un TPO a farmaci, FANS compresi, non va eseguito in pazienti con

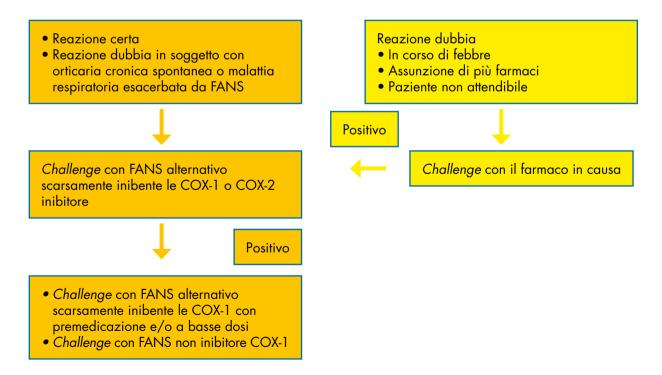


Fig. 1. Flow chart del work-up allergologico di un paziente con sospetta reazione di ipersensibilità ai FANS.

pregresse reazioni potenzialmente fatali: sindromi vasculitiche, eruzioni bollose generalizzate SJS/TEN, AGEP o DRESS, manifestazioni d'organo specifiche (es. citopenia, epatite, nefrite, polmonite), anafilassi grave, malattie autoimmuni farmaco-indotte (LES, pemfigoide volgare, pemfigoide bolloso, ecc.) ¹². La scelta del farmaco da testare deve basarsi sulla storia clinica del paziente e sulla severità delle reazioni riportate.

A tutt'oggi non esistono protocolli standardizzati per l'esecuzione del TPO ai FANS, ma nel corso degli anni ne sono stati proposti diversi. Come principio generale, il *challenge* dovrebbe essere eseguito non prima di 4 settimane dopo una reazione avversa. Si garantiscono così l'eliminazione del farmaco dall'organismo (l'ENDA suggerisce di attendere un periodo pari a 5 volte l'emivita del farmaco), la completa risoluzione della reazione in esame e il superamento del periodo refrattario. Il paziente deve essere in wash out da ogni farmaco che possa influenzare l'andamento del test; in particolare, gli antistaminici devono essere sospesi almeno una settimana prima del *challenge*.

Il TPO dovrebbe essere svolto in singolo cieco, ma nella pratica clinica si utilizza spesso un test in aperto per questioni di tempo e praticità. Basandosi sui dati della letteratura, il metodo più comunemente usato consiste nella somministrazione orale di dosi incrementali del farmaco sospetto, a intervalli che a seconda dei centri di riferimento variano tra i 30 minuti e i 90 minuti tra una dose e la successiva, fino al raggiungimento della dose terapeutica.

Nel bambino le dosi cumulative non sono standardizzate; nella prima infanzia può essere ragionevole utilizzare una dose standard di 10 mg/kg per ASA e ibuprofene e 15 mg/kg per paracetamolo.

Recentemente ⁴ è stato proposto uno schema di somministrazione nel quale il paracetamolo è somministrato in un'unica dose, il dipirone e l'ibuprofene in 3 dosi (¼, ¼ e ½ della dose cumulativa) e l'aspirina in 5 dosi, divise in due giorni successivi. Tuttavia, a seconda della severità della reazione riportata dal paziente o dai suoi genitori, la dose iniziale e quelle successive possono essere inferiori, così da raggiungere la dose terapeutica in più *step*.

In caso di comparsa di sintomi cutanei o respiratori o di alterazioni dei parametri vitali (anomalie del ritmo cardiaco, ipotensione, decremento del picco di flusso respiratorio) il test deve essere sospeso e il paziente deve essere immediatamente trattato. I sintomi devono essere inequivocabili per poter definire un test positivo; nei casi dubbi il paziente dovrebbe essere nuovamente sottoposto al test per confermare che la reazione sia realmente dovuta al farmaco in esame. Il secondo *challenge* dovrebbe essere eseguito almeno una settimana dopo il primo, al fine di lasciar trascorrere il periodo refrattario che generalmente segue le reazioni di ipersensibilità. Se le condizioni del paziente appaiono immutate, viene raggiunta la dose terapeutica. L'osservazione deve essere proseguita per almeno 2-6 ore dopo l'ultima somministrazione, a seconda del protocollo considerato, in quanto in letteratura vengono riportate reazioni anche dopo 6 ore. In particolare, se l'anamnesi è positiva per angioedema è necessario un periodo di osservazione di almeno 6 ore 40; in caso di reazioni asmatiche è necessaria anche l'esecuzione dei test di funzionalità respiratoria.

Quando e con quale farmaco procedere al test di provocazione (Fig. 1)

Se il bambino ha una storia certa di reazione avversa dopo assunzione di due o più FANS non appartenenti allo stesso gruppo chimico, la diagnosi è fortemente suggestiva di ipersensibilità farmacologica. Occorre considerare se i sintomi sono stati chiaramente descritti da un medico o dai familiari e sono legati all'assunzione di un unico farmaco entro 6 ore 40, dalla comparsa della reazione. In questi casi, il challenge con il farmaco è spesso positivo 41-43, anche con reazioni gravi. È quindi opportuno testare un farmaco strutturalmente diverso e dotato di scarsa attività COX-1-inibitrice o con preferenziale attività inibitrice dei COX-2 (es. come analgesico e antipiretico: paracetamolo, o negli adolescenti nimesulide e meloxicam; come antiinfiammatori dopo i 12 anni COX-2 inibitori selettivi o coxib 40) così da individuare molecole che possano essere usate con sicurezza in caso di necessità 44. L'uso di inibitore selettivo anti-COX-2 risulta essere un'alternativa sicura nella maggioranza dei pazienti con ipersensibilità multipla ai FANS. Tuttavia recentemente, Dona et al. 9 hanno descritto una alta percentuale di ipersensibilità agli anti-COX-2 inibitori (25%) nei pazienti che presentavano ipersensibilità multipla a FANS e paracetamolo rispetto a coloro che invece tolleravano il paracetamolo (6%).

