

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alessandro Fiocchi

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Roberto Bernardini

Vice Presidente
Giampaolo Ricci

Tesoriere
Giovanni Pajno

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

Revisori dei conti
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

03

giugno 2013 • anno XXVII

www.riap.it



EDITORIALE

Sulla frontiera

Alessandro Fiocchi

1

ALLERGIE

Gli acari: superallergeni?

Giuseppe Baviera

3

ALLERGIE RESPIRATORIE

Esposizione ad inquinanti ambientali e rischio di allergie nel bambino

Giuliana Ferrante, Velia Malizia, Roberta Antona, Laura Montalbano, Stefania La Grutta

8

QUADRI CLINICI

Le immunodeficienze primitive associate a patologia malformativa

a cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Tiziana Lorenzini, Clementina Canessa, Alberto Tommasini, Viviana Moschese, Baldo Martire, Davide Montin, Melengu Taulant, Fabio Cardinale, Raffaele Badolato

14

PAI

Dermatite allergica da contatto nei bambini: quali fattori sono rilevanti? (revisione della letteratura)

Flora B. de Waard-van der Spek, Klaus E. Andersen, Ulf Darso, Charlotte G. Mortz, David Orton, Margitta Worm, Antonella Muraro, Peter Schmid-Grendelmeier, Ramon Grimalt, Radoslaw Spiewak, Odilija Rudzeviciene, Carsten Flohr, Susanne Halcken, Alessandro Fiocchi, Luis M. Borrego & Arnold P. Oranje

24

VACCINAZIONI

Verso l'eradicazione del morbillo e della rosolia congenita: stato di avanzamento e criticità

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo, Paolo Bonanni, Rita Carsetti, Marta Ciofi degli Atti, Susanna Esposito, Francesca Lippi, Milena Logiudice, Luciana Nicolosi

36

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

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:

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 n. 633.

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 settembre 2013 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

-  Autori stranieri o argomenti internazionali
-  Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie
-  <40 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.

PEDIATRIA DI LIBERA SCELTA

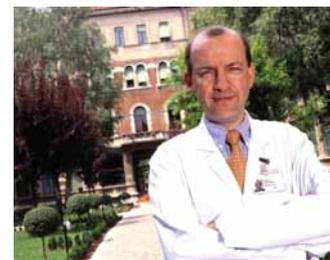
La vaccinazione antipneumococco nel bambino sano e con condizione di rischio

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo, Paolo Bonanni, Rita Carsetti, Marta Ciofi degli Atti, Susanna Esposito, Francesca Lippi, Milena Logiudice, Luciana Nicolosi

40

Sulla frontiera



Alessandro Fiocchi
Direttore Editoriale e Scientifico

Adesso a distanza di anni possiamo dirlo: noi pediatri allergologi per tanto tempo ci siamo sentiti un po' snobati dagli specialisti che facevano cose più importanti; dagli oncologi, dagli endocrinologi, dagli immunologi ... L'allergia, considerata banale dall'opinione pubblica e da molti degli stessi pazienti, lo era anche da molti pediatri che si occupavano di branche "salvavita". A questo congiurava tra l'altro il fatto che la nostra era una disciplina priva di tecnologie avanzate, sia nel campo diagnostico che terapeutico, e quindi veniva considerata una scienza di bassa specializzazione. I fatti, con la crescita della nostra disciplina soprattutto in Italia, hanno dimostrato che molti di questi colleghi si sbagliavano.

A un livello diverso, la cosa si sta riproducendo in questi anni di globalizzazione. L'emergenza del XXI secolo sono le malattie non comunicabili (NCDs), riconosciute come tali dall'ONU nella "Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases", adottata nell'Assemblea Generale del settembre 2011. Il tributo di morti pagato a queste malattie, che minano lo sviluppo socio-economico mondiale, è di 36 dei 57 milioni di morti in un anno, compresi 9 milioni prima dell'età di 60 anni, l'80% dei quali in Paesi in via di sviluppo. Tra queste malattie, la Dichiarazione cita le malattie cardiovascolari, i tumori, le malattie respiratorie croniche, l'obesità e il diabete, non tralasciando le malattie renali e quelle mentali. Non viene invece citata l'asma e nemmeno le allergie. Eppure tra i fattori che determinano queste malattie ve ne sono alcuni che sono importanti anche per lo sviluppo delle nostre malattie. Si pensi al tabagismo (uno dei fattori prenatali di rischio per lo sviluppo di asma ed allergie), alla ridotta attività fisica, alle diete inappropriate. Ed il fil-rouge che lega queste malattie è il livello di infiammazione basale espresso da un semplice indice come la PCR, trovato lievemente alterato nell'obesità, nell'arteriosclerosi, nella sindrome metabolica, in molti tumori e nel diabete. Ora, soprattutto in epoca lattante, l'infiammazione è stata legata allo sviluppo di allergie ed all'anafilassi da alimenti, mentre da tempo si sa che anche gli adulti con asma presentano livelli di PCR compatibili con uno stato di infiammazione minima persistente.

Se ragioniamo ora in termini preventivi, è chiaro che la correzione degli stili di vita invocata dall'ONU è un cardine del miglioramento delle prospettive su tutte queste malattie: abolire il fumo di tabacco, migliorare la forma fisica e l'alimentazione di intere popolazioni significa ridurre il rischio di NCD. Ma a livello più fine, l'effetto di queste manovre è anche quello di ridurre l'infiammazione minima persistente. E a cos'altro non mira l'approccio promozionistico adottato negli ultimi anni per la prevenzione delle allergie? Quando si parla di interventi con prebiotici, probiotici, vitamina D, acidi grassi essenziali, si sta mettendo nel mirino lo stesso target: molta ricerca è attiva nel documentare la capacità addirittura terapeutica di queste supplementazioni nella malattia allergica (dermatite atopica), respiratoria (asma) ed intestinale (Crohn, coliti allergiche ...).

Allora, se questo è lo scenario, come non pensare che quel che potrà servire per la prevenzione delle allergie non possa tornare utile anche per la prevenzione di altre NCDs? Per ora molti sono gli studi ma pochi i risultati nella prevenzione della malattia allergica: al punto che le fresche linee-guida EAACI per l'allergia alimentare

portano raccomandazioni sulla prevenzione proibizionistica ma non su quella promozionistica. Ma se qualcuno di questi interventi avrà successo, avremo trovato una chiave di intervento preventivo che potrebbe anche aprire altre porte. Ecco perché è quantomai necessario approfondire gli studi epidemiologici, patogenetici, immunologici per rispondere alla domanda: "come mai sono così aumentate le allergie tra il 1980 ed i nostri anni"? Su questo terreno, molti sono i fatti accertati ma non univoche le interpretazioni. Quando arriveremo a risposte certe, sapremo calibrare i nostri interventi preventivi in modo più preciso.

Questi concetti circolano ormai nella comunità scientifica: al recente congresso EAACI/WAO di Milano, Susan Prescott li ha espressi con l'immagine del canarino nella miniera. Nel diciannovesimo secolo, quando le miniere di carbone difettavano di sistemi di ventilazione, i minatori portavano nelle gallerie un canarino dentro una gabbietta. Sensibile al metano e al monossido di carbonio, il canarino poteva rivelare la presenza di gas pericolosi. Fino a che sentivano il canto del canarino, i minatori potevano esser sicuri che l'aria fosse sicura; la morte del canarino segnalava invece l'immediata evacuazione. Tra le NCDs, l'allergia è l'unica che si manifesta già nei primi anni di vita; dove essa cresce nei bambini, dobbiamo temere un successivo incremento delle altre NCDs. È dunque l'allergia il canarino nella miniera del nostro secolo. Altro che problema secondario!

Alessandro Fiocchi
redazioneriap@gmail.com

Gli acari: superallergeni?

Giuseppe Baviera



Parole chiave: acaro, allergia, immunità innata

Abstract

L'acaro della polvere è la maggior fonte ambientale di allergeni inalanti strettamente correlati con asma, rinite e dermatite atopica. La sua inalazione in soggetti sensibili determina una risposta infiammatoria bronchiale con infiltrazione eosinofila ed incremento delle IgE. Ma oltre alla risposta di tipo allergico, i determinanti allergenici dell'acaro possono agire proteoliticamente sulle mucose o interagire con i recettori dell'immunità innata aumentando la penetrazione di allergeni o attivando la cascata infiammatoria con produzione di citochine e chemochine capaci di elicitare una risposta di tipo Th2.

Gli acari della polvere, soprattutto il *Dermatophagoides pteronyssinus*, sono considerati una importante fonte di sensibilizzazione allergica e sono il principale fattore di rischio per malattie allergiche dell'apparato respiratorio in pazienti geneticamente predisposti. I loro allergeni sono suddivisi in gruppi secondo la loro composizione biochimica, omologia di sequenza e peso molecolare. Attualmente più di 20 gruppi allergenici che inducono anticorpi IgE in pazienti allergici sono stati definiti in base alle sequenze molecolari e alle omologie funzionali¹. Alcune molecole di questi gruppi possono agire direttamente come allergeni determinando la produzione di IgE specifiche e dando luogo alle classiche manifestazioni allergiche. Gli allergeni del gruppo 1 (Der p1, di 25 kDa) si ritrovano in alte concentrazioni nelle particelle fecali dell'acaro, mentre quelle del gruppo 2 (Der p2, di 14 kDa) si ritrovano principalmente tra i componenti del corpo stesso dell'acaro². Più del 50% dei pazienti allergici e più dell'80% dei bambini asmatici sono sensibiliz-

zati agli acari della polvere. Der p1 e Der p2 sono considerati gli allergeni maggiori del *D. pteronyssinus* essendo riconosciuti da più del 90% dei pazienti sensibilizzati all'acaro. Il Der p2 viene considerato l'allergene principale ed è altamente correlato con l'asma, la dermatite atopica e la rinite allergica.

Ma al di fuori della classica via di sensibilizzazione allergica, il corpo dell'acaro contiene una varietà di sostanze³, prevalentemente di natura enzimatica, che possono agire sia direttamente sulla barriera epiteliale, sia stimolando i recettori del sistema immune innato determinando la liberazione di citochine o/e interleuchine capaci di promuovere o prolungare reazioni immunitarie di tipo infiammatorio le quali, a loro volta, possono indurre o accentuare reazioni di tipo allergico o determinare reazioni locali.

Localmente ad esempio le cistein-proteasi (Der p1, Der f1) oltre a distruggere le tight junction permettendo così agli allergeni di essere esposti alle APC sottomucosali, possono inattivare le proteine del surfactante

Pediatra di Famiglia ASL RMC/D6

g.baviera@iol.it

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

(SP-A e SP-D) che hanno una notevole importanza come meccanismo innato di difesa contro i patogeni e nei confronti degli aereoallergeni⁴. Gli allergeni del Gruppo 2 del *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p2) inducono flogosi delle vie respiratorie al di fuori dell'attività proteasica e innalzano i livelli di *nerve growth factor* (NGF). Il NGF è un chemoattrattante per gli eosinofili ed un loro attivatore. Der p2 elevando quindi il NGF determina una infiltrazione di eosinofili delle vie aeree che, insieme ai neutrofili, producono alte concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno. NGF inoltre stimola la migrazione dei fibroblasti fibronectina-indotta ed esercita un effetto profibrogenico diretto sui fibroblasti polmonari⁵.

I recettori del sistema immune innato capaci di "sentire" i microrganismi patogeni e stimolare una susseguente risposta proinfiammatoria vengono definiti come *Pathogen Recognition Receptors* (PRR) e sono attualmente suddivisi in 4 classi: *Toll-like receptors* (TLRs) presenti sulla superficie cellulare o in endosomi; *C-type lectin receptors* (CLRs) disposti sulla superficie cellulare; *NOD-like receptors* (NLRs) presenti nel citoplasma; *protease-activated receptors* (PARs) distribuiti sulla superficie cellulare. Su ognuno di essi gli allergeni dell'acaro possono agire attivando le vie metaboliche dell'infiammazione mediante una serie di cascate enzimatiche che portano all'attivazione di geni che codificano per citochine proinfiammatorie.

L'attivazione dei PARs

Questi recettori furono inizialmente identificati come un meccanismo di interazione tra il coagulo e l'attivazione delle piastrine e vennero studiati per il loro ruolo nella riparazione delle ferite⁶. Attualmente si sta valutando la loro partecipazione ai meccanismi dell'infiammazione. Quattro recettori PARs sono stati fin qui identificati e denominati da 1 a 4; si tratta di proteine che presentano 7 domini transmembranari e vengono attivate dal clivaggio della loro porzione N-terminale extracellulare. L'attivazione proteolitica è irreversibile e innesca la cascata delle G-proteins per la trasmissione intracellulare del segnale determinando un incremento intracellulare di Ca⁺⁺ e inducendo una varietà di segnali inclusa l'attivazione della fosfolipasi-C e dell'NFκB, i quali, a loro volta, portano alla produzione e al rilascio di mediatori proinfiammatori come IL-6, IL-8, eotassina e GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) da parte delle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio⁷. In par-

ticolare si è visto che l'attivazione di PAR-2 presenti sulla mucosa delle vie aeree di maiali, da parte di estratti di polvere domestica (HDM), determina secrezione epiteliale apicale di Cl⁻ mediante l'attivazione di CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) e dei canali del Cl⁻ attivati da Ca⁺⁺ con aumento della secrezione mucosa suggerendo un ruolo dell'HDM nella ipersecrezione di muco soprattutto in soggetti affetti da fibrosi cistica⁸.

Il Gruppo 3 (Der p3) e 9 (Der p9) degli allergeni dell'acaro sono serinproteasi che possono incrementare la permeabilità vascolare e, per attivazione del "*cell surface protease-activated receptors* (PARs)" determinare il distacco delle cellule epiteliali aeree tra di loro favorendo l'infiltrazione leucocitaria e amplificando la risposta agli allergeni⁹⁻¹⁰. I PAR-2 sono particolarmente superespressi sull'epitelio bronchiale di soggetti asmatici¹¹ e sono coinvolti nell'infiltrazione eosinofila e nella ipereattività bronchiale¹².

In particolare il Der p1, una cistein-proteasi, è implicata nel remodeling e nella immunoregolazione delle vie aeree¹³ in quanto incrementa la produzione di recettori per le chemochine della famiglia CXC e CC quali CCL2, CCL5 (RANTES), CCL20 e CXCL10 altamente proinfiammatorie¹⁴. Queste chemochine inoltre inducono il richiamo di cellule dendritiche. Il Der p1 è in grado di distruggere le *tight junctions* intercellulari facilitando così il trasferimento di allergeni attraverso la barriera delle cellule epiteliali respiratorie¹⁵.

Ma il Der p1 è un componente presente nelle feci dell'acaro ed esaminando gli estratti intestinali dell'acaro si è visto che, collegati con le feci, vengono emesse dall'acaro delle forme parassitiche protozoarie che sono molto simili a quelle riscontrate nell'escreato di soggetti asmatici¹⁶, per cui alcuni autori si chiedono se il Der p1 non sia di origine parassitica piuttosto che un componente specifico delle feci dell'acaro¹⁷.

L'attivazione dei NLRs

Tra i sensori del sistema immune innato i nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLRs) sono recettori intracellulari che costituiscono un complesso multiproteico, l'inflamosoma, che attraverso l'attivazione della caspasi-1 conduce al rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-1β, IL-18 e IL-33. L'inflamosoma può essere attivato non solo dai classici PAMPs (*pathogen associated molecules patterns*) ma anche da vari altri stimoli quali i DAMPs (*danger associated molecular patterns*) rappresentati da ATP e

cristalli di urato, stimoli ambientali quali sali di alluminio e cristalli di silice. L'inflamosoma gioca un ruolo importante nell'infiammazione cutanea e l'acaro della polvere è in grado di attivarlo inducendo la secrezione di citochine proinfiammatorie capaci di amplificare l'infiammazione cutanea nella dermatite atopica¹⁸.

L'attivazione dei CLR

Le cellule dendritiche (DCs) sono la prima linea di difesa lungo la cute e le mucose. Esse "sentono" l'ambiente circostante attraverso una serie di recettori e tra questi i *C-type lectin receptors* (CLRs). Un particolare C-type LTR è il "*dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin*" (DC-SIGN). DC-SIGN riconosce strutture carboidriche su patogeni e glicoproteine del self. Soggetti sensibilizzati nei confronti di HDM presentano una diminuita espressione di DC-SIGN, aumento dell'endocitosi e una compromessa differenziazione dei monociti DCs-derivati (MDDCs). Quindi gli allergeni Der p possono modulare la differenziazione e la funzione dei MDDCs attraverso l'interazione con le DC-SIGN; le MDDCs immature internalizzano il Der p tramite il DC-SIGN e, una volta maturate, promuovono la polarizzazione in senso Th2 di cellule CD4+ T naive¹⁹ e il rilascio di TNF α ²⁰. Altri CLR che possono essere attivati sono i Dectin1 e 2 da parte dei β -glucani associati alle spore fungine presenti sul corpo dell'acaro. In questo modo viene stimolata la produzione di cisteinil leucotrieni da parte delle cellule dendritiche²¹ e viene attivato il complesso dell'inflamosoma²².