Il rischio di ipersensibilità ai FANS aumenta in maniera significativa in presenza di orticaria cronica spontanea o di malattia respiratoria esacerbata da FANS. In tal caso il *challenge* con il farmaco in causa va evitato ⁴⁵ e va condotto con un farmaco alternativo con scarsa attività COX-1-inibitrice.

Quando il rapporto tra l'assunzione del farmaco e la

reazione è dubbio e la reazione non sia stata grave o con sintomi sistemici è indicato un test di provocazione con il medesimo farmaco. In caso di risposta positiva può essere poi eseguito un test di provocazione con un farmaco inibitore della COX-1, che sia strutturalmente diverso ⁴. Se il test è positivo, il bambino ha una forma di ipersensibilità farmacologica a multipli FANS e dovrà essere testata la tolleranza a farmaci con scarsa attività di inibizione sulla COX-1 ⁴⁶.

Come procedere nei pazienti che reagiscono ai farmaci con scarsa attività di inibizione sulla COX-1

Un recente studio ⁴⁶ suggerisce di ripetere il *challenge* premedicando il paziente con un antistaminico di seconda generazione (es. cetirizina) per prevenire lievi reazioni di ipersensibilità. In caso di TPO negativo si può suggerire al paziente di limitare, per quanto possibile, l'uso dei FANS e, in caso di necessità di utilizzare il farmaco assumendo prima un antistaminico. In alcuni casi, somministrando basse dosi di FANS, c'è la possibilità di non avere reazioni mantenendo l'efficacia terapeutica. Si può infine ricorrere a farmaci alternativi senza attività COX-1-inibitrice, come il tramadolo, analgesico ad azione sul SNC, *off-label* sotto i 12 anni.

Conclusioni

Le reazioni di ipersensibilità a FANS costituiscono un capitolo importante nella allergia a farmaci nel bambino. La presenza di diversi fenotipi clinici correlati a tale ipersensibilità richiede da parte del medico oltre alla conoscenza delle specifiche metodiche diagnostiche, anche quella della struttura chimica dei FANS implicati. La accurata anamnesi allergologica rappresenta quindi una necessità imprescindibile non solo per il corretto inquadramento diagnostico, ma anche per valutare i soggetti a rischio, ed in particolare di coloro che soffrono di patologie respiratorie o cutanee sottostanti che possono essere aggravate dall'uso dei FANS.

Bibliografia

- Malskat WS, MJ, Munoz C, Requena G, et al. Tolerance to alternative cyclooxygenase-2 inihibitors in nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitive patients. Clin Transl Allergy 2013;3;20.
- Zambonino MA, Torres MJ, Munoz C, et al. Drug provocation test in the diagnosis of hypersensitivity reaction to non-steroidal anti-infiammatory drugs in children. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:151-9.

- ³ AAAAI/ACAAI. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:259-73.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to non steroidal anti-infiammatory drugsclassification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011;66:818-29.
- Khan DA, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2S):s126-37.
- Caimmi S, F. Franceschini, C. Caffarelli, et al. Le reazioni di ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei. RIAP 2012;26(04):4-12.
- Asero R, Bavbek S, Blanca M, et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. Int Arch Allergy Immunol 2013;160:126-33.
- Debley JS, Carter ER, Gibson RL, et al. The prevalence of Ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. J Pediatr 2005;147:233-8.
- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Non steroidal antiiflammatory drug hypersensitivity in preschool children. Allergy Asthma Clin Immunol 2007;3:114-22.
- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to NSAIDs among young, asian atopic children. Pediatrics 2005;116:e675-80.
- Sànchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F, et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-infiammatory drugs in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:376-80.
- Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol 2011;127:218-22.
- Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillin in children. Allergy 2009;64:229-33.
- Dona I, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. Clin Exp Allergy 2010:41:86-95.
- Hassani A, Ponvert C, Karila C, et al. Hypersensitivity to ciclooxigenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. Eur J Dermatol 2008;18:561-5.
- Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, et al. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. Clin Exp Allergy 2011;41:96-103.
- Ispano M, Fontana A, Scibilia J, et al. Oral Challenge with alternative nonsteroidal anti-inlammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol in patients intolerant to

- these agents. Drugs 1993;46:253-6.
- Blanca-Lopez N, Doña I, Torres MJ, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of NSAID hypersensitivity reactions induced by cross-intolerance. Clin Exp Allergy 2013;43:85-91.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovis I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase 1 rather than cyclo-oxigenase 2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7563-8.
- ²⁰ Capriles-Beherens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. J Invest Allergol Clin Immunol 2000;10:277-9.
- Matsumoto T, Hisano T, Hamaguchi M, et al. Systemic anaphylaxis after eating storage mite-contamined food. Int Arch Allergy Immunol 1996;109:197-200.
- Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. Allergy 1980;35:149-54.
- ²³ Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, et al. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? Validation from a large database. Int Arch Allergy Immunol 2012;159:306-12.
- Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show a Th1 profile and levels of perforin, granzyme B and Fas-L related to disease severity. J Allergy Clin Immunol 2002;109:155-61.
- Blanca M, Dona I, Torres MJ, et al. Nonsteriodal antiinflammatory drugs (NSAIDs) intolerance versus allergy patterns of response and drug involved. J Allergy Clin Immunol 2009;123:S239.
- Song W-J, Chang Y-S. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. Asia Pac Allergy 2013;3:266-80.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57:45-51.
- De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity sindrome. Clinical findings and in vitro diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:355-69.
- Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mestalerz L, et al. EAACI/GAL2LEN guideline: asprin provocation test for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy 2007;62:1111-8.
- Defrance C, Bousquet P, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal ant-infiammatory drugs. Allergy 2011;66:1410-4.
- Quaratino D, Romano A, Papa G, et al. Long-term tolerability of nimesulide and acet-aminophen in nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:47-50.

- 32 Celik G, Erkekol FO, Bavbek S, et al. Long-term use and tolerability of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with analgesic intolerance. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:33-7.
- Pagani M, Bonadonna P, Dama A, et al. Long-term tolerability of etoricoxib in different types of NSAIDintolerant subjects. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010;42:216-20.
- Botey J, Navarro C, Aulesa C, et al. Acetyl salicylic acid-induced urticaria and/or angioedema in atopic children. Allergol Immunopathol 1988;16:43-7.
- Botey J, Ibero M, Malet A, et al. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in nonatopic children. Ann Allergy 1984;53:265-7.
- Boussetta K, Ponvert C, Karila C, et al. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. Allergy 2005;60:1174-7.
- Pastorello EA, Zara C, Riario-Sforza GG, et al. Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 1998;53:880-4.
- Asero R. Cetirizine premedication prevents acute urticaria induced by weak COX-1 inhibitors in multiple NSAID reactors. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010;42:174-7.
- ³⁹ Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. Singapore Med J 2004;45:574-7.
- ⁴⁰ Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:11693-7.
- Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ 2004;328:434.
- Schubert B, Grosse Perdekamp MT, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? Eur J Dermatol 2005;15:164-7.
- Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a pediatric hospital. Br J Clin Pharmacol 2005;59:718-23.
- 44 Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. Clin Exp Allergy 2009;39:1217-24.
- Asero R. Use of ketoprofen oral challenges to detect cross-reactors among patients with a history of aspirin-induced urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:187-9.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2013;68:1219-23.

Ho letto un recente articolo di Elke Rodriguez et al. 1, comparso sul Journal of Investigative Dermatology, relativo alle possibili influenze epigenetiche nella manifestazione della dermatite atopica. Gli Autori osservano in questo studio pilota la presenza di significative differenze nella metilazione del DNA fra campioni cutanei e cellule del sangue, suggerendo che questa condizione potrebbe essere determinata da influenze ambientali esterne, specie sulla immunità innata.

Si sta per aprire un nuovo capitolo. Per questo mi è sembrato interessante ripercorre in una breve sintesi storica i principali momenti che hanno caratterizzato le conoscenze di questa malattia.

Pochi anni dopo il 1966, anno della scoperta delle lgE, Johansson pubblica nel 1970 ² un lavoro dove, descrivendo le patologie con IgE elevate, indica fra queste la dermatite atopica, suddividendola in due sottogruppi: eczema atopicum, più frequente con IgE elevate, ed eczema non-atopicum con IgE normali.

Questa prima osservazione in cui si evidenziava un possibile legame con il sistema immunitario e con le malattie allergiche ha dato impulso a numerosi studi volti a ricercare il meccanismo patogenetico.

Questi dati hanno modificato il teorico ambito di competenza: la dermatite atopica, patologia patrimonio esclusivo dei dermatologi, diventa un terreno dove immunologi, allergologi e pediatri entrano rivendicando un ruolo rilevante.

Fra gli studi immunologici può essere paradigmatico il lavoro che Rebecca Buckley pubblica su JACI nel 1975 ³; è un lavoro in cui rileva una alterazione della immunità cellulo-mediata nei linfociti di sangue periferico di pazienti con eczema atopico osservando una relazione inversa con il livello delle IgE totali. Siamo ancora agli studi iniziali dove i linfociti venivano differenziati sostanzialmente in due sottogruppi mediante la formazione di rosette E.

Questi studi tuttavia si riflettono fortemente sul piano clinico: nel 1978 su Lancet 4 viene pubblicato un trial in doppio cieco effettuato da John Soothill e David Atherton all'Institute of Child Health di Londra. In questo studio si evidenziano i vantaggi di una esclusione dietetica in bambini con dermatite atopica moderatagrave; dati poi confermati da altre osservazioni successive. Questi studi determinano profondo cambiamento nella pratica clinica: la dieta di eliminazione ha un forte impatto sulle strategie terapeutiche dei pediatri, impatto che proseguirà per molti anni, purtroppo, talvolta, in modo indiscriminato.

Il versante immunologico nel frattempo si complica incredibilmente: con l'avvento degli anticorpi monoclonali si possono differenziare diversi sottotipi di linfociti; questo permette di ottenere risultati molto più precisi e sposta dal sangue alla cute l'organo target da studiare.

Nella cute vengono riconosciute le cellule capaci di riconoscere antigeni e di evocare una risposta sistemica immunologica.

Nel 2000 su JACI 5 Donald Leung sintetizza in un articolo famoso quali sono le alterazioni immunologiche che sono state trovate nella cute di soggetti con dermatite atopica, sia nella fasi di infiammazione acuta, dove prevale un fenotipo cellulare e citochinico di tipo Th2, che cronica con prevalenza invece del fenotipo Th 1.

Ogni nuovo progresso della scienza di base si riflette sulle conoscenze: con le nuove tecnologie di analisi del genoma e dei geni la barriera cutanea diventa protagonista. Nel 2002 Coxson 6 ipotizza che un gene o un cluster di geni codificanti per le proteine interessate alla formazione degli strati più esterni della cute possano avere un ruolo primario nella patogenesi della dermatite atopica compresa la sensibilizzazione allergica.