L'attivazione dei TLR

I Toll-like receptors sono conservati evolutivamente per rispondere ai patogeni, che trasmettono il segnale attraverso una proteina adattatrice, la Myd88, fino ad attivare le cascate enzimatiche che inducono la liberazione dell'NF κ B. Tra di essi riveste particolare importanza il TLR4 che riconosce il lipopolisaccaride (LPS) dei Gram- agganciato a una lipid-binding protein detta MD2, parte integrante del complesso recettoriale. Der p 2 mima l'attività del suo omologo strutturale, la proteina MD2 del complesso recettoriale del TLR4 di

cui contiene il 38% di sequenze simili e il 16% di sequenze identiche²³, presentando i lipopolisaccaridi al TLR4, attivando così le cellule epiteliali bronchiali con un meccanismo simil-adiuvante²⁴. L'attivazione del TLR4, mediata dalla somiglianza strutturale del Der p2 con MD2, conduce alla attivazione della via che attraverso il MyD88 conduce di seguito alla attivazione di MAPKs e NF- κ B che determina la attivazione di geni infiammatori con conseguente secrezione di mediatori proinfiammatori e espressione di molecole di adesione. Questa attivazione può così essere un'altra via che attraverso i meccanismi del sistema immune innato, può contribuire ad attivare quei meccanismi flogistici polmonari che sottendono alla patogenesi dell'asma. Inoltre, Der p2 presentato con LPS induce e incrementa la sensibilizzazione di tipo allergico nel topo anche quando questo è reso deficitario in MD2. In pratica la somiglianza strutturale con MD2 permette a Der p2 di essere come un self-adiuvante per incrementare la propria allergenicità²⁵.

Der p2 è un forte induttore di espressione di alcune citochine chiave della risposta allergica quali IL-1 β , CXCL10, IL-8, e TNF- α da parte delle cellule B ed è anche in grado di innescare l'attivazione delle cellule B umane e l'induzione di TLR4. Inoltre Der p2 upregola specificamente l'espressione e l'attività della mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase-1 (MKP-1) nelle cellule B a cui segue la defosforilazione in p38/MAPK, e la proliferazione delle cellule B. Der p2 può inoltre indurre selettivamente l'attivazione di NF- κ B anche nelle cellule B²⁶.

Conclusioni

La complessità allergenica dell'acaro della polvere sta gettando nuova luce sull'attivazione dei complessi recettoriali che coinvolgono sia l'immunità innata (Fig. 1) che quella adattativa e sono necessari ulteriori studi per migliorare la nostra conoscenza sui processi infiammatori che vengono attivati a livello epiteliale sia cutaneo che respiratorio. Nel contempo si possono studiare nuove strategie terapeutiche; dall'applicazione di inibitori specifici delle proteasi a farmaci capaci di inibire le citochine IL-25, IL-33, TSLP o i loro recettori.

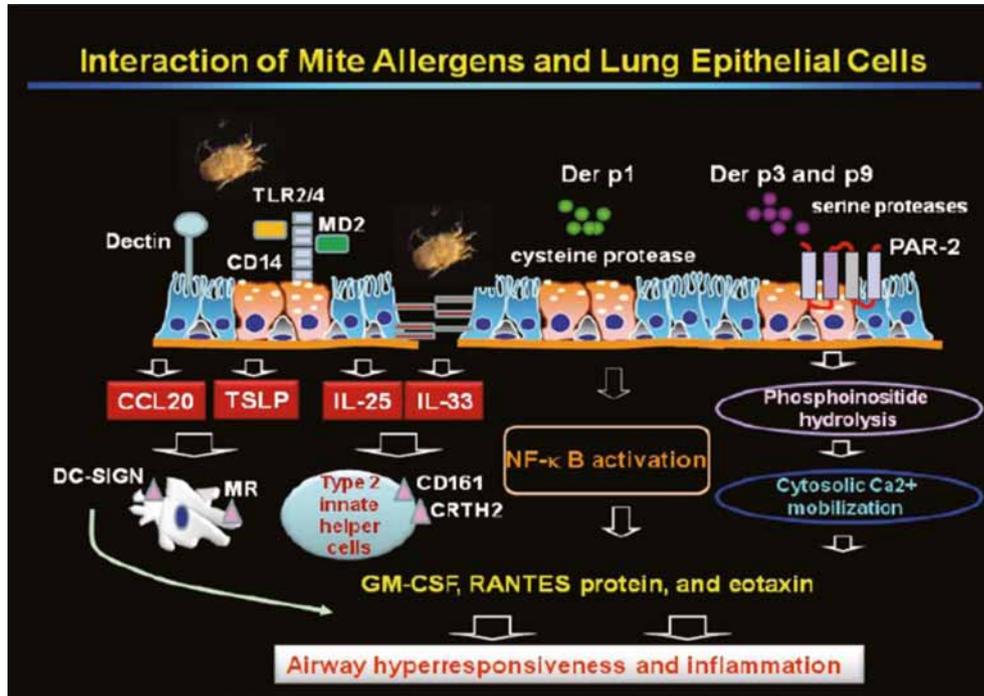


Fig. 1. Dermatofagoides e attivazione dei recettori dell'immunità innata (da Wang, 2013 ¹⁹, mod.).

Bibliografia

- 1 Bessot JC. Mite allergens: an overview. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:141.
- 2 Arlian LG, Platts-Mills TAE. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S406-S413.
- 3 Gregory LG. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol* 2011;32:402-10.
- 4 Deb R. Major house dust mite allergens *Dermatophagoides pteronyssinus* 1 and *Dermatophagoides farinae* 1 degrade and inactivate lung surfactant proteins A and D. *J Bio Chem* 2007;282:36808-19.
- 5 Yi-Ling Ye. *Dermatophagoides pteronyssinus* 2 regulates nerve growth factor release to induce airway inflammation via a reactive oxygen species-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;300:L216-L224.
- 6 Adams MN, Ramachandran R, Yau MK, et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. *Pharmacol Ther* 2011;130:248-82.
- 7 Asokanathan N, Graham PT, Stewart DJ, et al. House dust mite allergens induce proinflammatory cytokines from respiratory epithelial cells: the cysteine protease allergen, Der p1, activates protease-activated receptor (PAR)-2 and inactivates PAR-1. *J Immunol* 2002;169:4572-8.
- 8 Cho HJ, Choi JY, Yang YM, et al. House dust mite extract activates apical Cl(-) channels through protease-activated receptor 2 in human airway epithelia. *J Cell Biochem* 2010;109:1254-63.
- 9 Reed CE. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:997-1008.
- 10 Stewart GA, Boyd SM, Bird CH, et al. Immunobiology of the serine protease allergens from house dust mites. *Am J Ind Med* 1994;25:105-7.
- 11 Knight DA. Protease-activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:797.
- 12 Schmidlin F. Protease-activated receptor 2 mediates eosinophil infiltration and hyperreactivity in allergic inflammation of the airway. *J Immunol* 2002;169:5315-21.
- 13 Schulz O, Sewell HF, Shakib F, et al. A sensitive fluorescent assay for measuring the cysteine protease activity of Der p1, a major allergen from the dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Mol Pathol* 1998;51:222-4.
- 14 Buhling F, Waldburg N, Reisenauer A, et al. Lysosomal cysteine proteases in the lung: role in protein processing and immunoregulation. *Eur Respir J* 2004;23:620.

- ¹⁵ Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. *Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions.* J Clin Invest 1999;104:123-33.
- ¹⁶ Ribas A, Martínez-Girón R. *Protozoal forms in house-dust mites and respiratory allergy.* Allergy Asthma Proc 2006;27:347-9.
- ¹⁷ Martínez-Girón R. *Is the dust mite allergen Der p1 protozoal in origin?* Scand J Immunol. 2009;70:75-6.
- ¹⁸ Dai X, Sayama K, Tohyama M, et al. *Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:806-14.
- ¹⁹ Wang J-Y. *The innate immune response in house dust mite-induced allergic inflammation.* Allergy Asthma Immunol Res 2013;5:68-74.
- ²⁰ Hsu SC, Chen CH, Tsai SH, et al. *Functional interaction of common allergens and a C-type lectin receptor, DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-sign), on human DCs.* J Biol Chem 2010;285:7903-10.
- ²¹ Barrett N. *Dectin-2 recognition of house dust mites triggers cysteinyl leukotriene generation by dendritic cells.* J Immunol 2009;182:1119-28.
- ²² Kankkunen P. *(1,3)-beta-glucans activate both dectin-1 and NLRP3 inflammasome in human macrophages.* J Immunol 2010;184:6335-42.
- ²³ Thomas WR. *Innate affairs of allergens.* Clin Exp All 2012;43:152-63.
- ²⁴ Chiou YL. *Der p2 activates airway smooth muscle cells in a TLR4/MyD88-dependent manner to induce an inflammatory response.* J Cell Physiol 2009;220:311-8.
- ²⁵ Trompette A. *Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein.* Nature 2009;457:585-8.
- ²⁶ Tsai JJ, Liu SH, Yin SC, et al. *Mite allergen Der p2 triggers human B lymphocyte activation and Toll-like receptor-4 induction.* PLoS ONE 2011;6:e23249.

Esposizione ad inquinanti ambientali e rischio di allergie nel bambino

Giuliana Ferrante^{* **}, Velia Malizia^{**}, Roberta Antona^{**},
Laura Montalbano^{**}, Stefania La Grutta^{* **}



Parole chiave: ambiente, inquinamento, outdoor, indoor, allergie

Abstract

L'aumentata prevalenza in tutto il mondo di patologie allergiche in età pediatrica è stata correlata all'aumentata esposizione ad inquinanti ambientali ed ai processi di urbanizzazione, soprattutto nei paesi industrializzati. L'aumento delle temperature registrato negli ultimi anni è responsabile dell'anticipo della stagione pollinica primaverile, del prolungamento del periodo di fioritura, dell'aumentata produzione di pollini e del cambiamento delle aree di diffusione delle principali specie di piante, con effetti importanti sulla salute, specie nei soggetti affetti da pollinosi. Tra gli inquinanti ambientali interni il fumo di tabacco, i miceti e l'umidità, gli allergeni domestici (acari della polvere, alternaria, blattella e derivati epiteliali di cane e gatto) rappresentano i principali fattori di rischio per asma in età pediatrica. È importante avviare piani di azione volti a ridurre i rischi ambientali per la salute dei bambini e favorire lo sviluppo dell'informazione sul tema ambiente e salute.

Introduzione

Le complesse relazioni che intervengono fra ambiente e salute hanno destato interesse ed attenzione crescenti, a livello nazionale ed internazionale, sin dagli anni '80. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima infatti che oggi il 23% delle morti nel mondo sono attribuibili a fattori ambientali e che circa il 24% di tutte le malattie ed il 33% delle malattie dei bambini di età < 5 anni è da imputare a fattori ambientali¹. In particolare, l'aumentata prevalenza in tutto il mondo di patologie allergiche in età pediatrica è stata correlata all'aumentata esposizione ad inquinanti ambientali ed ai processi di urbanizzazione, soprattutto nei

paesi industrializzati. Infatti oltre il 90% dei soggetti residenti in aree urbane risulta essere esposto a livelli di inquinanti eccedenti quelli indicati dalle Linee Guida dell'OMS nel 2005².

Aspetti morfostrutturali e funzionali tipici dell'apparato respiratorio e del sistema immunitario in età pediatrica sottendono alla maggiore vulnerabilità dei bambini all'esposizione ad inquinanti ambientali. L'età evolutiva si caratterizza infatti da questo punto di vista per la presenza di un'immaturità strutturale e funzionale del polmone e del sistema immunitario, nonché per una minore efficienza dei meccanismi di detossificazione del danno ossidativo indotto dagli inquinanti¹. Va ri-

* Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ** Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) "A. Monroy", Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

cordato inoltre che la maggiore o minore suscettibilità agli effetti degli inquinanti sulla salute è determinata anche dallo specifico assetto genetico dell'individuo e dalla presenza/assenza di polimorfismi "protettivi", nonché da eventuali carenze vitaminiche (bassi livelli di vitamine C ed E) conseguenti a regimi dietetici squilibrati. I bambini, infine, presentano una maggiore frequenza respiratoria rispetto agli adulti e tendono a trascorrere molto tempo sia all'aperto che all'interno di ambienti confinati, dove sono generalmente molto attivi ².

La prevenzione ed il controllo delle patologie correlate all'esposizione ad inquinanti ambientali sono obiettivi prioritari della Strategia per l'ambiente e salute dell'Unione Europea: l'iniziativa "SCALE" (*Science, Children, Awareness, Legal instrument, Evaluation*) identifica come prioritaria, per lo sviluppo umano ed economico, la protezione della salute dei bambini dalle minacce dell'ambiente ³. Tale strategia è stata anche sviluppata nella recente *Fifth Ministerial Conference on Environment and Health* organizzata dall'OMS - Regione Europea a Parma nel 2010, sottolineando la necessità di realizzare ogni sforzo possibile per diminuire l'incidenza di malattie respiratorie acute e croniche attraverso una ridotta esposizione a particelle ultrafini, particolato di differente provenienza e ozono ⁴. A tale scopo l'Unione Europea, nel corso del 2013, "Anno dell'Aria", sottoporrà a nuova valutazione le sue principali politiche di controllo dell'inquinamento atmosferico ⁵.

Inquinanti outdoor e allergie

L'associazione tra esposizione ad inquinanti ambientali esterni e disturbi respiratori allergici nel bambino è stata riportata da numerosi studi epidemiologici pubblicati in letteratura. Gli inquinanti *outdoor* (ossidi di azoto-NO_x, particolato-PM, monossido di carbonio-CO e anidride carbonica-CO₂, ozono-O₃, biossido di zolfo-SO₂) sono in grado di indurre danni citotossici e funzionali a livello delle vie aeree verosimilmente legati a meccanismi di stress ossidativo e ai conseguenti fenomeni infiammatori ². Inoltre, essi sono in grado di interagire con gli allergeni trasportati dai granuli pollinici e possono aumentare il rischio di sensibilizzazione e sintomi nei soggetti allergici. In questo contesto è doveroso tuttavia considerare anche gli effetti derivanti dalle variazioni climatiche, capaci di modificare le concentrazioni di allergeni e di inquinanti atmosferici. I cambiamenti climatici possono infatti influenzare i

livelli di inquinamento ambientale modulando il regime climatico (cambiamento del pattern dei venti e della quantità e intensità delle precipitazioni, aumento della temperatura) e le emissioni di inquinanti generati dall'uomo (ad esempio, incremento del consumo di energia per riscaldamento degli ambienti). L'aumento delle temperature registrato negli ultimi anni è responsabile dell'anticipo della stagione pollinica primaverile, del prolungamento del periodo di fioritura, dell'aumentata produzione di pollini e del cambiamento delle aree di diffusione delle principali specie di piante, con effetti importanti sulla salute, specie nei soggetti affetti da pollinosi ⁶. L'incremento progressivo della frequenza dei casi di pollinosi verificatosi nelle ultime decadi è dunque correlabile in parte all'esposizione a pollini di alberi a fioritura precoce e alla diffusione in alcune regioni del nostro Paese di nuove specie di piante ad alta potenzialità allergenica (es. Ambrosia) ⁷. Evidenze recenti dimostrano inoltre che alcuni eventi climatici, come gli intensi temporali accompagnati da fulmini, possono scatenare sintomi asmatici gravi in soggetti affetti da pollinosi, mediante la rottura dei granuli pollinici per shock osmotico e conseguente rilascio nell'atmosfera di microparticelle allergeniche, facilmente in grado di raggiungere le più fini diramazioni bronchiali ⁸. Dati sperimentali in

Tab. I. Tipologia degli inquinanti outdoor e sorgenti di emissione.

Tipi	Sorgente
SO ₂ Anidride solforosa	Olii combustibili, carbone, centrali elettriche, raffinerie, motori diesel, sistemi di riscaldamento
NO _x Ossidi di azoto	Traffico veicolare, industrie manifatturiere, centrali termoelettriche, sistemi agricoli
Particolato PM ₁₀ e PM _{2.5}	Traffico veicolare, sistemi di riscaldamento, sistemi di incenerimento rifiuti, attività agricole e forestali
O ₃ Ozono	Traffico veicolare
CO Monossido di carbonio	Traffico veicolare, industrie manifatturiere, processi di combustione incompleta e di riscaldamento
COV Composti organici volatili	Traffico veicolare, processi di combustione di carbone e benzina, fumo di tabacco, industrie di vernici e solventi
Piombo	Industrie metallurgiche

pazienti adulti affetti da asma o rinite allergica hanno dimostrato che l'esposizione ripetuta ad ozono (O₃) può potenziare l'effetto dell'esposizione allergenica, causando un aumento della risposta infiammatoria e funzionale al carico allergenico e la conseguente riattivazione clinica⁹.

Nelle ultime decadi l'inquinamento atmosferico si è modificato con una netta riduzione di inquinanti di tipo "industriale" ed un notevole incremento della concentrazione di inquinanti da traffico veicolare, derivante dal crescente numero di veicoli a motore nelle aree urbane¹⁰. Studi condotti nell'ultimo decennio hanno mostrato come l'esposizione ad inquinanti ambientali sia in grado di influenzare la sensibilizzazione atopica e la comparsa di sintomi in soggetti allergici. Già nel 2001 lo studio di Hajat et al. aveva dimostrato che gli inquinanti atmosferici, in particolare biossido di zolfo (SO₂) e ozono (O₃), erano in grado di peggiorare i sintomi in pazienti affetti da rinite allergica, specie in età infantile¹¹. Analogamente, nello studio di Riediker e coll., veniva dimostrato che durante la stagione pollinica i sintomi nasali e oculari in pazienti allergici erano associati in maniera significativa alle concentrazioni degli inquinanti atmosferici delle ultime 24 ore. I sintomi erano correlati soprattutto a concentrazioni moderate di ossidi di azoto (NO_x) e ozono, suggerendo che durante la stagione pollinica la mucosa rinocongiuntivale di soggetti affetti da pollinosi è molto sensibile agli effetti irritanti degli inquinanti atmosferici e che la suscettibilità nei confronti degli allergeni può essere incrementata in aree caratterizzate da un intenso inquinamento ambientale¹².