Tuttavia solo nel 2006 Colin Palmer e Alan Irvine pubblicano su Nature Genetics 7 i dati relativi ad una coorte irlandese con dermatite atopica; alterazioni del gene codificante la filaggrina, una proteina determinante per l'integrità della barriera cutanea che aggrega i filamenti di cheratina, possono costituire un fattore favorente la comparsa della dermatite; inoltre queste varianti (R510X and 2282del4) all'interno dei soggetti con dermatite atopica, sono associate alla comparsa di asma allergico.

Era un profondo cambiamento. L'alterazione dell'integrità di barriera riporta l'attenzione sulla cute costituendo una possibile causa per avviare il meccanismo allergico: l'allergene penetrando attraverso la barriera cutanea sensibilizza il soggetto.

Tutto sembra risolto, la alterazione della filaggrina o di altre proteine di barriera sono il primum movens di tutto: l'allergia non è direttamente implicata. I dermatologi si riappropriano della malattia.

In realtà la situazione è più complessa sia sotto il pro-

filo clinico che patogenetico. Il legame con alterazioni immunologiche/allergiche è presente, ma non è chiaro quanto intervenga. Si è dimostrato in volontari, che le citochine pro allergiche (IL-4, IL-13) influenzano la sintesi della filaggrina e di altre proteine di barriera (quindi la condizione allergica come fattore che modula la integrità di barriera) ⁸; si è visto in laboratorio che nei topi la dermatite atopica si può manifestare solo se il sistema immunitario è funzionante; quando è assente anche in presenza di alterazioni totali della filaggrina la dermatite atopica non compare ⁹. Altri linfociti (Th17, Th22), altre citochine, tra cui la linfopoietina timica stromale, svolgono un ruolo di rilievo nel promuovere o controllare l'infiammazione cutanea.

La dermatite atopica continua a essere una malattia affascinante dove quasi ogni anno (negli ultimi 5 anni sono schedulati su PubMed più di 1000 articoli all'anno) nuovi risultati inducono a ripensare le strategie terapeutiche.

Come clinico mi sento di condividere il concetto espresso di recente da Thomas Bieber ¹⁰: visto che la presenza in età pediatrica di alte livelli di IgE totali ma soprattutto di IgE specifiche con una sensibilizzazione a cibi attorno a 80% e a inalanti a 40 % ¹¹, sembra più prudente suddividere la dermatite atopica in due forme: IgE associate e non-IgE associate, lasciando al clinico il compito di definire, caso per caso, il peso clinico di questa associazione.

La dermatite atopica è quindi una complessa malattia dove l'interazione fra i geni, e fra geni ed ambiente, creano un complesso mosaico in cui inserire il singolo paziente.

L'ambiente, dove ambiente è il tipo di microbiota cutaneo e intestinale, dove ambiente sono le modalità di alimentazione, di irraggiamento solare, di infezioni batteriche e virali.

L'ambiente è costituito anche dal tipo di relazioni, anche affettive che circondano il bambino, e sta per diventare, attraverso gli studi epigenetici, il nuovo campo di ricerca.

Giampaolo Ricci UOC Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna giampaolo.ricci@unibo.it

Bibliografia

- Rodríguez E, Baurecht H, Wahn AF, et al. An integrated epigenetic and transcriptomic analysis reveals distinct tissue-specific patterns of DNA methylation associated with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2014 Feb 13. doi: 10.1038/jid.2014.87. [Epub ahead of print].
- Johansson SG, Bennich H, Berg T, et al. Some factors influencing the serum IgE levels in atopic diseases. Clin Exp Immunol 1970;6:43-7.
- ³ Mc Geady SJ, Buckley R. Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 1975;56:393-406.
- Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, et al. A doubleblind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. Lancet 1978;25:401-3.
- Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. J Allergy Clin Immunol 2000;105:860-76.
- ⁶ Cookson WO, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:383-7.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006;38:441-6.
- ⁸ Leisten S, Oyoshi MK, Galand C, et al. Development of skin lesions in filaggrin-deficient mice is dependent on adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1247-50.
- Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of filaggrinlike proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1094-102.
- Bieber T. Many ways lead to Rome: a glance at the multiple immunological pathways underlying atopic dermatitis. Allergy 2013;68:957-8.
- Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? Pediatr Allergy Immunol 2004;15:86-8.

Dermatite atopica ad esordio in età evolutiva e intervento psicoterapeutico complesso

Ricognizione preliminare sui presupposti teorici di un metamodello nell'ottica sistemico-relazionale

Maurizio Barone, Elena Galli*



PREMESSA

La natura multifattoriale dell'eczema sollecita la predisposizione di una rete terapeutica, nella quale un posto significativo è occupato dalla valutazione e dallo sviluppo evolutivo delle risposte emozionali e cognitive individuali e familiari. L'attuale panorama di proposte in ambito psicologico si presenta variegato e complesso. L'affermarsi di diversi approcci e di un eclettismo maturo, fa si che questo panorama – proprio in virtù della sua ricchezza – possa apparire a volte nebuloso e di difficile valutazione. Nel numero precedente abbiamo pubblicato un articolo sulla consultazione psicologica in allergologia pediatrica. Con l'intento di fornire ulteriori informazioni chiarificatrici sui contributi dell'approccio psicologico, per un'efficace gestione clinica della Dermatite Atopica (DA), proseguiamo nella rassegna con un articolo dal titolo "DERMATITE ATOPICA E INTERVENTO PSICOTERAPEUTICO COM-PLESSO IN ETÀ EVOLUTIVA - Ricognizione preliminare sui presupposti teorici di un possibile modello nell'ottica sistemico-relazionale". Entrambe le proposte si configurano come metamodelli, quindi come costruzioni cliniche che integrano in modo funzionale contributi di diversi paradigmi psicologici, dando vita ognuna ad uno schema flessibile ed efficace di intervento. Entrambe inoltre sono concepite come parti integranti l'approccio biologico, all'interno di una concezione olistica di presa in carico, del paziente con DA e della sua famiglia. Ciò che differenzia tra loro i due metamodelli è il focus, che il primo pone sugli strumenti dell'educazione psicoterapeutica e il secondo sulle dinamiche e sulle strutture familiari. La denominazione "ricognizione preliminare" definisce questo secondo contributo come premessa teorica allo sviluppo di una ricerca caso-controllo sull'efficacia del modello, che contiamo di seguire nel suo sviluppo per poterne dare conto ai nostri lettori.

Parole chiave: eczema atopico, multifattorialità, psicoterapia, paradigma Sistemico-Relazionale, metamodello

Abstract

La natura multifattoriale dell'eczema atopico sollecita una presa in carico clinica a più livelli, tra i quali l'intervento psicologico occupa un posto di rilievo. In questa prospettiva l'approccio Sistemico-Relazionale possiede i requisiti necessari per gestire la complessità caratteristica di casi di dermatite atopica (DA) in età evolutiva. L'articolo, sviluppata una riflessione generale sul modello Sistemico-relazionale, illustra le caratteristiche generali di un metamodello originale, specificamente concepito per attuare una corretta gestione psicoterapeutica della DA ad esordio in età evolutiva.

Psichiatra, Psicoterapeuta, Didatta I.P.R. (Istituto di Psicoterapia Relazionale), Roma; * UOS Immunoallergologia dell'Età Evolutiva, Ospedale S.Pietro Fatebenefratelli, Roma-Centro Ricerche

dott.maurizio.barone@tiscali.it

Introduzione

Un articolo a cura della Commissione Orticaria e Dermatite Atopica della SIAP 1 ci fornisce una definizione di dermatite atopica o meglio di eczema, che costituisce una necessaria, ineludibile premessa alla riflessione su un possibile modello d'intervento psicoterapeutico: "L'eczema è un disordine poligenico complesso, caratterizzato da infiammazione cronica della cute, risultato di complesse interazioni tra suscettibilità genetica, alterazione della barriera cutanea, disregolazione dei sistemi immune e neuroendocrino ed ambiente. La corretta gestione terapeutica di questa patologia multifattoriale richiede una multiforme strategia di trattamento nell'ambito di limitate opzioni terapeutiche." La natura multifattoriale dell'eczema atopico sollecita un approccio a più livelli: quello della prescrizione di presidi farmacologici e della loro corretta assunzione o applicazione; quello del passaggio efficace di informazioni relative alla natura e all'evoluzione del disordine; quello dell'approccio psicoterapeutico integrante diversi presupposti teorici (metamodello), finalizzato a mobilitare potenziali risorse relazionali, cognitive ed emotivo-affettive, del sistema familiare. Questo lavoro illustra il primo passaggio, in termini progettuali, della collaborazione stabilita tra l'IPR (Istituto di Psicoterapia Relazionale di Roma) e l'Unità Operativa (U.O.) di Immunoallergologia dell'Età Evolutiva dell'Ospedale San Pietro Fatebenefratelli di Roma, per la messa a punto di un metamodello d'intervento psicoterapeutico condiviso.

La tappa successiva prevede l'avvio di un protocollo di sperimentazione del metamodello, definito in ogni dettaglio, con l'obiettivo di individuarne punti di forza e criticità, in vista della sua definitiva messa a punto ed integrazione, nel protocollo di presa in carico di situazioni pediatriche di eczema atopico.

La Psicologia e la rivoluzione del Novecento

Nel paragrafo precedente abbiamo visto come una singola parola – "ambiente" – funga da contenitore degli innumerevoli elementi, fisici e psicologici, influenti sulla manifestazione del disordine, che trascendono l'individuo. È sui secondi che si appunta la domanda fondante qualsiasi concezione psicoterapeutica: quali elementi ambientali influenzano il benessere psichico degli individui interagendo con il loro patrimonio genetico? Per ovvie ragioni il quesito assume ancor più rilievo se gli individui in questione appartengono alla fascia di età evolutiva.

Fino agli anni '50 questi elementi erano ricondotti agli esiti di dinamiche intrapsichiche, coerentemente con i postulati psicoanalitici che dominavano incontrastati la scena. A partire da quegli anni in avanti il pensiero psicoterapeutico ha compiuto un salto epistemologico equivalente a quello avvenuto nella fisica con il passaggio dalla fisica newtoniana a quella quantistica, riassunto nel prossimo paragrafo.