Studi epidemiologici più recenti hanno dimostrato che il traffico veicolare costituisce la principale sorgente di inquinamento ambientale esterno. In particolare, gli studi europei GINI (*German Infant Nutritional Intervention Study*) e LISA (*Influences of Lifestyle Related Factors on the Human Immune System and Development of Allergies in Children*) hanno evidenziato che l'esposizione a PM_{2,5} rappresenta il principale fattore di rischio per bronchite asmatica, rinocongiuntivite e sensibilizzazione a pollini in bambini residenti a < 50 metri da strade ad alto traffico². Un ulteriore studio condotto in Francia, applicando un modello di dispersione complesso in grado di combinare condizioni di traffico, topografia, meteorologia ed inquinamento da traffico di fondo, ha mostrato un rischio significativamente maggiore di sviluppare asma, rinite, eczema e sensibilizzazione a pollini in bambini residenti da

almeno tre anni in zone caratterizzate da elevate concentrazioni di inquinanti da traffico veicolare, specie PM₁₀ e benzene. In particolare, tra i 2.213 bambini residenti presso il proprio attuale domicilio fin dalla nascita persisteva l'associazione tra le sensibilizzazioni ai pollini, il PM₁₀ ed i Composti Organici Volatili (COV)¹⁰. Più recentemente Annesi-Maesano et al., utilizzando un modello che contemporaneamente include le conte polliniche e le concentrazioni degli inquinanti outdoor, hanno dimostrato che la storia personale di asma e la conta pollinica (con aumento di 60 granuli pollinici/mm³) nel giorno della visita sono significativamente correlati alla severità della rinite stagionale (SAR) e che vi è un maggior rischio di SAR per concentrazioni di NO₂ ≥ 27,77 µg/m³, con un trend di significatività per un aumento di 10 µg/m³ PM₁₀¹³.

Infine, un recente studio ha dimostrato che elevate concentrazioni di CO₂ inducono un aumento della sporulazione del fungo *Alternaria*, suggerendo che l'esposizione ad inquinanti ambientali possa agire come concausa nel rischio di aumentata sensibilizzazione allergica¹⁴. Tali dati concordano con quanto riscontrato nella Terza Fase dello studio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), ovvero un'associazione positiva tra esposizione autoriferita a flussi intensi di traffico veicolare nella strada dell'abitazione di residenza e sintomi di asma, rinocongiuntivite ed eczema nella maggioranza dei centri studiati a livello mondiale, evidenziando il possibile ruolo dell'inquinamento da traffico nella patogenesi delle malattie allergiche in età pediatrica¹⁵.

Inquinanti indoor e allergie

Il moderno stile di vita nei Paesi industrializzati comporta che si trascorra gran parte del tempo all'interno di ambienti confinati. L'inquinamento degli ambienti indoor rappresenta dunque un determinante importante per la salute della popolazione generale, specialmente per gruppi di popolazione suscettibili, quali bambini e adolescenti, che trascorrono la maggior parte del loro tempo in ambienti confinati¹⁶. La qualità dell'aria interna (*Indoor Air Quality*) è condizionata da sorgenti di inquinamento sia esterne sia interne. Queste ultime possono derivare da processi di combustione (es. biossido di azoto, NO₂) o possono essere emesse da materiali di costruzione, mobili e prodotti di uso comune per la pulizia degli ambienti domestici (es. composti organici volatili, COV). Inoltre, gli inqui-

Tab. II. Tipologia degli inquinanti indoor e sorgenti di emissione

Tipi	Sorgente
Prodotti di combustione (CO, NO _x , SO ₂ , particolato)	Combustione a gas e carbone, gas di scarico, camini, legna per riscaldare e/o cucinare
Fumo di sigaretta	Tabacco di sigarette, sigari, pipa
Composti organici volatili	Materiali costruttivi, arredi, prodotti di combustione
Allergeni (pollini, muffe, artropodi, forfora di animali, piume)	Piante, umidità, tappeti e rivestimenti, animali domestici

nanti esterni possono penetrare all'interno degli edifici attraverso i sistemi di ventilazione che rappresentano a loro volta uno degli elementi principali nel definire la qualità dell'aria negli ambienti confinati. L'ambiente *indoor* contribuisce quindi in maniera determinante all'esposizione totale agli inquinanti, molti dei quali hanno concentrazione maggiore all'interno¹⁷. Tra gli inquinanti ambientali interni il fumo di tabacco (*Environmental Tobacco Smoke*, ETS), i miceti e l'umidità, gli allergeni domestici (acari della polvere, alternaria, blattella e derivati epiteliali di cane e gatto) rappresentano i principali fattori di rischio per asma in età pediatrica. I bambini più piccoli (0-5 anni) e quelli appartenenti a realtà sociali disagiate costituiscono una sotto-popolazione particolarmente vulnerabile agli effetti legati all'esposizione ad inquinanti ambientali interni derivanti da comuni attività svolte in ambito domestico, quali fumare sigarette, spazzare i pavimenti, cucinare e riscaldare gli ambienti.

Studi epidemiologici hanno recentemente evidenziato il ruolo degli inquinanti *indoor* come fattori di rischio determinanti per la comparsa di sensibilizzazione allergica². Il fumo di sigaretta rappresenta la principale fonte di inquinamento *indoor* e contiene oltre 4.000 sostanze chimiche, dotate di proprietà irritanti e cancerogene. L'associazione tra esposizione a fumo di sigaretta e allergie in età pediatrica è stata oggetto di numerosi studi che tuttavia non hanno prodotto risultati univoci. Esistono comunque prove convincenti sul fatto che l'esposizione a fumo passivo possa determinare in maniera dose-dipendente un aumento del rischio di sensibilizzazione allergica, specie nei confronti di allergeni ai quali il bambino è esposto fin dai primi mesi di vita (acari della polvere, epitelio di gatto, allergeni alimentari)¹⁸.

L'associazione tra esposizione domestica riferita a muffa ed animali domestici e la prevalenza di malattie allergiche in bambini e adolescenti è stata indagata durante la seconda fase degli Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente (SIDRIA-2). L'asma e la rinite allergica sono risultate fortemente correlate all'esposizione a muffe durante il primo anno di vita, sia nei bambini che negli adolescenti. La rinocongiuntivite è risultata inoltre essere correlata alla presenza del gatto in ambiente domestico². Il più recente studio PATY (*Pollution and the Young*) ha confermato la relazione positiva tra muffe visibili, asma e sensibilizzazione ad allergeni inalanti¹⁹, mentre diversi lavori supportano il ruolo protettivo dell'esposizione ad animali domestici nei confronti delle malattie respiratorie allergiche, mediante l'induzione di meccanismi di tolleranza². Tuttavia uno studio europeo molto recente condotto su 11 coorti di nascita ha concluso che l'esposizione precoce ad animali domestici non influenza il rischio di sviluppare asma e rinite allergica a 6-10 anni di età, suggerendo che non esistono raccomandazioni, in termini di possesso o evitamento degli animali domestici, utili alla prevenzione dei disturbi respiratori allergici²⁰.

Un ambiente *indoor* di particolare interesse in età pediatrica è costituito dalle scuole, dove i bambini trascorrono la maggior parte del loro tempo e gli inquinanti possono raggiungere concentrazioni molto elevate. Gli ambienti scolastici rappresentano infatti luoghi ad alta densità di popolazione in cui possono essere introdotte diverse tipologie di allergeni che possono permanere a lungo, se non si interviene con una bonifica ambientale adeguata¹⁷. In Europa lo studio pilota HESE (*Health Effects of School Environment*)²¹ e lo studio SEARCH (*School Environment And Respiratory Health of Children*)²² hanno valutato gli effetti dell'inquinamento scolastico sulla salute dei bambini. Nello studio HESE, eseguito in Svezia, Danimarca, Norvegia, Francia e Italia (Siena ed Udine) su più di 600 bambini (età media 10 anni) si evidenziano associazioni positive tra esposizione a CO₂ e rischio quasi 3 volte superiore di tosse secca notturna e rinite nei bambini esposti a concentrazioni di CO₂ > 1000 ppm, standard per una buona qualità dell'aria *indoor* proposto dall'*American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers* (ASHRAE). Inoltre, si è evidenziata una minore pervietà nasale in bambini esposti in aula a livelli di PM₁₀ > 50 µg/m³: tale limite proposto dall'*Environmental Protection Agency* (EPA) per esposizioni a lungo-termine rappre-

senta attualmente il limite per esposizioni a breve-terme. Analisi sui dati raccolti durante lo studio HESE hanno anche suggerito un maggior rischio di tosse secca notturna nei bambini esposti in classe a livelli di muffe > 300 cfu (*colony forming units*) per metro cubo d'aria, limite massimo suggerito dall'ASHRAE per una buona qualità dell'aria *indoor*.

Conclusioni

L'aumentata consapevolezza del rischio di sviluppare allergie a causa dell'esposizione ad inquinanti ambientali e la dimostrazione che la riduzione dei livelli degli inquinanti ambientali si associa ad una maggiore aspettativa di vita e ad una riduzione dei costi socio-sanitari per le malattie respiratorie allergiche hanno indotto un notevole impulso allo studio di possibili interventi di prevenzione da porre in atto già in età pediatrica⁵. L'estrema complessità del funzionamento del sistema immunitario e della patogenesi delle malattie allergiche sottende alla necessità di attuare un intervento globale multifattoriale, volto ad evitare i principali fattori di rischio ambientali nei bambini ad alto rischio di sviluppare malattie allergiche²³. Tale strategia di intervento presuppone tuttavia un'adeguata diffusione delle conoscenze dei rapporti tra inquinamento e salute nell'opinione pubblica. Un'indagine commissionata dal Dipartimento Generale per l'Ambiente della Commissione Europea, condotta su 25.525 cittadini residenti negli Stati Membri, ha mostrato che 6 su 10 europei non sono informati circa la qualità dell'aria nel proprio Paese e che oltre il 50% dei soggetti intervistati ritiene che la qualità dell'aria sia peggiorata negli ultimi anni, imputando la causa di ciò principalmente alle emissioni derivanti dalle attività industriali e dai veicoli a motore [24]. Appare dunque ormai necessario sensibilizzare i rappresentanti delle Istituzioni pubbliche all'attivazione di piani di azione volti a ridurre i rischi ambientali per la salute dei bambini e a favorire lo sviluppo di sistemi di monitoraggio ed informazione sul tema ambiente e salute.

Bibliografia

¹ La Grutta S, Cibella F, Marchese S, et al. *Effetti respiratori degli inquinanti ambientali degli ambienti esterni ed interni nell'età infantile*. In: D'Amato G, eds. *Inquinamento atmosferico, variazioni climatiche e patologie respiratorie*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011, pp.131-150.

- ² La Grutta S. *Esposizione ad inquinanti ambientali ed effetti sulla funzione polmonare ed asma in età pediatrica*. *Rass Patol Apparato Respir* 2009;24:2-11.
- ³ http://europa.eu/legislation_summaries/environment/general_provisions/l28133_en.htm
- ⁴ <http://www.euro.who.int/en/home/conferences/fifth-ministerial-conference-on-environment-and-health>
- ⁵ Brunekreef B, Annesi-Maesano I, Ayres JG, et al. *Ten principles for clean air*. *Eur Respir J* 2012;39:525-8.
- ⁶ Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, et al. *Climate change and respiratory disease. European Respiratory Society position Paper*. *Eur Respir J* 2009;34:295-302.
- ⁷ Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, et al. *Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology*. *Allergy* 2010;65:1073-81.
- ⁸ D'Amato G, Liccardi G, Frenguelli G. *Thunderstorm asthma and pollen allergy*. *Allergy* 2007;62:11-6.
- ⁹ Holz O, Mucke M, Paasch K, et al. *Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma*. *Clin Exp Allergy* 2002;32:681-9.
- ¹⁰ Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, et al. *Long-term exposure to proximity air pollution and asthma and allergies in urban children*. *Eur Respir J* 2010;36:33-40.
- ¹¹ Hajat S, Haines A, Atkinson RW, et al. *Association between air pollution and daily consultations with general practitioners for allergic rhinitis in London, United Kingdom*. *Am J Epidemiol* 2001;153:704-14.
- ¹² Riediker M, Monn C, Koller T, et al. *Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen-allergic individuals*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:311-8.
- ¹³ Annesi-Maesano I, Rouve S, Desqueyroux H, et al. *Grass pollen counts, air pollution levels and allergic rhinitis severity*. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:397-404.
- ¹⁴ Wolf J, O'Neill NR, Rogers CA, et al. *Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production*. *Environ Health Perspect* 2010;118:1223-8.
- ¹⁵ Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, et al. *Self-reported truck traffic on the street of residence and symptoms of asthma and allergic disease: a global relationship in ISAAC Phase 3*. *Environ Health Perspect* 2009;117:1791-8.
- ¹⁶ http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/rapporto_sanitario/relazione.pdf

- ¹⁷ Platts-Mills TA. *The role of indoor allergens in chronic allergic disease*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:297-302.
- ¹⁸ Liotta G, Ferlisi A, Malizia V, et al. *Esposizione a fumo di sigarette nel bambino e rischio di allergia: cosa sappiamo?* RIAP 2011;25(4):22-30.
- ¹⁹ Antova T, Pattenden S, Brunekreef B, et al. *Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study*. J Epidemiol Community Health 2008;62:708-14.
- ²⁰ Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. *Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts*. Plos One 2012;7:e43214.
- ²¹ Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, et al. *School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children*. Eur Respir J 2010;35:742-9.
- ²² Zauli Sajani S, Colaiacomo E, De Maio F, et al. *Gruppo SEARCH. School environment and children respiratory health: the SEARCH project*. Epidemiol Prev 2009;33:239-41.
- ²³ Hatzler L, Hofmaier S, Papadopoulos NG. *Allergic airway diseases in childhood marching from epidemiology to novel concepts of prevention*. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:616-22.
- ²⁴ Attitudes of European towards air quality-Flash Eurobarometer 360. European Commission, Directorate-General for the Environment. ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_360_en.pdf

Le immunodeficienze primitive associate a patologia malformativa

a cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Tiziana Lorenzini¹, Clementina Canessa², Alberto Tommasini³,
Viviana Moschese⁴, Baldo Martire⁵, Davide Montin⁶, Melengu Taulant⁷,
Fabio Cardinale⁸, Raffaele Badolato¹ (coordinatore)



Parole chiave: immunodeficienze sindromiche, patologia malformativa, analisi genetica

Abstract

Nell'ambito delle immunodeficienze primitive, le forme sindromiche si caratterizzano per un interessamento variabile del sistema immunitario in associazione a manifestazioni extra-immunologiche. Tra queste, quelle di più frequente riscontro sono i dismorfismi facciali, il ritardo di crescita e di sviluppo neuropsichico, le alterazioni di cute e annessi, la predisposizione ad autoimmunità e a neoplasie e l'interessamento di plurime linee cellulari ematiche.

Tuttavia si riscontrano casi in cui il difetto immunologico è inserito in un quadro clinico del quale la malformazione d'organo rappresenta la manifestazione più eclatante. Un accurato percorso diagnostico permette di distinguere, nell'ambito della patologia malformativa, le forme che vanno studiate, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti immunologici e genetici, come potenziali rappresentanti di una categoria rara, quella delle immunodeficienze primitive associate a malformazioni, ma non trascurabile.

Introduzione

Nell'ambito dell'eterogenea entità nosologica delle immunodeficienze primitive, le forme definite sindromiche sono patologie geneticamente determinate, caratterizzate da un interessamento di altri organi e apparati oltre che del sistema immunitario. Queste trovano spazio nella classificazione dell'*International Union of Immunological Societies (IUIS)*¹ sotto la dicitura "altre sindromi con immunodeficienza ben de-

finite". Nel suddetto gruppo rientrano la sindrome di Wiskott-Aldrich, i difetti di riparo del DNA, i difetti del timo, le displasie immuno-ossee, la sindrome di Comel-Netherton, la sindrome da Iper-IgE, la malattia veno-occlusiva epatica associata ad immunodeficienza, la discheratosi congenita e il difetto di IKAROS. In tali quadri patologici il coinvolgimento del sistema immunitario è di entità variabile e può assumere un ruolo clinicamente minoritario rispetto alle altre manifesta-

¹ Clinica Pediatrica, Università di Brescia; ² Servizio di Immunologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze; ³ IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste; ⁴ Policlinico Tor Vergata, Università Tor Vergata, Roma; ⁵ Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari; ⁶ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino; ⁷ Dipartimento di Pediatria, Università La Sapienza, Roma; ⁸ Struttura Complessa di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari

zioni. Tuttavia c'è da annotare come questa categoria non esaurisca tutte le forme di immunodeficienza associate a manifestazioni extra-immunologiche. Infatti i restanti sette gruppi in cui si articola la classificazione della IUIS ospitano altre condizioni in cui il difetto immunologico non è isolato (Tab. I).

Immunodeficienze primitive associate a malformazioni

Il corteo di espressioni delle immunodeficienze primitive sindromiche è pleomorfo². Tipici sono i dismorfismi facciali, mentre frequenti sono il ritardo di crescita, la microcefalia, il ritardo mentale e le manifestazioni a carico di cute ed annessi. All'incostante predisposizione alle infezioni si aggiunge anche un'aumentata suscettibilità a fenomeni di autoimmunità e a neoplasie solide ed ematologiche, così come è possibile una deplezione delle altre linee delle cellule del sangue, oltre a quelle del sistema immunitario.

L'eziologia delle alterazioni presentate risiede nel coinvolgimento patologico di geni espressi in molteplici linee cellulari e simultaneamente coinvolti sia nell'ontogenesi e nella maturazione del sistema immunitario che nella morfogenesi e nell'organogenesi. Si spiega così l'associazione di reperti sindromici che

confluiscono in un quadro clinico complesso con interessamento multisistemico.

In questa sede si vuole focalizzare l'attenzione sulle condizioni nelle quali l'immunodeficienza primitiva si accompagna ad una o più malformazioni maggiori che, condizionando lo stato di salute ed imponendo il ricorso alla terapia medica o chirurgica, diventano l'elemento principale del quadro clinico. Lo scopo è quello di chiarire l'entità della sovrapposizione tra le sindromi con immunodeficienza e le forme con associazione tra immunodeficienza e malformazione d'organo (Fig. 1). In particolare ci si propone di precisare se la malformazione d'organo sia l'espressione di un difetto genetico a carico di una specifica linea cellulare o se rappresenti l'aspetto più rilevante di un meccanismo patologico che incide su molteplici processi cellulari (Tab. II).

Immunodeficienze primitive associate a malformazioni cardiache

La sindrome di DiGeorge è causata perlopiù da delezioni emizigotiche a carico del cromosoma 22q11.2, ma è stata descritta una forma in cui la delezione è localizzata a livello del braccio corto del cromosoma 10. Tra i geni contenuti nella regione deleta, il gene

Tab. I. Classificazione delle immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

I	Immunodeficienze combinate delle cellule T e B	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia intestinale multipla associata ad immunodeficienza grave combinata
II	Difetti prevalentemente anticorpali	
III	Altre sindromi con immunodeficienza ben definite	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Wiskott-Aldrich • Difetti del riparo del DNA (Sindrome di Nijmegen, deficit di Ligasi IV, deficit di Cernunnos, Atassia-Teleangiectasia) • Difetti del timo (sindrome di delezione del 22q11.2) • Displasia immuno-ossea (ipoplasia cartilagine-capelli [CHH] e displasia immuno-ossea di Schimke) • Sindrome di Comel-Netherton • Sindrome con Iper IgE (Job) • Malattia veno-occlusiva epatica associata ad immunodeficienza • Discheratosi congenita /sindrome di Hoyerall-Hreidarsson • Difetto di IKAROS
IV	Patologie con disregolazione immunitaria	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Chediak-Higashi • Sindrome di Griscelli di tipo 2 • Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2 • Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 9
V	Difetti congeniti del numero dei fagociti, della funzione, o di entrambi	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia grave congenita di tipo IV • Sindrome di Shwachman-Diamond
VI	Difetti dell'immunità innata	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome WHIM
VII	Malattie autoinfiammatorie	
VIII	Difetti del complemento	

Tbx1 codifica per un fattore di trascrizione implicato nello sviluppo degli archi faringei, da cui derivano il polo arterioso del cuore e il sistema dell'arco aortico, mentre il gene Crkl codifica per una proteina adattatrice coinvolta nel *signaling* intracellulare di chemochine e fattori di crescita. Un altro gene implicato è Fgf8 che appartiene alla famiglia dei *Fibroblastic Growth Factors* e partecipa alla regolazione della proliferazione, del differenziamento e della migrazione cellulare. Si ipotizza che Fgf8 interagisca con Tbx1 nello sviluppo del tratto di efflusso cardiaco. La deplezione di Tbx1 e di Fgf8 si associa anche ad alterazioni del timo, delle paratiroidi, del palato e cranio-facciali. L'interruzione dell'arco aortico di tipo B e il tronco arterioso persistente sono le principali anomalie cardiovascolari associate alla sindrome di DiGeorge. Altre alterazioni descritte sono la tetralogia di Fallot, il difetto del setto interventricolare, l'atresia della valvola polmonare e la trasposizione delle grandi arterie.

La neutropenia grave congenita di tipo 4 si associa frequentemente a condizioni malformative. Essa è causata dalla mutazione del gene G6PC3 che codifica per la subunità catalitica 3 della glucosio 6 fosfatasi (G6Pasi). Tale gene è localizzato a livello del

cromosoma 17q21.31 e la modalità di trasmissione della malattia è autosomica recessiva. La disfunzione della G6Pasi determina un'alterazione del metabolismo energetico cellulare, una compromissione dell'attività fagocitica e della chemiotassi durante la risposta infiammatoria. La ridotta attività di questo enzima potrebbe essere determinante nelle fasi di sviluppo fetale e post-natale causando le tipiche alterazioni dello sviluppo associate alla neutropenia. Le cardiopatie congenite più frequentemente riportate sono il difetto del setto interatriale, le anomalie valvolari e la pervietà del dotto arterioso, ma sono descritte anche malformazioni renali, urogenitali, epatiche e scheletriche.

La sindrome WHIM³ è una malattia a trasmissione autosomica dominante, dovuta a mutazioni eterozigoti del gene CXCR4, mappato sul cromosoma 2q21. Quest'ultimo codifica per un recettore delle chemochine e la delezione della sua estremità C-terminale determina un'aumentata responsività al ligando CXCL12. L'asse CXCL12/CXCR4 assume un ruolo cruciale nel traffico dei leucociti, e in particolare nel rilascio dei neutrofili dal midollo osseo, ma anche nello sviluppo delle strutture cardiache. È stata descritta un'aumentata incidenza della tetralogia di Fallot in pazienti con



Fig. 1. Immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

Tab. II. Genetica delle immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

Immunodeficienza primitiva	Modalità di trasmissione	Geni mutati	Omim geni	Cromosoma	Organi interessati
Sindrome di delezione del 22q11.2	AD, sporadica	TBX1 FGF8 CRKL	602054 600483 602007	22q11.21	Cuore, rene, scheletro
Sindrome WHIM	AD	CXCR4	162643	2q21	Cuore, scheletro
Neutropenia grave congenita di tipo IV	AR	G6PC3	611045	17q21.31	Cuore, rene
Sindrome CHARGE	AD	CHD7	608892	8q12.1-q12.2	Cuore, apparato urogenitale
Sindrome di Kabuki	AD, sporadica	MLL2	602113	12q13.12	Cuore, scheletro
Sindrome di Rubinstein-Taybi	AD	CREBBP	600140	16p13.3	Cuore, scheletro
Monosomia 18p	Sporadica	-	-	18p	Cuore, scheletro
Sindrome di Nijmegen	AR	NBS1	602667	8q21.3	Rene, scheletro, midollo osseo
Deficit di Cernunnos	AR	NHEJ1	611290	2q35	Scheletro, midollo osseo
Sindrome Ligasi IV	AR	LIG4	606593	13q22	Scheletro, midollo osseo
Atassia Teleangiectasia	AR	ATM	208900	11q22.3	SNC, cute
Sindrome da Iper IgE (Job)	AD, AR	STAT3 DOCK8 TYK2	102582 611432 176941	17q21.2 9p24.3 19p13.2	Scheletro
SCID da difetto di ADA	AR	ADA	608958	20q13.12	Scheletro, SNC
Ipoplasia cartilagine-capelli (CHH)	AR	RMRP	157660	9p13.3	Scheletro
Displasia immuno-ossea di Schimke	AR	SMARCA1	606622	2q35	Scheletro
Sindrome da immunodeficienza primitiva dovuta a deficit di p14	AR	MAPBPIP	610389	1q22	Scheletro
Sindrome di Roifman-Melamed	Sconosciuta	ACP5	171640	19p13.2	Scheletro
Sindrome di Omenn	AR	DCLRE1C RAG1 RAG2	605988 179615 179616	10p13 11p12 11p12	Scheletro
Sindrome di Chediak-Higashi	AR	LYST	606897	1q42.3	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Griscelli di tipo 2	AR	RAB27A	603868	15q21.3	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2	AR	AP3B1	603401	5q14.1	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 9	AR	PLDN	604310	15q21.1	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Hoyerall-Hreidarsson	X-linked	DKC1	300126	Xq28	SNC
Sindrome di Vici	AR	EPG5	615068	18q12.3-q21.1	SNC
Sindrome di Shwachman-Diamond	AR	SBDS	607444	7q11.21	Scheletro

sindrome WHIM. Questo reperto fa presupporre un potenziale coinvolgimento dell'asse CXCL12/CXCR4 nella formazione dei setti ventricolari e delle valvole cardiache.

Nella sindrome CHARGE le anomalie cardiache più frequentemente descritte sono la tetralogia di Fallot, la persistenza del dotto arterioso, il canale atrioventricolare completo e i difetti settali. Oltre alle alterazioni cardiache la definizione della sindrome è soddisfatta dalla compresenza di altri criteri quali il coloboma, l'atresia delle coane, il ritardo di crescita e di sviluppo, le anomalie genitourinarie e le alterazioni uditive, olfattorie e di altri nervi cranici. Un tale coinvolgimento multisistemico è spiegabile da un'aberrazione dello sviluppo embrionale e fetale, dovuta ad una mutazione del gene CHD7, mappato a livello del cromosoma 8q12. Tale gene codifica per un regolatore trascrizionale coinvolto nello sviluppo della cresta neurale. È stata riconosciuta un'associazione tra la sindrome CHARGE e un difetto dell'immunità cellulare che si manifesta con una linfopenia da moderata a grave⁴.

La sindrome di DiGeorge è causata perlopiù da delezioni emizigotiche a carico del cromosoma 22q11.2, ma è stata descritta una forma in cui la delezione è localizzata a livello del braccio corto del cromosoma 10.

Immunodeficienze primitive associate a malformazioni del rene e del tratto urogenitale

Le malformazioni del rene e del tratto urogenitale generalmente non rappresentano l'elemento preminente all'interno del quadro clinico, ma si presentano in associazione ad altre anomalie d'organo. Si ritrovano occasionalmente nella sindrome di DiGeorge, nella neutropenia grave congenita di tipo IV e nella sindrome da rotture cromosomiche di tipo Nijmegen. Le alterazioni renali includono l'agenesia o la displasia renale, il rene

multicistico, l'ostruzione delle vie urinarie, il reflusso vescico-ureterale e la duplicazione degli ureteri.

La sindrome da rotture cromosomiche tipo Nijmegen, a trasmissione autosomica recessiva, è dovuta alla mutazione del gene NBS1 che codifica per la nibrina, la cui funzione consiste nel riparare le rotture a doppio filamento del DNA. Tale capacità dipende dalla presenza di tutti gli elementi del complesso MRE11/RAD50/NBS. La perdita dell'integrità di questo complesso si traduce in una difettiva risposta alla produzione di intermedi reattivi dell'ossigeno che si verifica dopo l'esposizione a mutageni. Ne conseguono un danno al DNA, un'instabilità cromosomica ed un aumentato rischio di cancro.

Le malformazioni del rene e del tratto urogenitale generalmente non rappresentano l'elemento preminente all'interno del quadro clinico, ma si presentano in associazione ad altre anomalie d'organo.

Immunodeficienze primitive associate a malformazioni del tratto gastrointestinale

Le malformazioni del tratto gastrointestinale si ritrovano come tratto emergente dell'atresia intestinale multipla associata ad immunodeficienza grave combinata (SCID). Si tratta di una sindrome a trasmissione autosomica recessiva, la cui eziologia è ignota, essendo invocati fattori genetici ed ambientali che influenzano lo sviluppo del tratto digerente.

Immunodeficienze primitive associate a malformazioni scheletriche

Le malformazioni scheletriche sono presenti in associazione all'immunodeficienza in un notevole numero di sindromi. Si tratta di anomalie di sviluppo e di ossificazione dell'osso che si esprimono in modo eterogeneo sulla base dei segmenti ossei colpiti. Si possono

manifestare con bassa statura, osteolisi idiopatiche, sproporzione dei segmenti corporei e alterazioni dell'asse tra questi ultimi, alterazioni della curvatura della colonna vertebrale e anomalie delle dita.

In particolare, nella sindrome da Iper-IgE⁵, nota anche come sindrome di Job, si riscontrano osteopenia, fratture patologiche, scoliosi e iperestensibilità. La facies è caratteristica con fronte prominente, sella nasale larga, palato ogivale e prognatismo, le anomalie dentali sono costanti e si presentano come una ritenzione della dentizione decidua. La patogenesi di questa sindrome è da ricondurre ad un'alterazione della cascata del segnale intracellulare JAK-STAT, innescata dalle citochine IL-6, IL-23, IL-10 coinvolte nella regolazione dell'infiammazione. La mutazione più frequentemente riportata riguarda STAT3 che partecipa alla trasduzione del segnale attivando la trascrizione del DNA. In questo caso la modalità di trasmissione è autosomica dominante. Meno frequente è la forma autosomica recessiva dovuta ad una mutazione in omozigosi del gene DOCK8 che codifica per una proteina coinvolta nel *signaling* intracellulare. Recentemente è stato descritto un altro gene TYK2, responsabile di una forma

a trasmissione autosomica recessiva, che codifica per una proteina della famiglia delle tirosinchinasi.

Nell'ipoplasia cartilagine-capelli (*Cartilage Hair Hypoplasia*, CHH) l'alterazione delle metafisi ossee, rilevabile a livello radiologico, determina una bassa statura, eventualmente associata ad arti corti e deformati. Altre anomalie riguardano i capelli, sottili e radi, i legamenti, la cui lassità può causare instabilità delle articolazioni, la curvatura della colonna vertebrale e la morfologia del torace. Il difetto immunologico si manifesta con una linfopenia di gravità variabile, mentre l'immunità umorale è generalmente risparmiata. La mutazione causale riguarda il gene RMRP che codifica per un componente di un'endoribonucleasi che catalizza l'idrolisi dell'RNA mitocondriale.

L'ipoplasia cartilagine-capelli va posta in diagnosi differenziale con la displasia immuno-ossea di Schimke, caratterizzata a livello scheletrico da displasia spondilo-epifisaria e da una bassa statura disarmonica. Altri reperti sono i dismorfismi facciali, le alterazioni cutanee e dei capelli e il coinvolgimento renale, con una sindrome nefrosica progressiva che si manifesta dapprima con proteinuria ed ipertensione arteriosa e

Tab. III. Alterazioni d'organo riscontrate per tipo di sistema/apparato.

Sistema/apparato	Alterazioni riscontrate
Cuore	<ul style="list-style-type: none"> • Difetto del setto interventricolare/interatriale • Pervietà del dotto di Botallo • Tetralogia di Fallot • Coartazione aortica • Tronco arterioso comune • Canale atrioventricolare completo • Patologia valvolare
Rene e tratto urogenitale	<ul style="list-style-type: none"> • Agenesia/ipoplasia/displasia renale • Ostruzione ureterale • Duplicità/bifidità/ectopia ureterale • Ipoplasia dei genitali
Tratto gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia intestinale multipla
Scheletro	<ul style="list-style-type: none"> • Bassa statura armonica/disarmonica • Osteopenia/osteolisi idiopatiche • Anomalie di curvatura della colonna vertebrale • Deformità del torace • Deformità degli arti e alterazioni dell'asse tra i segmenti corporei • Iperlassità legamentosa • Displasia spondilo-epifisaria
Sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Ipoplasia cerebellare • Agenesia del corpo calloso • Microcefalia
Generali	<ul style="list-style-type: none"> • Dismorfismi facciali • Microcrania/macrocrania • Alterazioni della pigmentazione di cute/capelli/occhi • Ritardo mentale/di crescita

poi con insufficienza renale terminale. Dal punto di vista immunologico si ha un difetto dell'immunità cellulo-mediata. La base genetica di circa il 50-60% dei casi è stata identificata nella mutazione in omozigosi o eterozigosi composta del gene SMARCA1, a livello del cromosoma 2q35 che codifica per una proteina deputata al rimodellamento della cromatina.

Una forma di immunodeficienza primitiva in cui anomalie scheletriche, come la disostosi metafisaria, la bassa statura e la deformità del torace, convivono con un difetto dell'immunità innata, invece che dell'immunità cellulare, è la sindrome di Shwachman-Diamond. Si tratta di una malattia ematologica che oltre alla neutropenia si accompagna anche ad anemia e trombocitopenia. C'è la possibilità che il quadro ematologico evolva in una sindrome mielodisplastica o in una leucemia mieloblastica acuta. Un altro elemento condizionante il decorso clinico è la presenza di un'insufficienza pancreatica esocrina, dovuta ad una lipomatosi del pancreas. La causa di tale condizione, trasmessa con modalità autosomica recessiva, è la mutazione del gene SBDS, localizzato a livello del cromosoma 7q11. Quest'ultimo codifica per una proteina ubiquitaria, coinvolta nel metabolismo dell'RNA e nella funzione dei ribosomi.

Le malformazioni scheletriche sono presenti in associazione all'immunodeficienza in un notevole numero di sindromi e si esprimono in modo eterogeneo sulla base dei segmenti ossei colpiti.

Immunodeficienze primitive associate a malformazioni del sistema nervoso

Sebbene alcune forme di immunodeficienza siano associate a ritardo mentale e microcefalia, il riscontro di una malformazione del sistema nervoso non è così frequente. La sindrome di Hoyerall-Hreidarsson⁶ è una grave malattia in cui sono presenti ipoplasia cerebellare, assenza del corpo calloso, microcefalia,

ritardo mentale e di crescita e pancitopenia. Il difetto immunologico associato è stato descritto come un'immunodeficienza grave combinata T+ B- NK- associata ad insufficienza midollare⁷. Le basi genetiche sono perlopiù ignote, ma sono state rinvenute in alcuni casi mutazioni del gene DKC1, lo stesso che è alterato nella discheratosi congenita. Tale gene codifica per una componente del complesso della telomerasi ed è localizzato a livello del cromosoma X.

Si osserva inoltre microcefalia a suscettibilità allo sviluppo di linfomi nelle sindromi da rottura del DNA come la sindrome di Nijmegen, il deficit di Ligasi IV ed il deficit di Cernunnos. Tali condizioni sono caratterizzate da radiosensibilità e aumento di rotture cromosomiche dopo coltura con bleomicina. Esse sono dovute a difetti nei meccanismi di riparazione del DNA che comportano anomalie nel processo di VDJ recombination nei linfociti T e B che danno luogo a linfopenia e deficit anticorpale che spesso inizia sotto forma di deficit di IgA. Allo stesso gruppo di difetti, appartiene anche l'ataxia-teleangiectasia (AT) che si caratterizza per il riscontro di atassia e teleangiectasie, l'aumento della alfa-fetoproteina plasmatica, mentre manca la microcefalia ed il ritardo mentale che si riscontrano negli altri difetti di riparazione del DNA. Anche nella AT si osserva un esordio del deficit immunologico con deficit di IgA che poi si estende alle altre sottoclassi, mentre nella seconda decade c'è un rischio aumentato di tumori.

Sebbene alcune forme di immunodeficienza siano associate a ritardo mentale e microcefalia, il riscontro di una malformazione del sistema nervoso non è così frequente.