Spesso le scoperte derivano dalla trasgressione, voluta o casuale, di qualche norma o procedura codificata. Freud giudicava incurabili le psicosi per l'impossibilità di applicare ad esse il metodo psicoanalitico. Psichiatri e psicoanalisti, impegnati nello sforzo di sviluppare l'efficacia dei loro interventi extra-farmacologici, con i pazienti più gravi, iniziarono a introdurre drastiche modifiche alla prassi psicoanalitica, rischiando l'accusa di "eresia" da parte di un establishment monocratico. È evidente che l'evoluzione del pensiero psicologico e psicoterapeutico è un riflesso dell'evoluzione generale dei paradigmi scientifici, caratterizzata, nei primi del Novecento, dall'imporsi di due teorie: la Teoria della Complessità ² e la Teoria Generale dei Sistemi ³. Per l'approfondimento sulle suggestioni e sulle innovazioni frutto di quell'esaltante epopea, si rimanda alla letteratura di settore. Basti qui sottolineare che la rivoluzione vera e propria fu l'annettere valore rilevante alle relazioni interpersonali, in particolare familiari, rompendo il rigido confine etiopatogenetico intrapsichico e violando, con la convocazione dei familiari, la "sacralità" del setting rigidamente individuale 4. I disturbi del comportamento e del pensiero assumono infatti significati differenti, e inducono differenti interventi, se inseriti nella storia della famiglia e direttamente osservati nel dispiegarsi delle relazioni familiari. Nel successivo sviluppo, la visione sistemica si è caratterizzata per l'integrazione di diversi paradigmi, ognuno relativo ad aspetti parziali effettivamente in gioco, all'interno di metamodelli strategici dotati di flessibilità e versatilità. Restituendo, attraverso questa prospettiva, il valore che merita al tema della complessità, nell'approccio alla sofferenza psichica.

Il paradigma sistemico-relazionale

A partire dalle prime pionieristiche esperienze, la psicologia sistemico-relazionale, grazie al salto paradigmatico, è andata quindi progressivamente evolvendo verso modelli sempre più complessi e raffinati, che hanno ampliato l'efficacia e la versatilità degli

interventi psicoterapeutici. La tradizione scientifica dei moderni terapeuti sistemico-relazionali, coniuga ipotesi intrapersonali, sull'organizzazione della psiche, e ipotesi interpersonali, sistemiche, sull'interdipendenza dei comportamenti. In questa prospettiva la valutazione del clinico non si fonda sulla sola osservazione dei comportamenti sintomatici, ma deve tenere conto dell'interazione del soggetto con famiglia e ambiente, delle strutture di personalità riscontrate, delle organizzazioni difensive ⁵.

Con riferimento alle tesi dell'Infant Research ⁶ e della Teoria dell'Attaccamento ⁷, possiamo dire in sintesi che:

- I Modelli Operativi Interni (MOI) sono schemi appresi nel corso della nostra crescita. Essi prendono forma nelle (e danno forma alle) interazioni con le figure parentali o significative. Influenzano sia le aspettative che il comportamento e hanno un ruolo fondamentale nel regolare l'arousal, il tono dell'umore e la condizione affettiva;
- I MOI sono inconsci ed autoprotettivi, nel senso che garantiscono ad ogni bambino, in virtù delle sue caratteristiche e della specifica complessa organizzazione del contesto familiare o di riferimento, il miglior adattamento possibile (non assoluto);
- I MOI del bambino prendono forma all'incirca entro i tre anni e a partire da quell'epoca in poi, salvo modifiche radicali delle interazioni nel contesto di riferimento, assumono caratteristiche di crescente stabilità e automatismo inconscio;
- Dall'interazione tra MOI dei genitori (o dei cargiver) e successivamente, tra questi e caratteristiche peculiari del bambino, nascono le diverse tipologie familiari, che noi chiamiamo ambiente di crescita del bambino. In ogni tipologia elementi significativi dell'organizzazione psichica individuale, delle esperienze nelle famiglie d'origine e dell'organizzazione nucleare attuale, si intrecciano per dare vita a sistemi dotati di storia e di specificità.

Il cambio di prospettiva nella "diagnosi" e nell'intervento 8

Diagnosticare, in termini etimologici, significa conoscere; la diagnosi psicoterapeutica non può essere intesa come classificazione pura e semplice, ma diviene momento di assunzione di "responsabilità" da parte del clinico. Sviluppare e mantenere una visione ad ampio raggio delle diverse implicazioni che sostengono l'emergere o il perdurare di una patologia, è senza dubbio un

compito impegnativo. L'ostacolo prevalente risiede nelle limitazioni della struttura concettuale del clinico che, come ogni osservatore, guarda, ma vede solo quello che è già contemplato nel suo specifico paradigma. Inscrivere anche l'ambiente familiare nel processo diagnostico e terapeutico, significa riconoscere (e utilizzare) l'importanza di variabili non biologiche nel determinismo di patologie somatiche. A titolo d'esempio consideriamo il caso di un paziente con diabete insulinodipendente, che presenti nel tempo valori stabilmente elevati di glicemia, trattati con dosi crescenti di insulina, in assenza di un approfondimento degli elementi ambientali, relazionali e affettivi. Con lo stesso paziente, avvicinato in un'ottica che tenga conto dell'organizzazione intrapersonale e delle relazioni interpersonali, si potrebbero attivare risorse, superare resistenze, favorire condotte, contenitive dell'emergenza patologica, evitando invasivi incrementi della terapia sostitutiva.

Identiche considerazioni possono essere applicate a situazioni in cui, manifestandosi in un individuo in età pediatrica, l'eczema atopico irrompe in uno scenario familiare, divenendo parte attiva nel determinare le forme di sviluppo del ciclo vitale ⁹ di quel sistema.

Abbandonato il principio di *neutralità* ¹⁰ per acclarata inattuabilità, il clinico, adottando una prospettiva sistemico-relazionale, potrà muoversi strategicamente, operando scelte diverse – in termini di modalità di comunicazione e di concettualità – in funzione delle esigenze associate alle diverse fasi del processo terapeutico.

Questi aspetti, trattati qui per linee generali, verranno ripresi in un successivo paragrafo di approfondimento. Valga per ora a compendio dei concetti esposti di operatività clinica, la definizione di Telfner 11:

"Cade la distinzione tra conoscere e fare: conoscere è agire, e diagnosticare non è più momento primario e separato dalla cura quanto un costante processo di scelte terapeutiche all'interno di un rapporto fatto di retroazioni costanti".