Immunodeficienze primitive associate ad anomalie oculo-cutanee

La sindrome di Chediak Higashi si caratterizza per la presenza di ipopigmentazione di cute, occhi e capelli, difetti della coagulazione e disturbi neurologici, tra cui la neuropatia periferica. L'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche è legata ad un difetto funzio-

Tab. IV. Funzione dei geni mutati nelle diverse forme di immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

Gene	Funzione
TBX1 FGF8 CRKL	<ul style="list-style-type: none"> • Fattore di trascrizione • Fattore di crescita • Proteina adattatrice del signaling intracellulare
CXCR4	• Recettore di membrana
G6PC3	• Subunità catalitica di un enzima del metabolismo energetico cellulare
CHD7	• Fattore di trascrizione
MLL2	• Enzima
CREBBP	• Fattore di trascrizione
NBS1	• Proteina di riparo del DNA
NHEJ1	• Proteina di riparo del DNA
STAT3 DOCK8 TYK2	<ul style="list-style-type: none"> • Trasduzione del segnale e attivatore della trascrizione • Proteina del signaling intracellulare • Enzima del signaling intracellulare
ADA	• Enzima del metabolismo delle purine
RMRP	• Endoribunucleasi che catalizza l'idrolisi dell'RNA
SMARCAL1	• Rimodellamento della cromatina
MAPBPIP	• Regolatore del signaling intracellulare
ACP5	• Enzima
DCLRE1C RAG1 RAG2	<ul style="list-style-type: none"> • Riparo del DNA e ricombinazione V(D)J • Enzima coinvolto nella ricombinazione V(D)J • Enzima coinvolto nella ricombinazione V(D)J
LYST	• Traffico lisosomiale
RAB27A	• Trasduzione del segnale
AP3B1	• Formazione degli organelli intracellulari
PLDN	• Traffico intracellulare delle vescicole
DKC1	• Processamento dell'rRNA
EPG5	• Autofagia lisosomiale
SBDS	• Metabolismo dell'RNA

nale dei leucociti e dei linfociti NK, a livello dei quali è possibile rilevare delle caratteristiche inclusioni lisosomiali all'esame dello striscio di sangue periferico. Infatti la mutazione all'origine della malattia riguarda il gene *LYST* che codifica per una proteina coinvolta nel traffico lisosomiale. La prognosi è compromessa a causa della possibile evoluzione in una fase accelerata di malattia con infiltrazione linfoistocitaria di diversi organi.

La sindrome di Chediak Higashi va posta in diagnosi differenziale con la sindrome di Griscelli di tipo 2,

anch'essa caratterizzata da ipopigmentazione, immunodeficienza, dovuta ad un difetto dei linfociti T e NK, alterazioni neurologiche incostanti ed evoluzione verso una linfoistocitosi emofagocitica. L'esame al microscopio ottico del capello permette di distinguere le due condizioni. La sindrome di Griscelli di tipo 2 è dovuta ad una mutazione del gene *RAB27A* che codifica per una proteina di membrana coinvolta nel trasporto intracellulare e nella trasduzione del segnale.

La sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2 si associa ad albinismo oculocutaneo, diatesi emorragica e accumulo intracellulare di ceroidi e lipofusina che si manifesta con interessamento patologico polmonare e intestinale. Come nella sindrome di Chediak Higashi c'è un difetto nella formazione e nel traffico intracellulare delle vescicole. La sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2 si distingue dalle altre forme per un'aumentata predisposizione alle infezioni dovuta ad una neutropenia congenita, la causa è una mutazione del gene *AP3B1* che codifica per una proteina coinvolta nella formazione dei melanosomi, dei granuli piastrinici e dei lisosomi. Recentemente è stata identificata un'associazione tra immunodeficienza e sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 9, dovuta a mutazione del gene *PLDN* che codifica per una proteina coinvolta nel traffico intracellulare delle vescicole⁸.

Conclusioni

Le malformazioni che più frequentemente si riscontrano in associazione all'immunodeficienza primitiva riguardano il sistema scheletrico e il cuore, mentre meno frequente è il coinvolgimento del rene, del tratto gastrointestinale e del sistema nervoso (Tab. III). L'anomalia d'organo difficilmente è isolata, ma fa parte di un quadro clinico complesso in associazione ad altre manifestazioni tra le quali malformazioni minori.

Lo studio dei geni implicati dimostra come questi abbiano un ruolo in funzioni essenziali per la sopravvivenza cellulare e perciò comuni a diverse linee cellulari (Tab. IV). Tra queste la trascrizione, la duplicazione e il riparo del DNA e il metabolismo energetico. In altri casi sono interessati meccanismi più specifici implicati nella risposta immunitaria, come la trasduzione del segnale in risposta al legame tra recettore e fattore di crescita o citochina. Le immunodeficienze primitive con malformazioni d'organo sono quindi da ricondurre alla categoria delle forme sindromiche

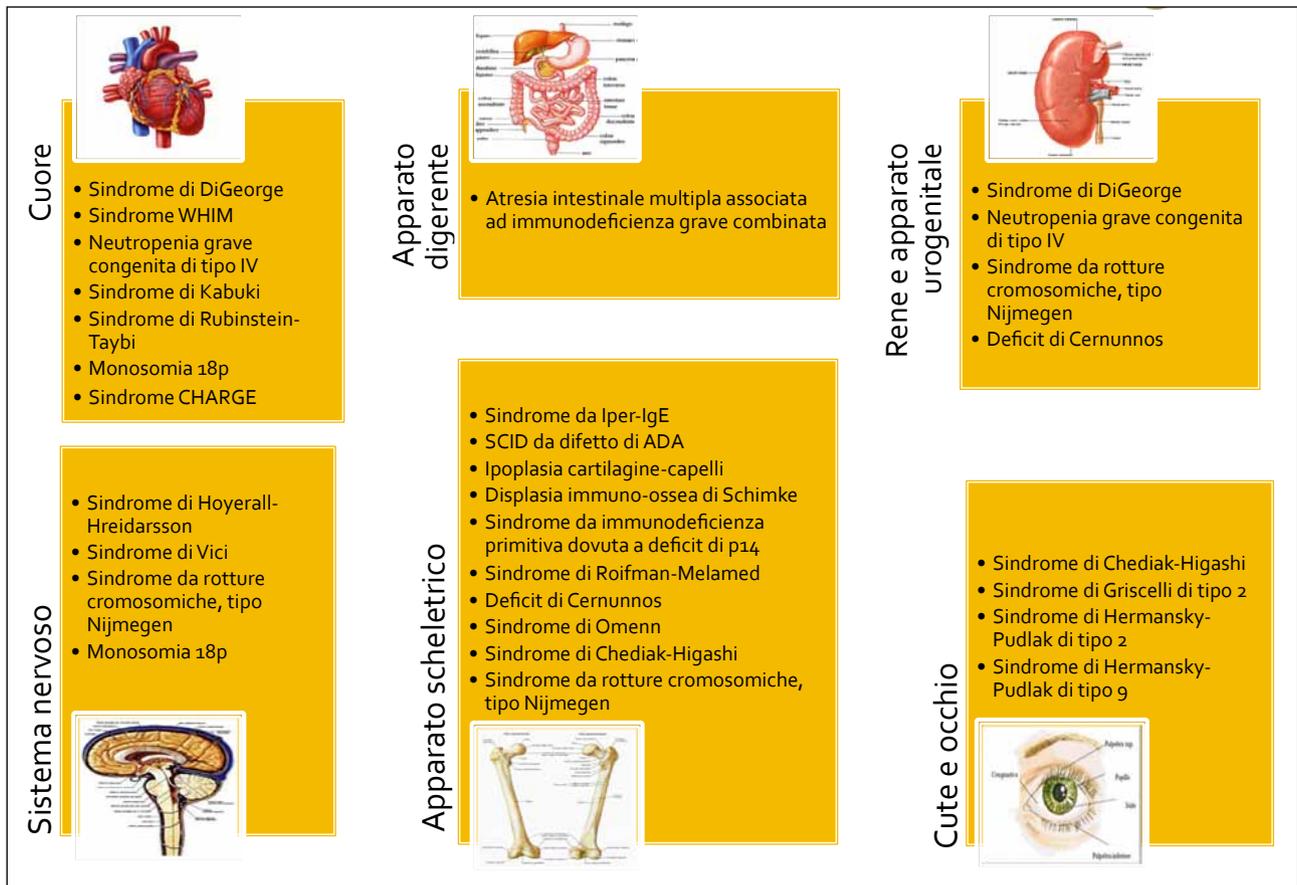


Fig. 2. Sindromi associate a malformazioni d'organo.

di immunodeficienza primitiva con le quali condividono manifestazioni cliniche ed eziologia. Il motivo di un preferenziale interessamento di un organo rispetto agli altri è da ricercare nello studio ancora in corso dell'espressione dei geni implicati nelle varie fasi dell'organogenesi e della morfogenesi (Fig. 2). Di conseguenza, di fronte alla presentazione di un quadro malformativo alla nascita, il primo atto consiste nella ricostruzione dell'anamnesi familiare attraverso un albero genealogico per valutare l'eventuale ereditarietà della condizione. Il secondo atto consiste nella ricerca di elementi dismorfici o altre manifestazioni che possano essere suggestive di un quadro sindromico. In questo caso sono indicate indagini genetiche per identificare l'eziologia della condizione. L'esecuzione di esami immunologici, dapprima di primo e poi di secondo livello, è giustificata dalla descritta associazione tra la condizione sindromica e un difetto immunologico (Fig. 3). Si viene così a definire la complessità del problema dell'associazione tra immunodeficienze primitive e

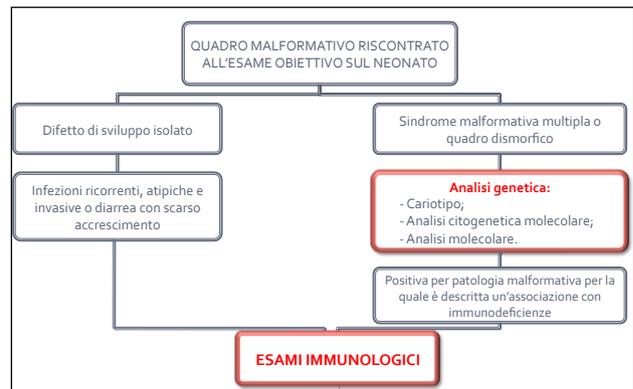


Fig. 3. Iter diagnostico suggerito a partire dal riscontro di un quadro malformativo alla nascita.

patologia malformativa, che comincia al momento della definizione dell'eziologia e dei meccanismi patogenetici, continua con la formulazione di un modello diagnostico e culmina nella gestione terapeutica e assistenziale del paziente (Fig. 4).

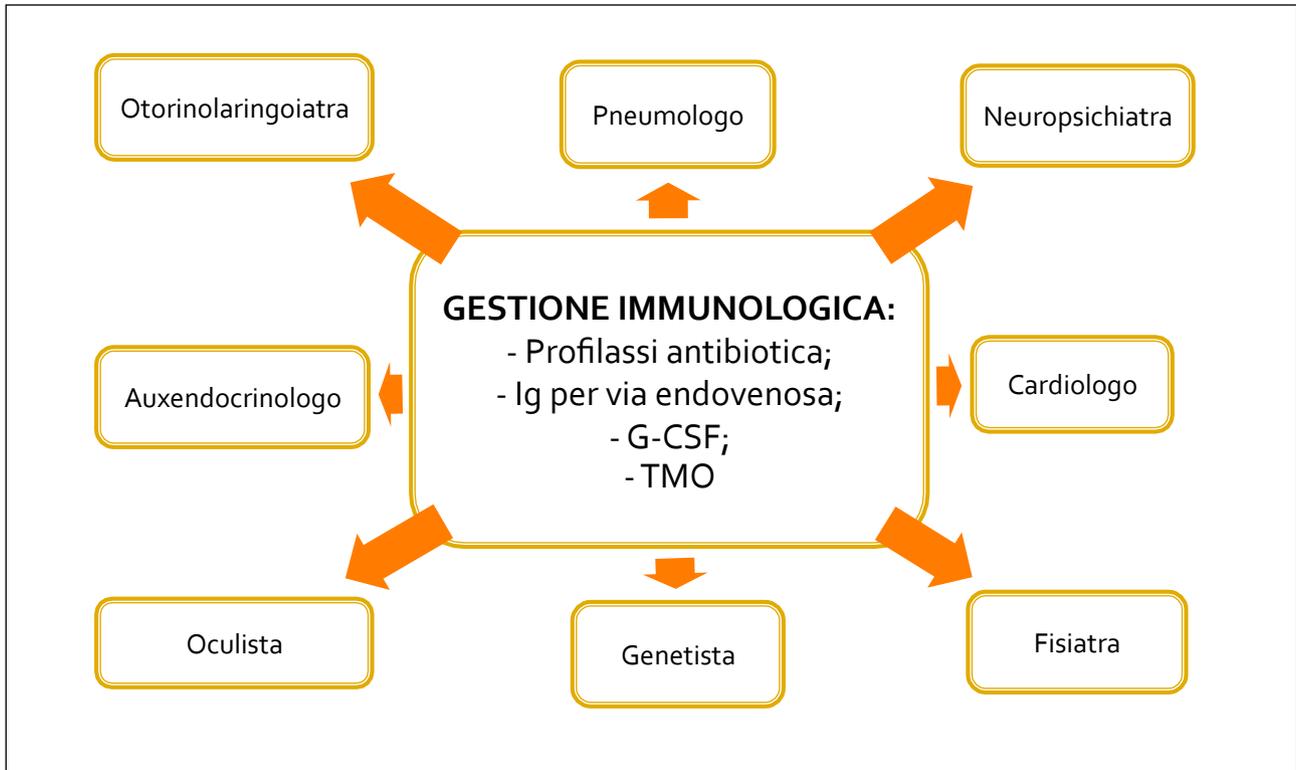


Fig. 4. Presa in carico assistenziale.

Bibliografia

- 1 Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, et al. *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency*. Front Immunol 2011;2:54.
- 2 Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. *Educational paper. Syndromic forms of primary immunodeficiency*. Eur J Pediatr 2011;170:259-308.
- 3 Badolato R, Dotta L, Tassone L, et al. *Tetralogy of fallot is an uncommon manifestation of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome*. J Pediatr 2012;161:763-5.
- 4 Chopra C, Baretto R, Duddridge M, et al. *T-cell immunodeficiency in CHARGE syndrome*. Acta Paediatr 2009;98:408-10.
- 5 Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. *STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome*. N Engl J Med 2007;357:1608-19.
- 6 Dokal I. *Dyskeratosis congenita*. Hematology. American Society of Hematology Education Program, 2011;2011:480-6.
- 7 Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, et al. *A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyerall-Hreidarsson syndrome*. Br J Haematol 2002;119:765-8.
- 8 Badolato R, Prandini A, Caracciolo S, et al. *Exome sequencing reveals a pallidin mutation in a Hermansky-Pudlak-like primary immunodeficiency syndrome*. Blood 2012;119:3185-7.

Dermatite allergica da contatto nei bambini: quali fattori sono rilevanti? (revisione della letteratura)

Flora B. de Waard-van der Spek¹, Klaus E. Andersen², Ulf Darsow³, Charlotte G. Mortz², David Orton⁴, Margitta Worm⁵, Antonella Muraro⁶, Peter Schmid-Grendelmeier⁷, Ramon Grimalt⁸, Radoslaw Spiewak⁹, Odilija Rudzeviciene¹⁰, Carsten Flohr¹¹, Susanne Halcken¹², Alessandro Fiocchi¹³, Luis M. Borrego¹⁴ & Arnold P. Oranje¹⁵

¹Department of Dermatology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam and KinderHaven Havenziekenhuis, Rotterdam, The Netherlands; ²Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ³Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technische Universität München, ZAUM-Center for Allergy and Environment, Munich, Germany; ⁴Department of Dermatology & Allergy, Amersham Hospital Whielden Street, Amersham Bucks, UK; ⁵Department of Dermatology and Allergy, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁶Department of Pediatrics, Padua General University Hospital, Padua, Italy; ⁷Department of Dermatology, Allergy Unit, University of Zürich, Zürich, Switzerland; ⁸Department of Dermatology, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁹Department of Experimental Dermatology and Cosmetology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; ¹⁰Faculty of Medicine Clinic of Children's Diseases, Vilnius University Children Hospital, Vilnius, Lithuania; ¹¹Department of Paediatric Dermatology & Allergy, St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospital NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK; ¹²Department of Pediatrics, Odense University Hospital, Odense, Denmark; ¹³Division of Allergy, Pediatric Hospital Bambino Gesù, Rome, Vatican City, 00165, Italy; ¹⁴Department of Allergology/Immunology, Hospital CUF Descobertas, Lisbon, Portugal; ¹⁵Departments of Dermatology and Pediatrics, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital and KinderHaven Havenziekenhuis, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam, The Netherlands



Parole chiave

dermatite allergica da contatto; bambini; sensibilizzazione; allergeni; irritanti; patch tests; eczema resistente alla terapia; eczema cronico ricorrente; dermatite atopica; apteni

Abstract

La dermatite allergica da contatto (DAC) è in aumento nei bambini e la sensibilizzazione ad allergeni da contatto può cominciare sin da molto piccoli. La barriera epidermica è cruciale per lo sviluppo della sensibilizzazione e dello scatenamento di DAC. I fattori che possono influenzare l'insorgere della sensibilizzazione nei bambini sono la dermatite atopica, difetti della barriera cutanea e contatto intenso e ripetuto con allergeni. Nonostante la prevalenza non sia alta, il trattamento topico di DAC è associato a sensibilizzazione cutanea. In casi di eruzioni cutanee persistenti ai piedi o di dermatiti definite in modo marcato sulla parte inferiore delle gambe bisogna considerare la possibilità che si tratti di DAC causata da apteni presenti nelle calzature o nei parastinchi. Il polimorfismo clinico della dermatite da contatto ai capi di abbigliamento può determinare delle difficoltà nella diagnosi di dermatite da tessuti. In età pediatrica i giocattoli sono un'altra potenziale fonte di esposizione agli apteni, specialmente i cosmetici giocattolo come i profumi, i rossetti e gli ombretti. I più frequenti allergeni da contatto nei bambini sono i metalli, i profumi, i conservanti, la neomicina, i composti chimici della gomma e più recentemente anche i coloranti. È molto importante ricordare che la DAC nei bambini molto piccoli non è rara, e dovrebbe essere sempre presa in considerazione quando si visitano bambini con eczema recidivante. I bambini dovrebbero essere sottoposti a patch test con una selezione di allergeni con la più alta proporzione di reazioni positive di rilievo a patch test. Il modello di esposizione all'allergene varia in base ai gruppi di età e gli adolescenti possono anche essere esposti a allergeni occupazionali. L'obiettivo di questa review è alertare il pediatra e il dermatologo circa la frequenza di DAC nei bambini molto piccoli e circa l'importanza di eseguire patch test in ogni caso di eczema cronico ricorrente o resistente alla terapia.

La dermatite allergica da contatto (DAC) nei bambini è in aumento (1). La sensibilizzazione agli allergeni da contatto può cominciare in età molto precoce: i dati sulla prevalenza dell'allergia da contatto nei bambini che fanno visite dermatologiche variano tra il 15% e il 71% (2-5). Tra i test diagnostici il patch test rappresenta il gold standard (6, 7). È difficile confrontare le diverse popolazioni di pazienti perché il loro numero varia da 53 a 1023 pazienti, e vi sono notevoli variazioni nella distribuzione di sesso ed età, nei materiali usati nei patch test, nella metodologia, e nella selezione degli allergeni per i patch test. Inoltre vi sono differenze regionali nell'esposizione a diversi allergeni. I più comuni allergeni da contatto nei bambini sono i metalli (nichel, cobalto e cromo), le fragranze, i conservanti, la neomicina, i composti chimici della gomma e la resina p-ter-butilfenol-formaldeidica (2, 8-12).

In questa revisione presentiamo i dati epidemiologici e i fattori che possono influenzare una sensibilizzazione precoce agli allergeni da contatto in età pediatrica. In particolare discuteremo la relazione tra sensibilizzazione da contatto e dermatite atopica, il ruolo di emollienti e di prodotti per la cura della pelle, di rimedi naturali, la dermatite periorale e perianale, la dermatosi giovanile plantare, e il ruolo di scarpe, parastinchi, tatuaggi, tessuti, pannolini e giocattoli.

Epidemiologia

Negli ultimi 30 anni diversi studi hanno riferito un numero considerevole di bambini con allergia da contatto e dermatite allergica da contatto (DAC), a conferma del fatto che la dermatite allergica da contatto è comune in età pediatrica e può causare un problema clinico significativo (1, 2).

L'incidenza e la prevalenza dell'allergia da contatto e della DAC nella popolazione infantile generale sono pressoché sconosciute perché sono stati condotti pochi studi sistematici su popolazioni non selezionate (2). A Odense, in Danimarca, è stata osservata una prevalenza di allergia da contatto del 15,2% tra 1146 studenti dell'ottavo grado (14 anni di età) (8). La prevalenza puntuale di DAC era dello 0,7% e la prevalenza nel corso della vita era stimata attorno al 7%. Altri studi hanno riferito una prevalenza puntuale di allergia da contatto del 13,3–23,3% in bambini non selezionati di età 5–14, 7–12 e età <18 anni rispettivamente (9–11). Tuttavia, poiché la rilevanza dei risultati positivi dei patch test non veniva fornita e conseguentemente non poteva essere fatta una accurata stima di DAC, le percentuali presentate potrebbero essere troppo alte. Uno studio condotto su 321 bambini molto piccoli di età mostrava un'alta prevalenza di sensibilizzazione da contatto. In particolare duecento bambini (62,3%; 102 bambine e 98 bambini di età 3–36 mesi [età media 27 + 5.6

mesi]) avevano sviluppato almeno una reazione positiva. Le più frequenti reazioni positive ai patch test erano quelle a metalli, coccobetaina, neomicina e metil-cloro-isotiazolinone/metilisotiazolinone (7). In una recente revisione i tassi riportati di sensibilizzazione in gruppi selezionati di bambini con sospetto di DAC (1) sono del 26,6–95,6%, cioè più alti di quelli trovati in studi simili condotti precedentemente. La rilevanza associata è del 51,7–100%. Né il sesso né la presenza o l'assenza di dermatite atopica sembrano aver influenzato il rischio di DAC.

Il tasso di sensibilizzazione aumenta con l'età di pari passo con l'accumularsi dell'esposizione ambientale. Molti studi hanno riferito prevalenze che aumentano all'aumentare dell'età o tassi simili di prevalenza nei diversi gruppi di età (10, 11). Tuttavia, alcuni studi hanno osservato un tasso più alto di allergia da contatto tra i bambini più piccoli (13, 14). La maggioranza degli studi ha rilevato una predominanza femminile nella allergia da contatto e nella DAC (2, 8, 15). In particolare l'allergia al nickel è risultata più comune tra le bambine (2). Il nickel è anche uno degli allergeni da contatto più frequenti nei pazienti con dermatite atopica. Tuttavia i bambini piccoli non vengono sottoposti a patch test quanto i bambini più grandi e gli adulti. Belloni-Fortina et al. (7) hanno valutato le sensibilizzazioni da contatto in pazienti di età inferiore a 3 anni con sospetta dermatite da contatto e non hanno trovato differenze significative tra i bambini di età inferiore e superiore ai 24 mesi. La sensibilizzazione da contatto non è rara nei bambini più piccoli e la rilevanza clinica di questo fenomeno necessita approfondimenti.

La prevalenza dell'allergia da contatto nel tempo è stata osservata in due studi. L'impressione complessiva è che l'allergia da contatto sia diventata più frequente negli ultimi anni (13, 16). Entrambi gli studi hanno riportato che il tasso di sensibilizzazione a diversi allergeni si è modificato molto nel tempo e che pertanto è necessaria una valutazione periodica dei risultati dei patch test. Un'esposizione più frequente agli allergeni nei bambini più piccoli, per esempio attraverso il piercing dell'orecchio e l'uso di prodotti cosmetici, sembra almeno parzialmente responsabile dell'aumento osservato nella prevalenza. Una migliore capacità di diagnosi di DAC e l'aumento dell'uso dei patch test nei bambini, da cui deriva una migliore individuazione delle allergie da contatto, possono essere altre cause di quanto osservato.

DAC e filaggrina

Recentemente è stato dimostrato il ruolo chiave della proteina filaggrina (FLG) nel mantenere efficace la barriera

cutanea (17). Mutazioni con perdita di funzione del gene della filaggrina hanno mostrato una forte associazione con la dermatite atopica, e la mancanza di espressione di FLG può anche predisporre ad alcune forme di DAC poiché permette un contatto più facile degli apteni con le cellule epidermiche che presentano l'antigene. Fino a oggi i pochi studi condotti sull'associazione tra le mutazioni di FLG e DAC hanno indicato un aumento nel rischio di sensibilizzazione al nickel e hanno riferito reazioni alla bigiotteria, in particolare nelle donne e in presenza di dermatite atopica concomitante (18). Tuttavia non è stata osservata alcuna associazione con la sensibilizzazione ad altri apteni, e complessivamente, il ruolo delle mutazioni del gene della filaggrina nell'eziologia della DAC appare meno importante che nella DA. Inoltre è probabile che altri fattori genetici abbiano un ruolo nello sviluppo della DAC (19, 20).

Fattori che inducono l'allergia da contatto

I fattori che possono influenzare una sensibilizzazione precoce nei bambini sono l'atopia, in particolare la dermatite atopica, e altri fattori che inducono difetti della barriera cutanea e il contatto precoce con diversi apteni in grado di sensibilizzare i bambini.

Dermatite atopica

La dermatite allergica da contatto non è rara nei bambini con dermatite atopica (DA) (21–23). La relazione tra atopia e DAC non è stata ancora ben compresa e rimane controverso se i pazienti con DA siano più soggetti a DAC rispetto agli individui non atopici (24). Il ruolo dell'allergia da contatto nei pazienti con DA spesso è sottostimato. Gli studi indicano che c'è una prevalenza simile di DAC in pazienti con DA e non atopici (12, 14, 16, 23, 25–27), anche se in passato le evidenze indicavano tassi più bassi di DAC negli individui atopici (28). Inoltre un tasso più alto di reazioni falso positive era riportato negli individui atopici (29, 30).

Per evitare nei pazienti con DA il contatto con oggetti contenenti nickel, cosmetici profumati, e prodotti o medicazioni topiche contenenti lanolina e neomicina, bisognerebbe introdurre misure preventive fin da bambini (31).

La sensibilizzazione da contatto può peggiorare le condizioni della pelle e influenzare il decorso in pazienti con eczema atopico. Inoltre i soggetti atopici sensibilizzati possono avere reazioni a concentrazioni molto basse di allergeni da contatto a causa del funzionamento alterato della loro barriera cutanea e dell'ipe-

reattività a stimoli irritanti che acquisiscono le reazioni da contatto (32).

In un recente studio di 101 pazienti con sospetta dermatite allergica da contatto (48 maschi e 53 femmine, età 6–18 anni, media 11.7 anni), è stato osservato almeno un patch test positivo nell'89% dei pazienti atopici e nel 66% dei pazienti non atopici. I punteggi EASI (Eczema Area and Severity Index) superiori a 10 correlavano con una maggiore probabilità di trovare più di tre patch test positivi in un paziente. Le sensibilizzazioni più comuni erano quelle al nichel solfato (31%), seguite da quelle agli alcoli della lana (18%), alla resina p-ter-butilfenol-formaldeidica (resina PTBF) (15%), e al balsamo del Perù (12%).

Sono state osservate differenze significative tra pazienti con dermatite atopica e pazienti non atopici, con il 20% (n = 11) dei pazienti atopici che mostravano risposte positive al balsamo del Perù e il 19% (n = 10) di quelli con dermatite atopica che avevano reazioni al mix di fragranze numero 1(33). Tuttavia in altri studi non erano riportate differenze nei tassi di sensibilizzazione o di DAC in bambini con dermatite atopica paragonati a bambini non atopici (12–14, 16, 23, 26, 27).

Antisettici ed emollienti sembrano essere le più frequenti cause di allergia da contatto a trattamenti topici nei bambini con dermatite atopica. La clorexidina è uno degli allergeni spesso usati che portano a problemi cutanei (34). I corticosteroidi topici possono dare sensibilizzazione e, quando effettivamente vi danno luogo, le reazioni ai patch test sono ritardate e devono essere lette sette giorni dopo o più (34–36). Buxefamac è un farmaco antinfiammatorio non steroideo usato a livello topico in diverse specialità. Nei pazienti con dermatite atopica sono state osservate differenze nei tassi di sensibilizzazione a questo farmaco, dovute probabilmente alla differenza nell'esposizione (31, 34). A causa del rischio (relativamente basso) di reazioni allergiche serie e di reazioni simili a eritema multiforme dopo somministrazione topica di buxefamac, e di prove molto limitate della sua efficacia, lo European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha concluso che i benefici dei farmaci contenenti buxefamac non sono superiori ai rischi e ha raccomandato che siano ritirati dal mercato nell'Unione Europea (37).

I pazienti atopici si trovano a rischio significativo di sviluppare dermatite da contatto, specialmente delle mani, quando esposti a fattori irritanti occupazionali, che siano chimici o riguardanti le acque o il suolo. Dovrebbero essere sviluppate e ottimizzate delle strategie precauzionali per ridurre l'incidenza della dermatite occupazionale nei pazienti con dermatite atopica (38, 39).

Emollienti e prodotti per la cura della pelle

I prodotti emollienti sono stati usati per molti anni, specialmente nella dermatite atopica, di cui sono considerati il pilastro principale nella terapia di mantenimento. Vengono usati anche nella dermatite allergica da contatto come terapia supplementare. L'idratazione della pelle generalmente viene mantenuta con l'applicazione di emollienti a base idrofilica almeno due volte al giorno. Le preparazioni barriera possono anche presentarsi sotto forma di oli da bagno o gel per la doccia, emulsioni o soluzioni micellari. C'è scarsa evidenza dei benefici che derivano dall'uso di emollienti. Un trial controllato randomizzato condotto da Grimalt ha mostrato che l'uso corretto di emollienti riduceva la quantità di corticosteroidi necessari per l'efficacia del trattamento (40). Certe lozioni idratanti potrebbero migliorare il funzionamento della barriera cutanea negli atopici e ridurre la loro suscettibilità agli agenti irritanti (41). Tuttavia mancano dati riguardanti i pazienti con dermatite allergica da contatto. I regimi per la terapia di base e di mantenimento attendono ancora di essere validati sulla base delle revisioni sistematiche, ed è in preparazione una review Cochrane (42). Un emolliente consiste di un componente che contiene un vettore lipofilo (oli naturali o cere composti di oli sintetici minerali) e/o di componenti idrofilici (acqua, idratanti, gel), e altri ingredienti (un idratante, emulsionanti e conservanti).

I prodotti a base di urea sono adatti all'uso nei bambini di almeno 3 anni di età. Nei bambini molto piccoli questi prodotti spesso causano pizzicore o sensazioni di bruciore. La glicerina sembra meglio tollerata nei bambini più

piccoli (41). I prodotti con un alto contenuto di glicole di propilene possono causare dermatite irritante da contatto, dermatite allergica da contatto e orticaria non immunologica da contatto, e non dovrebbero essere usati nei bambini di età inferiore ai due anni (43). Molti degli additivi menzionati sono potenziali sensibilizzanti da contatto (44) (Tabella 1). Vi sono alcune evidenze che un largo uso preventivo di emollienti che contengono allergeni come le arachidi (45) o l'avena (46) possono indurre eczema allergico e aumentare il rischio di sensibilizzazione della pelle e di allergia. La maggioranza dei casi di dermatite allergica da contatto ai prodotti di cura della pelle è causata da cosmetici di lunga durata. Il rischio di sviluppare dermatite allergica da contatto da prodotti che si risciacquano, come saponi, shampoo e schiume da bagno, è stato studiato di meno; tuttavia sembrano raramente una causa di dermatite nei bambini (47). I prodotti che rilasciano formaldeide, *metil-dibromo-glutaronitrile* (MDBGN), *cocamidopropil betaina*, e raramente *metilcloroisotiazolinone* (MCI/MI) possono essere i colpevoli. Questi conservanti sono aggiunti ai cosmetici e ai prodotti da bagno che contengono acqua per prevenire la formazione di microrganismi (48–50). I risultati dei patch test ai propri cosmetici devono essere interpretati con cautela in considerazione del potenziale rischio di reazioni falso-positive, specialmente nel caso di prodotti che si sciacquano, che nell'uso quotidiano rimangono sul corpo per un lasso di tempo molto breve. Per realizzare patch test su prodotti che si risciacquano, comunemente è raccomandata una diluizione dell'1% in acqua. In caso di dubbi, una serie di diluizioni in un range ragionevole di concentrazioni è

Tabella 1. Alcuni ingredienti degli emollienti e loro potenziali rischi.

Ingredienti		Commenti
Emulsionante	Cera di lana e alcoli della cera di lana Alcol Cetilstearylco	Sensibilizzanti da contatto Allergene da contatto e irritante
Iidratante	Glicerina Urea	Ben tollerate Bambini piccoli: prurito Adatti ai bambini di 3 anni e oltre
Umettante, solvente	Glicole propilenico	Dermatite irritante da contatto, dermatite allergica da contatto, e orticaria non immunologica da contatto
Conservanti	Diazolidinyl urea Imidazolidinyl urea Quaternium 15 2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol Sostanze che rilasciano formaldeide Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone	Dermatite irritante da contatto, dermatite allergica da contatto, e orticaria non immunologica da contatto Sensibilizzanti da contatto
Profumi		Sensibilizzanti da contatto

raccomandato. Generalmente è sicuro fare patch test con i prodotti di lunga durata, così come sono. Quando si fanno patch test con prodotti contenenti conservanti a base di petrolato, le preparazioni sembrano significativamente più sensibili delle soluzioni acquose contenenti gli stessi allergeni (51). C'è bisogno di descrizioni più dettagliate di tutti i sensibilizzanti rilevanti presenti nei prodotti. Le etichette degli ingredienti dei cosmetici sono molto importanti per aiutare a identificare possibili allergeni.

Rimedi naturali

L'uso di rimedi naturali è in aumento; si tratta di prodotti generalmente considerati sicuri. Tuttavia, alcuni di questi prodotti contengono potenziali sensibilizzanti e possono indurre dermatite allergica da contatto (52). Le terapie a base di erbe sono state usate per secoli. La produzione commerciale di tea tree oil, estratto dalla pianta di *Melaleuca alternifolia* Cheel, è aumentata, e bisognerebbe essere consapevoli degli effetti di sensibilizzazione di questa sostanza. Infatti questo olio deve essere conservato al buio, e l'olio più vecchio diventa un forte sensibilizzante a causa della sua ossidazione. Un altro esempio è il balsamo del Perù, una resina della pianta esotica *Myroxylon pereira*, che è un componente abbastanza comune nei rimedi naturali, oltre a essere usato come fragranza e come aromatizzante per alimenti. Le sue proprietà sensibilizzanti sono note da tempo. L'allergia alla propoli sta aumentando negli individui che la usano nei biocosmetici o per l'auto trattamento (53–56). Sono stati segnalati altri rimedi naturali che causano dermatite allergica da contatto nei bambini: la calendula (*Calendula officinalis*) e la cera carnauba (*Copernicia prunifera*) (57, 58). A parte la sua ipersensibilità specifica, dovuta al fatto che la calendula appartiene alla famiglia delle Compositae, è anche risaputo che causa reazioni da irritazione e fototossiche. I lattoni sesquiterpeni (SL) sono i principali componenti allergenici nelle piante Compositae, e il mix SL è un allergene utile per lo screening della dermatite da Compositae, che può dar luogo a eczema delle mani nei bambini piccoli (38). È importante chiedere sempre informazioni circa i rimedi naturali usati parallelamente al trattamento prescritto, che possono essere alla base dei sintomi di dermatite allergica da contatto nei bambini (52).