Il campo d'azione

Consideriamo come punto di partenza di questa riflessione il fotogramma del momento in cui la manifestazione eczema atopico irrompe come nuovo contenuto stabile del sistema, regolata da un circuito ricorsivo di reciproco influenzamento tra organizzazione familiare e patrimonio genetico (Fig. 1). Del sintomo conosciamo i differenti possibili modelli di decorso e sappiamo che la sua gestione richiederà:

M. Barone, E. Galli www.riap.it 43

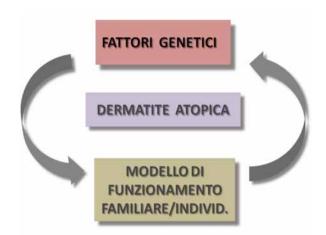


Fig. 1. Circuito ricorsivo tra organizzazione familiare e patrimonio genetico.

- a) l'adozione di comportamenti specifici per la corretta utilizzazione di misure terapeutiche e dei presidi farmacologici e parafarmacologici;
- b) un'organizzazione funzionale delle emozioni, mobilitate dalla natura traumatica, anche in termini psicologici, del sintomo.

Le modalità con cui la famiglia risponderà a questa duplice esigenza saranno funzione della sua organizzazione a più livelli e della possibilità di utilizzare risorse conosciute o latenti nel sistema.

Considerando a titolo esemplificativo un singolo aspetto, è possibile affermare che la possibilità di istruire efficacemente i genitori all'adozione di precise procedure terapeutiche non è funzione esclusiva delle informazioni fornite, ma principalmente della ricettività delle stesse, regolata dal livello di organizzazione funzionale/disfunzionale del sistema familiare, più in particolare del sottosistema dei caregiver.

Un altro aspetto rilevante del contesto in cui il terapeuta si troverà ad operare è costituito dall'assenza di una richiesta esplicita di psicoterapia, anche in quelle situazioni in cui vi sono evidenti, riconosciuti ed espressi elementi di disagio psichico, legati al primo dei seguenti fattori o ad entrambi:

- a) il trauma psicologico connesso all'evento malattia;
- b) la presenza di un'organizzazione disfunzionale del sistema precedente l'evento malattia.

Il metamodello nel dettaglio

Esigenze di spazio impongono di individuare una forma sintetica di esposizione delle diverse caratteri-

Tab. I.		
	Proprietà generali distintive del metamodello	
1	Pragmatico (definire e condividere gli obiettivi; svilup- pare risorse; promuovere il cambiamento; trasformare modelli disfunzionali)	
2	Flessibile/strategico	
3	Complesso (per i molteplici livelli di osservazione considerati) e sostenibile (perché basato primariamente sulle risorse disponibili e sulla richiesta emergenziale)	
4	Plurimodale (METAMODELLO integrante differenti apprecei)	

Tab. II.

	Esplorare per costruire una mappa complessa La "secret agenda" del terapeuta
1	L'attualità come punto di partenza della relazione tera- peutica: individuazione della "domanda"
2	In quale fase del ciclo vitale ci troviamo?
3	Quali sono le aree in equilibrio e quelle disfunzionali? (affettività; emozioni; trans- generazionale; genitorialità; socialità; benessere materiale)
4	Valutazione delle dinamiche di coppia e riflesso sulla genitorialità
5	Valutazione delle dinamiche con le famiglie d'origine e caratteristiche dello svincolo
6	Stile di attaccamento ; caratteristiche e modalità di gestione delle emozioni
7	Organizzazione individuale (include una valutazione delle risorse e dello stile relazionale nel setting)
8	Storie individuali nella prospettiva trigenerazionale

stiche del metamodello. Verrà utilizzata la formulazione grafica tabellare, che ben si presta a conciliare il criterio precedente con le necessità di un'illustrazione che non tralasci elementi significativi.

Esaminiamo dunque, attraverso tabelle riassuntive, il prototipo di un metamodello d'intervento, organizzato in funzione degli aspetti evidenziati, che risulti utile per organizzare e orientare il pensiero del terapeuta in funzione delle diverse tipologie di famiglie e, più in particolare, delle diverse organizzazioni disfunzionali che possono ritrovarsi alla base di decorsi particolarmente virulenti.

La Tabella I riassume le proprietà distintive del modello. La Tabella II illustra le aree oggetto di osservazione e interpretazione, per la costruzione dei diversi passaggi del processo terapeutico.

La Tabella III illustra nel dettaglio priorità e principi che conferiscono specificità strategica al modello.

La Tabella IV raccoglie in 7 punti le principali azioni strategiche del modello.

Tab. III.		
	Specificità del metamodello	
1	Alleanza (nuova versione dell'attaccamento)	
2	Contratto terapeutico e definizione condivisa degli obiettivi	
3	Priorità all'emergenza (non alle teorie sulla persona)	
4	Dare voce ad ognuna delle persone della famiglia e alle emozioni	
5	Focus sul cambiamento e sulle risorse (non sulle disfunzioni)	
6	Analisi complesse ma interventi sostenibili	
7	Rinnovati modelli diagnostici sistemici (dinamici e non nosografici)	
8	Individuare con ognuno nuovi "strumenti" per operare efficacemente	
9	Se necessaria, rinegoziazione in corso d'opera del contratto , degli obiettivi e dei livelli di complessità interessati, senza esercitare pressioni eccessive o squalifiche	
10	Lavorare sempre per l'integrazione • delle diverse funzioni cerebrali • dell'individualità con la socialità • della "separazione" con l'appartenenza	
11	Valutazioni iniziale, periodica e conclusiva dei risultati	

Tab. IV		
	Azioni strategiche del metamodello	
1	Esplorazione ed elaborazione dei sensi di colpa	
2	Promozione del "gioco di squadra" familiare (nella famiglia nucleare, nelle interazioni con le famiglie d'origine e nei diversi contesti sociali)	
3	Sviluppo delle risorse transattive per il superamento di ostacoli e il "problem solving"	
4	Ridefinizione funzionale dei ruoli assegnati dalla "mitologia" familiare	
5	Valorizzazione dell'ascolto di sentimenti ed emozioni	
6	Sostegno e promozione delle diverse competenze	
7	Valorizzazione dei successi e gestione funzionale dei fallimenti	

La Figura 2 illustra l'insieme dei diversi contributi epistemologici considerati che conferisce allo schema adottato la qualità fondamentale di *metamodello*. I differenti livelli d'intervento, che possono caratterizzare la scelta del terapeuta, sono riportati in forma grafica nella Figura 3. Tale scelta sarà orientata, oltre che dalla necessità clinica, dal criterio della "sostenibilità" dell'intervento da parte del sistema familiare coinvolto.

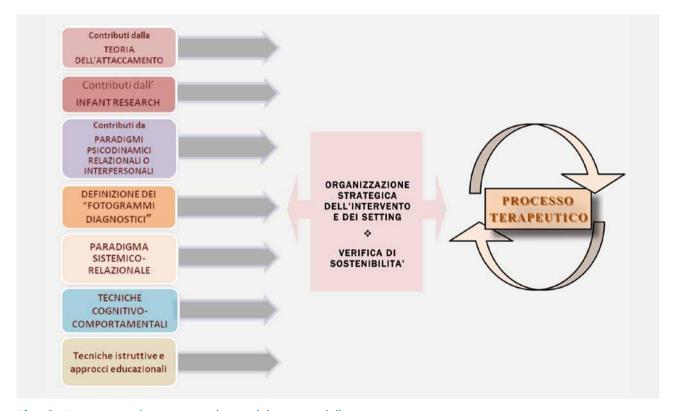


Fig. 2. Diversi contributi epistemologici del metamodello.

M. Barone, E. Galli www.riap.it 45

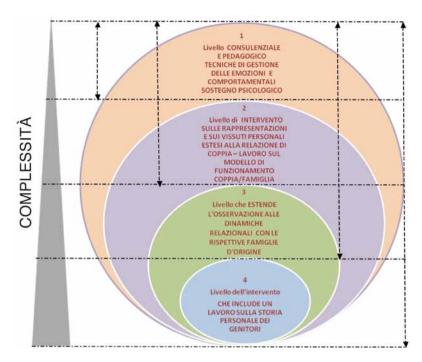


Fig. 3. Diversi livelli di intervento del metamodello.

Conclusioni

Per realizzare una presa in carico accurata dei casi di eczema atopico con paziente in età evolutiva, è necessario includere, tra i requisiti fondamentali, un contesto complesso di valutazione ed intervento clinico psicologico. In accordo con questo enunciato l' IPR (Istituto di Psicoterapia Relazionale di Roma) e l'U.O. di Immunoallergologia dell'Età Evolutiva dell'Ospedale San Pietro Fatebenefratelli di Roma hanno realizzato una ricognizione per individuare il modello psicoterapeutico più idoneo a garantire risposte appropriate ed efficaci. L'articolo illustra in sintesi le conclusioni a cui si è pervenuti e definisce i requisiti di un setting ispirato a criteri di specificità (presenza di sintomatologia atopica) e di complessità.

In questa fase la riflessione ha riguardato i presupposti generali del modello che, per le sue caratteristiche di integrazione di diversi approcci, si è scelto di definire più correttamente *metamodello*.

A questa primaria ricognizione e definizione di principi guida, farà seguito la predisposizione di un protocollo sperimentale per valutare l'efficacia, sul campo, di diversi formati di intervento familiare (singolo nucleo; gruppi multi-familiari), ispirati ai criteri che l'articolo illustra.

Bibliografia

- Maiello N, Baviera G, Capra L, et al. "Le linee guida NICE commentate e interattive" a cura della Commissione Orticaria e Dermatite Atopica della SIAP. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2011;25(5):2-27.
- Morin E. Introduzione al pensiero complesso. Milano: Sperling & Kupfer 1993.
- Von Bertalanffy L, 1968, "General System Theory. Development, Applications", George Braziller, New York, trad. it. "Teoria Generale dei Sistemi", Oscar Saggi Mondadori 2004.
- Bertrando P, Toffanetti D. Storia della terapia familiare. Le persone, le idee. Milano: Raffaello Cortina Editore 2004, p. 66.
- Colacicco F. Una breve introduzione alla lettura di Lorna Benjamin. Ecologia della Mente 2011;34(29):173-4.
- ⁶ Beebe B, Lachmann FM. Infant research e trattamento degli adulti. Milano: Raffaello Cortina Editore 2002.
- Bowlby J. Una base sicura. Applicazioni cliniche della teoria dell'attaccamento. Milano: Raffaello Cortina Editore 1989.
- Angrisani P, Barone M. L'ambiente familiare. In: Tatarelli R, De Pisa E, Girardi P. Curare con il paziente. Milano: Franco Angeli 1998, cap. 3.3 (ndr: modificato per le esigenze attuali).
- Malagoli Togliatti M, Lubrano Lavadera A. Dinamiche Relazionali e Ciclo di Vita della Famiglia. Bologna: Il Mulino 2002.
- Haley J. L'arte della psicoanalisi. In: Strateghi del potere. Milano: Raffaello Cortina Editore 2009.
- Telfner U. Il rapporto terapeuta-paziente, ovvero il sistema osservante. In: Dall'individuo al sistema. Torino: Bollati e Boringhieri 1991.