Dermatite periorale e perianale

La dermatite periorale, una patologia comune nelle giovani donne, è stata anche segnalata occasionalmente nei bambini (59). La maggior parte dei casi di dermatite periorale nei bambini è associata al lip licking o all'inalazio-

ne di steroidi (41, 60, 61). In un solo studio, in 8 bambini la dermatite periorale era associata all'uso di creme solari con un fattore di protezione alto (probabilmente con micropigmenti) (62). La dermatite periorale basata sull'allergia da contatto è diagnosticata dopo esclusione delle comuni cause sopra menzionate. Sono stati riportati come cause di sensibilizzazione otturazioni dentarie, dentifricio e colofonia (63–66). La dermatite perianale è probabilmente il più comune disordine cutaneo dell'area genitale- anale. Gli studi sull'epidemiologia e sulle cause sono rari, e nei bambini ancora più rari (67). In alcuni casi, che comprendono bambini, il policodanolo è indicato come causa (68).

Dermatosi plantare giovanile e eruzioni del piede

Generalmente nei bambini le eruzioni cutanee sono auto-limitanti, ma occasionalmente i sintomi possono persistere e resistere al trattamento. In questi casi deve essere considerata la dermatite allergica da contatto.

Teixeira ha segnalato una paziente di 5 anni di età, con storia personale e familiare di dermatite atopica e di dermatite plantare giovanile, che presentava eritema, vescicole, bolle e ulcere diffuse in modo simmetrico-bilaterale sul dorso dei piedi, sulle dita, e sulle superfici plantari, accompagnati da prurito severo. I risultati dei patch test erano positivi al bicromato di potassio, cobalto cloruro, colofonia, al balsamo del Perù alla resina PTBF (69). La discussione principale è se i pazienti con dermatosi plantare giovanile siano o non siano più suscettibili a sviluppare dermatite allergica da contatto. In realtà molti casi mostrano un quadro clinico misto di atopia associata con dermatite allergica da contatto. Molti pazienti che si sono rivolti al medico per ulteriori indagini a causa di un sospetto di dermatite allergica da contatto ai materiali delle scarpe ricevono alla fine diagnosi di dermatosi plantare giovanile. In alcuni casi l'alta prevalenza di questa manifestazione atopica può portare a diagnosi errata. Molti bambini atopici sviluppano eritema e desquamazione plantare di entrambe i piedi durante la primavera o in relazione allo sport. Alcuni pazienti presentano una dermatite con aspetto vescicolare lieve, e in casi eccezionali, questo eczema endogeno può anche colpire il dorso del piede. Darling et al. (70) hanno valutato la rilevanza di tutti i patch test realizzati nei bambini (età inferiore ai 18 anni) con dermatosi della pianta del piede tra il 1997 e il 2009. Sono stati identificati 41 bambini, inclusi 27 bambini con dermatite infiammatoria della pianta del piede e 14 bambini con dermatosi plantare giovanile. Il 48% dei bambini con dermatite infiammatoria della pianta del pie-

de e il 29% dei bambini con dermatosi giovanile plantare avevano almeno una reazione rilevante. Di questi bambini, il 76% aveva una storia personale o familiare di atopìa. Gli additivi della gomma e il potassio bicromato erano i più frequenti allergeni identificati. La dermatite da contatto alle calzature non è stata studiata approfonditamente nei bambini, a causa della sua probabilmente sottostimata prevalenza e incidenza (71). I sensibilizzanti più comuni presenti nelle scarpe che danno luogo a DAC sono il potassio bicromato, il PPD, e la resina PTBF. Recentemente sono stati descritti casi collegati al dimetilfumarato, soprattutto negli adulti, ma anche nei bambini (109). Se viene diagnosticata dermatite da contatto alle scarpe, spesso evitare le scarpe che causano il problema o gli allergeni identificati è sufficiente per alleviare i sintomi.

Parastinchi

Nonostante la popolarità mondiale del football tra i giovani e il requisito molto diffuso dell'uso di parastinchi protettivi, le segnalazioni di allergia ai parastinchi sono scarse. Questo è sorprendente alla luce del fatto che questo dispositivo spesso è fatto di materiali che causano allergie e che la frizione e l'umidità che derivano dal loro uso durante le attività sportive sembrano predisporre i giocatori di football a risposte allergiche (72). Weston ha pubblicato una analisi retrospettiva di otto bambini di età 9–16 anni valutati per una dermatite persistente o ricorrente che appariva sotto i parastinchi da football. Per esaminare la possibilità di allergia da contatto, tutti i bambini hanno fatto un patch test con una serie di 51 allergeni collegati e altri tre o quattro test ad alcune parti dei componenti dei parastinchi. I test erano letti a 48 e a 120 ore dall'esame ed erano tutti negativi. La diagnosi finale in questi soggetti era dermatite irritante da contatto (ICD), e non ACD, essendo la frizione e il sudore assunti come principali cause dell'irritazione (73). Uno studio recente ha riportato risultati contraddittori, dal momento che alcuni dei pazienti con sospetta ICD mostravano anche sensibilizzazione allergica (72). De Waard-van der Spek et al. hanno riportato reazioni allergiche positive ai patch test condotti sul materiale di contatto presente nei parastinchi in cinque bambini di 9-10 anni di età. Tutti presentavano eczema sugli stinchi (Fig. 1) e tre di loro avevano dermatite atopica (23). Nei parastinchi i sensibilizzanti più comuni sono le parti di gomma e i derivati della tiourea.

Tatuaggi

L'henné è una tintura derivata da una pianta di colore verde scuro che raramente causa dermatite allergica da



Fig. 1. Un bambino con dermatite persistente, nettamente evidenziata, che si è manifestata sugli arti inferiori sotto i parastinchi.

contatto. Nei tatuaggi fatti con l'henné nero, la p-fenilenediamina (PPD) viene aggiunta alla tintura per aumentare l'intensità del colore. Questa sostanza viene usata anche come colorante permanente per capelli e come acceleratore del processo di vulcanizzazione della gomma. Questo elemento chimico allergenico può causare gravi reazioni di ipersensibilità e i tatuaggi temporanei con henné contaminato con PPD possono avere conseguenze permanenti. Reazioni estreme a patch test con PPD non sono fuori dal comune: l'esposizione a tatuaggi fatti con henné nero e alle tinture per capelli sono la causa principale di forti reazioni a patch test con PPD nei bambini di 14 anni di età e più giovani (74). La moda dei tatuaggi temporanei andrebbe scoraggiata nei bambini a causa delle conseguenze potenzialmente gravi della sensibilizzazione al PPD, inclusa una severa dermatite allergica da contatto con le tinture per capelli e con i componenti chimici cross-reattivi come le tinture a base di colorante azoico, i sulfonamidi, gli schermi solari p-aminobenzoici acidi, e gli anestetici locali come la benzocaina o la procaina (23, 75–79).

Tessuti

La prevalenza di dermatite da tessuto nei bambini è stata scarsamente studiata nonostante l'enorme varietà di abiti sul mercato e il frequente uso di fibre sintetiche e tinture nell'abbigliamento per bambini.

Nella maggior parte dei paesi, le tinture più diffuse non sono incluse nei patch test standard. L'allergia da contatto alle tinture presenti nei tessuti è documentata in studi di prevalenza che riguardano soprattutto la popolazione adulta (80). È stato dimostrato che la frequenza dell'allergia alle tinte dei tessuti è in aumento (81). Tuttavia, pochi autori hanno studiato la sensibilizzazione da contatto alle tinte presenti nei tessuti usati dai bambini e hanno trovato una prevalenza del 3,1–4,6% (4, 82–91). Nello studio di Manzini et al. (4) in 21 bambini sensibilizzati a diverse tinte, le cosce erano la parte più frequentemente coinvolta, e questo potrebbe essere stato il risultato dell'uso di fibre sintetiche nei pantaloni. Giusti et al. (82), hanno trovato che in 51 bambini allergici a tinte di uso comune piedi, ascelle, e inguine erano più comunemente coinvolti in un sottogruppo di pazienti senza dermatite atopica, mentre nei bambini con dermatite atopica il viso e le aree flessurali delle estremità apparivano più colpite. La formaldeide e le sue resine sono presenti negli abiti sotto l'etichetta "anti-piega" e possono anch'esse causare dermatite allergica da contatto (92). La più alta concentrazione di formaldeide si trova nel raion, nel velluto a coste, nella seta e nei cotone misti, la più bassa nei tessuti 100% poliestere (93). A parte le tinture e le resine di fissaggio più conosciute, le colle, la gomme e gli accessori metallici possono anch'essi portare a sensibilizzazione (94). L'abbigliamento per neonati e bambini spesso ha componenti metallici come bottoni automatici e fibbie. Fisher ha descritto un bambino di 7 mesi di età con dermatite allergica da contatto a bottoni automatici nichelati presenti sul suo pigiama (95).

Pannolini

La dermatite da pannolino è un disordine infiammatorio tossico acuto eczematoso nell'area del pannolino. Più del 50% dei neonati ha uno o più episodi di dermatite irritante da pannolino. Generalmente coinvolge i glutei, i genitali, la parte bassa dell'addome e la parte alta delle cosce, ma di solito le pieghe della pelle vengono risparmiate (94). Le manifestazioni cliniche possono variare dall'eritema asintomatico a papule rilevate dolorose e erosioni superficiali. La prevalenza della dermatite allergica da contatto da pannolino è sconosciuta, ma sembra essere estremamente bassa (96-98). Un sottoinsieme di dermatite allergica da

pannolino, chiamata 'dermatite Lucky Luke' si sviluppa a causa della sensibilizzazione alle parti di gomma dei pannolini. Questa variante è localizzata sulla parte più esterna dei glutei e delle anche, e ricorda le fondine delle pistole dei cowboy. I bambini con la 'dermatite Lucky Luke' sono positivi ai componenti di gomma del pannolino, al mercaptobenzotiazolo, alla resina PTBF, e cicloesiltioftalimide, un ritardante della vulcanizzazione (97, 100–102). Un'altra manifestazione osservata era lo sviluppo di rash simil-miliaria nella parte di pelle sotto agli adesivi. I pannolini moderni ultrasottili hanno un potenziale allergenico molto basso (comunicazioni personali 2011, APO).

La dermatite allergica da contatto dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale della dermatite da pannolino. I patch test possono essere d'aiuto nell'identificazione delle cause. L'uso di pannolini che non contengono tinture aiuta i bambini che hanno la dermatite per questo motivo. Il miglioramento nel design e nelle caratteristiche dei pannolini può spiegare il declino di questo tipo di dermatite. I bambini con pelle fragile, sensibile o con problemi della pelle possono trarre benefici dall'uso di prodotti di alta qualità con polimeri superassorbenti e con fogli permeabili al vapore acqueo, per minimizzare il rischio di complicazioni (103).

Giocattoli

I giocattoli sono un'altra potenziale fonte importante di esposizione ad apteni in età pediatrica, specialmente i cosmetici-giocattolo come i profumi, i rossetti e gli ombretti. Le fragranze sono i principali colpevoli, e i livelli di esposizione attraverso i giocattoli possono di gran lunga superare quelli delle linee guida delle aziende produttrici (104). Nonostante le leggi europee vietino la presenza di nichel, cromo e cobalto nei cosmetici, i giocattoli-make up come rossetti, lucidi per le labbra e soprattutto ombretti in polvere contengono occasionalmente nichel, cromo e cobalto a livelli di sensibilizzazione, che superano il limite raccomandato di 5 ppm (104). Il nichel si trova anche in giocattoli più convenzionali come la bigiotteria a livelli che è possibile evidenziare con il test alla dimetilgliosima, che segnala il livello di sensibilizzazione. Una esposizione precoce al nichel attraverso i giocattoli può non solo indurre l'allergia al nichel nei bambini, ma anche mantenere una dermatite da nichel già presente (106, 107). Molto recentemente uno studio di follow-up condotto su 1206 giovani adulti, da una coorte di 1501 studenti non selezionati dell'ottavo grado stabilita 15 anni fa, ha trovato che il nichel è il più comune allergene da contatto (11,8%), seguito da cobalto (2,3%), colofonia (2,0%), thimerosal

(1,4%) e p-fenilendiammina (1,1%). In seguito a molte reazioni persistenti al nichel, è stato trovato un numero significativo di sensibilizzazioni al nichel. Il nichel era ancora il più comune allergene da contatto e si assiste a nuove sensibilizzazioni nonostante il regolamento europeo su questo prodotto (108).

Conclusioni e consigli

La sensibilizzazione agli allergeni da contatto può essere sviluppata già nelle prime fasi della vita. Studi recenti hanno riportato in gruppi selezionati di bambini con DAC percentuali di sensibilizzazione del 26,6-95,6%, più alte della prevalenza riportata precedentemente. La rilevanza associata era del 51,7-100%. Né il sesso né la presenza o assenza di dermatite atopica sembrava influenzare il rischio di DAC nei bambini. La percentuale di patch test positivi riflette diversi modelli di esposizione su base regionale, ma anche criteri di selezione locale e ruoli di riferimento per i patch test, e anche le composizioni delle serie dei patch test locali. Quindi, i risultati negativi dei patch test non escludono completamente la dermatite allergica da contatto. Le reazioni falso-negative possono, ad esempio, essere dovute al fatto che manca l'allergene causa, che può essere identificato da una analisi più dettagliata della storia del paziente. Il nichel è ancora il più comune allergene da contatto e vi sono nuove sensibilizzazioni nonostante il regolamento UE sul nichel.

La barriera epidermica è cruciale per lo sviluppo della sensibilizzazione e elicitazione di DAC. Recentemente è stato osservato il ruolo chiave della filaggrina (FLG) nel mantenere una efficace barriera cutanea contro l'ambiente esterno. I fattori che possono influenzare l'inizio di una precoce sensibilizzazione nei bambini sono la dermatite atopica, i difetti della barriera cutanea e un intenso o ripetitivo contatto con gli allergeni. Il ruolo dell'allergia da contatto nei pazienti con DA è frequentemente sottostimata. Molti degli additivi presenti negli emollienti contengono potenziali sensibilizzanti da contatto. La realizzazione sistematica di patch test è necessaria nei bambini con dermatite atopica da moderata a grave le cui condizioni sono refrattarie al trattamento o la cui storia è suggestiva di dermatite allergica da contatto. Inoltre, data l'alta esposizione agli stessi apteni in fasi successive della vita, nei pazienti con dermatite atopica è molto importante la prevenzione fatta evitando l'esposizione al sensibilizzante da contatto più frequente, specialmente fragranze, fin dalla tenera età.

L'etichetta degli ingredienti sui cosmetici è molto importante per aiutare a identificare possibili allergeni contenuti nei prodotti. La dermatite da contatto a materiali contenuti nelle scarpe non è stata studiata ampiamente nei bambini, a causa della sua probabilmente sottostimata incidenza e prevalenza. Identificare la presenza dei sensibilizzanti responsabili nei capi d'abbigliamento rimane una sfida sia per i clinici che per i ricercatori. Additivi della gomma e potassio bicromato sono sensibilizzanti frequenti responsabili della dermatite provocata dall'abbigliamento. È importante fare patch test ai bambini con dermatosi dei piedi, inclusa la pianta del piede. Una storia di atopia o una diagnosi di dermatosi giovanile plantare non dovrebbe sospendere questa analisi.

Dati relativi all'allergia ai parastinchi sono rari. La dermatite irritante da contatto è nella maggior parte dei casi menzionata come causa di una dermatite chiaramente limitata alla parte più bassa delle gambe. Tuttavia, alcuni dei pazienti hanno anche mostrato una vera sensibilizzazione da contatto. Nei parastinchi parti di gomma e tiourea sono gli allergeni più comuni.

La moda dei tatuaggi temporanei all'henné deve essere scoraggiata a causa del successivo rischio di serie conseguenze per la sensibilizzazione al PPD.

I vestiti dei bambini spesso hanno colori brillanti, e la presenza di tinte diffuse nei capi è la causa di dermatite da tessuti. La dermatite allergica da contatto da pannolino sembra essere estremamente rara, ma può essere considerata nella diagnosi differenziale della dermatite da pannolino persistente. I giocattoli sono un'altra importante fonte di esposizione ad apteni nei bambini, specialmente i cosmetici-giocattolo come profumi, rossetti, e ombretti. È molto importante ricordare che la DAC nei bambini non è rara e dovrebbe essere sempre considerata quando si incontrano bambini con eczema recidivo. La sensibilizzazione da contatto può essere riscontrata anche nei bambini molto piccoli. I bambini dovrebbero fare patch test con una selezione di allergeni con la proporzione più alta di risposte positive e rilevanti dei patch test nel gruppo dato. I modelli di esposizione differiscono tra gruppi di età, e gli adolescenti possono essere esposti a allergeni occupazionali. Più studi in popolazioni generali non selezionate di bambini sono ancora necessarie per avere più informazioni sulla reale prevalenza e incidenza delle allergie da contatto e della dermatite allergica da contatto e per seguire i trend di allergia da contatto e le diverse sensibilizzazioni da contatto nei bambini.

Bibliografia

1. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children – a review of current data. *Contact Dermat* 2011; 65: 254–65.
2. Mortz CG, Andersen KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermat* 1999; 41: 121–30.
3. Romaguera C, Alomar A, Camarasa JM, et al. Contact dermatitis in children. *Contact Dermat* 1985; 12: 283–4.
4. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S. Contact sensitization in children. *Contact Dermat* 1998; 15: 12–7.
5. Rudzki E, Rebandel P. Contact dermatitis in children. *Contact Dermat* 1996; 34: 66–7.
6. Hammonds LM, Hall VC, Yianias JA. Allergic contact dermatitis in 136 children patch tested between 2000 and 2006. *Int J Dermatol* 2009; 48: 271–4.
7. Belloni Fortina A, Romano I, Peserico A, Eichenfield LF. Contact sensitization in very young children. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 772–9.
8. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 359–64.
9. Barros MA, Baptista A, Correia TM, Azevedo F. Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermat* 1991; 25: 156–9.
10. Dotterud LK, Falk ES. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. *Acta Paediatr* 1995; 84: 402–6.
11. Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, et al. Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children and adolescents. *Pediatrics* 1986; 78: 1070–4.
12. Goon AT, Goh CL. Patch testing of Singapore children and adolescents: our experience over 18 years. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 117–20.
13. Seidenari S, Giusti F, Pepe P, Mantovani L. Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 1–5.
14. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients. *Contact Dermat* 1999; 40: 232–5.
15. Dotterud LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermat* 1994; 31: 308–13.
16. Milingou M, Tagka A, Armenaka M, Kimpouri K, Kouimintzis D, Katsarou A. Patch tests in children: a review of 13 years of experience in comparison with previous data. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 255–9.
17. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770–5.
18. Novak N, Baurecht H, Schafer T, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1430–5.
19. Reich K, Westphal G, Konig IR, et al. Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1191–4.
20. Nacak M, Erbgci Z, Aynacioglu AS. Human arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism and susceptibility to allergic contact dermatitis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 323–6.
21. Oranje AP, Bruynzeel DP, Stenveld HJ, Dieges PH. Immediate and delayed-type contact hypersensitivity in children older than 5 years with atopic dermatitis: a pilot study comparing different tests. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 209–15.
22. Clayton TH, Wilkinson SM, Rawcliffe C, Pollock B, Clark SM. Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U.K. centre. *Br J Dermatol* 2006; 154: 114–7.
23. de Waard-van der Spek FB, Oranje AP. Patch tests in children with suspected allergic contact dermatitis: a prospective study and review of the literature. *Dermatology* 2009; 218: 119–25.
24. Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 491–7.
25. Vender RB. The utility of patch testing children with atopic dermatitis. *Skin Ther Lett* 2002; 7: 4–6.
26. Zug KA, McGinley-Smith D, Warsaw EM, et al. Contact allergy in children referred for patch testing: north American Contact Dermatitis Group data 2001–2004. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1329–36.
27. Duarte I, Lazzarini R, Kobata CM. Contact dermatitis in adolescents. *Am J Contact Dermat* 2003; 14: 200–2.
28. Rystedt I. Atopic background in patients with occupational hand eczema. *Contact Dermat* 1985; 12: 247–54.
29. Lammintausta K, Kalimo K, Fagerlund VL. Patch test reaction in atopic dermatitis. *Contact Dermat* 1992; 26: 234–40.
30. Klas PA, Corey G, Storrs FJ, Chan SC, Hanifin JM. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermat* 1996; 34: 121–4.
31. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M, Information Network of Departments of Dermatology (IVDK); German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology

- (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy* 2006; 61: 611–6.
32. Seidenari S, Giusti F. Skin sensitivity, interindividual factors: atopy. In: Van Der Valk PMG, Maibach H, eds. *The Irritant Contact Dermatitis Syndrome*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2006: 266.
 33. Herro EM, Matiz C, Sullivan K, Hamann C, Jacob SE. Frequency of contact allergens in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 39–41.
 34. Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rancé F, Paul C, Giordano-Labadie F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* 2009; 64: 801–6.
 35. Uter W, De Pádua CM, Pfahlberg A, Nink K, Schnuch A, Lessmann H. Contact allergy to topical corticosteroids—results from the IVDK and epidemiological risk assessment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 34–41.
 36. Kränke B, Derhaschnig J, Komericki P, Aberer W. Buxexamac is a frequent contact sensitizer. *Contact Dermat* 1996; 34: 63–4.
 37. Uter W, Schnuch A. EMA revokes marketing authorization for bufexamac. *Contact Dermat* 2011; 64: 235–6.
 38. Paulsen E, Otkjae A, Andersen KE. Sesquiterpene lactone dermatitis in the young: is atopy a risk factor? *Contact Dermat* 2008; 59: 1–6.
 39. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV* 2010; 24: 317–28.
 40. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007; 214: 61–7.
 41. Lodén M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999; 140: 264–7.
 42. Oranje AP, De Waard-van der Spek FB, Ordonez C, De Raeve L, Spierings M, Van der Wouden JC. Emollients for eczema. *Cochrane Rev* 2012: [submitted for publication].
 43. Funk JO, Maibach HI. Propylene glycol dermatitis: re-evaluation of an old problem. *Contact Dermat* 1994; 31: 236–41.
 44. Wolf G, Höger PH. Hypoallergenic and non-toxic emollient therapies for children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 50–60.
 45. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; 348: 977–85.
 46. Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy* 2007; 62: 1251–6.
 47. Uter W, Balzer C, Geier J, Frosch PJ, Schnuch A. Patch testing with patient's own cosmetics and toiletries: results of the IVDK, 1998–2002. *Contact Dermat* 2005; 53: 226–33.
 48. Jensen CD, Johansen JD, Menne T, Andersen KE. Methyl dibromoglutaronitrile in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: an experimental study. *Br J Dermatol* 2004; 150: 90–5.
 49. Jensen CD, Johansen JD, Menne T, Andersen KE. Methyl dibromoglutaronitrile contact allergy: effect of single versus repeated daily exposure. *Contact Dermat* 2005; 52: 88–92.
 50. de Groot AC, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. *Contact Dermat* 2010; 62: 2–17.
 51. Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 337–50.
 52. Kütting B, Brehler R, Traupe H. Allergic contact dermatitis in children – strategies of prevention and risk management. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 80–5.
 53. Hausen BM. Evaluation of the main contact allergens in propolis (1995 to 2005). *Dermatitis* 2005; 16: 127–9.
 54. Bonitsis NG, Tatsioni A, Basioukas K, Ioannidis JP. Allergens responsible for allergic contact dermatitis among children: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermat* 2011; 64: 245–57.
 55. Pietowska J, Czarnobilska E, Spiewak R. The most frequent contact sensitizers and atopic diseases among consecutive patients of a Polish patch test clinic. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 88): 320.
 56. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Dyga W, Spiewak R. The most important contact sensitizers in Polish children and adolescents with atopy and chronic recurrent eczema as detected with the extended European Baseline Series. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 252–6.
 57. Hausen BM. Evaluation of the main contact allergens in oxidized tea tree oil. *Dermatitis* 2004; 15: 213–4.
 58. Jacob SE, Chimento S, Castanedo-Tardan MP. Allergic contact dermatitis to propolis and carnauba wax from lip balm and chewable vitamins in a child. *Contact Dermat* 2008; 58: 242–3.
 59. Jansen T, Melnik BC, Schandendorf D. Steroid-induced periorificial dermatitis in children—clinical features and response to azelaic acid. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 137–42.
 60. Kumar P, Parashette KR, Noronha P. Perioral dermatitis in a child associated with an inhalation steroid. *Dermatol Online J* 2010; 16: 13.
 61. Laude TA, Salvemini JN. Perioral dermatitis in children. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 206–9.
 62. Abeck D, Geisenfelder B, Brandt O. Physical sunscreens with high sun protection factor may cause perioral dermatitis in children.

- J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7: 701–3.
63. Guarneri F, Marini H. Perioral dermatitis after dental filling in a 12-year-old girl: involvement of cholinergic system in skin neuroinflammation? *Scientific World J* 2008; 8: 157–63.
 64. Reilly KE, McCarthy LH. Toothpaste allergy with intractable perioral rash in a 10-year old boy. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13: 73–5.
 65. Muñoz FJ, Bellido J, Moyano JC, Alvarez M, Fonseca JL. Perioral contact urticaria from sodium benzoate in a toothpaste. *Contact Dermat* 1996; 35: 51.
 66. Satyawani I, Oranje AP, Van Joost T. Perioral dermatitis in a child due to rosin in chewing gum. *Contact Dermat* 1990; 22: 182–3.
 67. Kränke B, Trummer M, Brabek E, Komericki P, Turek TD, Aberer W. Etiologic and causative factors in perianal dermatitis: results of a prospective study in 126 patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 90–4.
 68. Frosch PJ, Schulze-Dirks A. Contact allergy caused by polidocanol. *Hautarzt* 1989; 40: 146–9.
 69. Teixeira M, Machado S, Teixeira A, et al. Severe contact allergy to footwear in a young child. *Contact Dermat* 2005; 52: 159–60.
 70. Darling MI, Horn HM, McCormack SKA, Schofield OMV. Sole dermatitis in children: patch testing revisited. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 254–7.
 71. Roul S, Ducombs G, Leaute-Labreze C, Labbe L, Taïeb A. Footwear contact dermatitis in children. *Contact Dermat* 1996; 35: 334–6.
 72. Powell D, Ahmed S. Soccer shin guard reactions: allergic and irritant reactions. *Dermatitis* 2010; 21: 162–6.
 73. Weston WL, Morelli JG. Dermatitis under soccer shin guards: allergy or contact irritant reaction? *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 19–20.
 74. Spornraft-Ragaller P, Schnuch A, Uter W. Extreme patch test reactivity to p-phenylenediamine but not to other allergens in children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 258–64.
 75. Neri I, Guareschi E, Savoia F, Patrizi A. Childhood allergic contact dermatitis from henna tattoo. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 503–5.
 76. Marcoux D, Couture-Trudel P-M, Riboulet-Delmas G, Sasseville D. Sensitization to para-phenylenediamine from a street side temporary tattoo. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 498–502.
 77. Sosted H, Kohansen JD, Andersen KE, et al. Severe allergic hair dye reactions in 8 children. *Contact Dermat* 2006; 54: 87–91.
 78. Jacob SE, Zapolanski T, Chayavichitsilp P, Connelly EA, Eichenfield LF. P-Phenylenediamine in black henna tattoos: a practice in need of policy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 790–2.
 79. Almeida PJ, Borrego L. Temporary henna tattoos with long-term consequences. *Med J Aust* 2009; 191: 11–2.
 80. Ryberg K, Isaksson M, Gruvberger B, Hindsén M, Zimerson E, Bruze M. Contact allergy to textile dyes in southern Sweden. *Contact Dermat* 2006; 54: 313–32.
 81. Hatch KL, Maibach HI. Textile dye allergic contact dermatitis prevalence. *Contact Dermat* 2000; 42: 187–95.
 82. Giusti F, Massone F, Bertoni L, Pellacani G, Seidenari S. Contact sensitization to disperse dyes in children. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 393–7.
 83. Dooms-Goossens A. Textile dye dermatitis. *Contact Dermat* 1992; 27: 321–3.
 84. Pratt M, Taraska V. Disperse blue dyes 106 and 124 are common causes of textile dermatitis and should serve as screening allergens for this condition. *Am J Contact Dermat* 2000; 11: 30–41.
 85. Pecquet C, Assier-Bonnet H, Artigou C, Verne-Fourment L, Saïag P. Atypical presentation of textile dye sensitization. *Contact Dermat* 1999; 40: 51.
 86. Lazarov A. Textile dermatitis in patients with contact sensitization in Israel: a 4-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 531–7.
 87. Baldari U, Alessandrini F, Raccagni AA. Diffuse erythema multiforme-like contact dermatitis caused by disperse blue 124 in a 2-year-old child. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 180–1.
 88. Giusti F, Mantovani L, Martella A, Seidenari S. Hand dermatitis as an unsuspected presentation of textile dye contact sensitivity. *Contact Dermat* 2002; 47: 91–5.
 89. Lee PW, Elsaie ML, Jacob SE. Allergic contact dermatitis in children: common allergens and treatment: a review. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 491–8.
 90. Seidenari S, Mantovani L, Manzini BM, Pignatti M. Cross-sensitizations between azo dyes and para-amino compound. A study of 236 azo-dye-sensitive subjects. *Contact Dermat* 1997; 36: 91–6.
 91. Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Swierczynska-Machura D. Allergy to p-phenylenediamine from a black transferable picture tattoo: hypopigmentation and sensitization to clothing dyes in a little girl. *Contact Dermat* 2008; 58: 174–5.
 92. Fowler JF Jr, Skinner SM, Belsito DV. Allergic contact dermatitis from formaldehyde resins in permanent press clothing: an underdiagnosed cause of generalized dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27 (6 Pt 1): 962–8.
 93. Rao S, Shenoy SD, Davis S, Nayak S. Detection of formaldehyde in textiles by chromotropic acid method. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 342–4.
 94. Pigatto P, Martelli A, Marsili C, Fiocchi A. Contact dermatitis in children. *Ital J Pediatr* 2010; 13: 36.
 95. Fisher AA. Allergic contact dermatitis in early infancy. *Cutis* 1994; 54: 300–2.
 96. Smith WJ, Jacob SE. The role of allergic contact dermatitis in diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 369–70.

97. Roul S, Ducombs G, Leaute-Labreze C, Taieb A. 'Lucky Luke' contact dermatitis due to rubber components of diapers. *Contact Dermat* 1998; 38: 363–4.
98. Karlberg A-T, Magnusson K. Rosin components identified in diapers. *Contact Dermat* 1996; 34: 176–80.
99. Alberta L, Sweeney SM, Wiss K. Diaper dye dermatitis. *Pediatrics* 2005; 116: e450–2.
100. Landro AD, Greco V, Valsecchi R. 'Lucky Luke' contact dermatitis from diapers with negative patch tests. *Contact Dermat* 2002; 46: 48–9.
101. Belhadjali H, Giordano-Labadie F, Rance F, Bazex J. 'Lucky Luke' contact dermatitis from diapers a new allergen? *Contact Dermat* 2001; 44: 248.
102. Jacob SE, Herro EM, Guide S, Cunningham B, Connelly EA. Allergic contact dermatitis to pampers™ *drymax*. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 672–4.
103. Runeman B. Skin interaction with absorbent hygiene products. *Clin Dermatol* 2008; 26: 45–51.
104. Rastogi SC, Johansen JD, Menné T, et al. Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic toys. *Contact Dermat* 1999; 41: 84–8.
105. Corazza M, Baldo F, Pagnoni A, Miscioscia R, Virgilli A. Measurement of nickel, cobalt and chromium in toy make-up by absorption spectroscopy. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 130–3.
106. Hsu JW, Jacob SE. Children's toys as potential sources of nickel exposure. *Dermatitis* 2009; 20: 349–50.
107. Fischer LA, Menné T, Johansen JD. Experimental nickel elicitation thresholds - a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermat* 2005; 52: 57–64.
108. Mortz CG, Bindley-Jensen C, Andersen KE. Prevalence, incidence rate and persistence of contact allergy and allergic contact dermatitis in the TOACS cohort: A 15 years follow-up. *Br J Dermatol* 2012; doi: 10.1111/bjd.12065. [Epub ahead of print]
109. Toledo F, Silvestre JF, Cuesta L, Borrego L, Pérez M. Correlation between lesion site and concentration of dimethyl fumarate in different parts of shoes in patients with contact dermatitis caused by dimethyl fumarate in footwear. *Contact Dermat* 2011; 65: 92–5.

Verso l'eradicazione del morbillo e della rosolia congenita: stato di avanzamento e criticità

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo¹ (*coordinatore*), Paolo Bonanni², Rita Carsetti³,
Marta Ciofi degli Atti³, Susanna Esposito⁴, Francesca Lippi⁵,
Milena Logiudice⁶, Luciana Nicolosi³



Parole chiave: vaccinazione MPR, morbillo, rosolia congenita

Sono passati dieci anni dall'approvazione del primo Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita¹ in Italia e da allora importanti progressi sono stati compiuti per raggiungere l'obiettivo di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita posto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità². Primo fra tutti il miglioramento delle coperture vaccinali (CV) per la prima dose di vaccino morbillo-parotite-rosolia (MPR) nei bambini entro 24 mesi di età (dal 82,0% nel 2003 al 90,1% nel 2011)³, l'introduzione della seconda dose di MPR a 5-6 anni o 11-12 anni, l'introduzione della notifica obbligatoria della rosolia in gravidanza e rosolia congenita (2005), l'istituzione della sorveglianza speciale per il morbillo (2007)⁴ ed il successivo aggiornamento con l'istituzione di un sistema di sorveglianza integrato per il morbillo e per

la rosolia⁵ e un migliorato ricorso alla conferma della diagnosi di morbillo.

Nel 2010 è stato pubblicato il nuovo Piano per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNE-MoRc)⁶, che, in linea con gli obiettivi generali della Regione europea dell'Organizzazione mondiale della sanità, ha fissato per il 2015²:

- l'eliminazione dei casi di morbillo endemico (incidenza <1 caso di morbillo/1.000.000 popolazione);
- l'eliminazione dei casi di rosolia endemica (incidenza <1 caso di rosolia/1.000.000 popolazione);
- la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a <1 caso ogni 100.000 nati vivi (meno di 5 casi).

¹ Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma; ² Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; ³ Dipartimento dei Laboratori e Area Immunologica e Farmacoterapia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁴ UOC Pediatria 1 Clinica, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Ospedale "Meyer", Università di Firenze; ⁶ Pediatra di Famiglia, Palermo

Il PNEMoRC, quindi, delinea le azioni da mettere in atto affinché anche in Italia queste malattie possano essere eliminate. Le strategie del nuovo Piano di eliminazione includono:

- il miglioramento della sorveglianza di morbillo, rosolia, rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
- il miglioramento dell'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, inclusa la gestione dei focolai epidemici;
- l'utilizzo di azioni che hanno dimostrato evidenza di efficacia nell'aumentare i livelli di CV, per raggiungere CV>95% per due dosi di vaccino MPR, a livello nazionale, regionale e in tutte le Asl e >90% in tutti i distretti;
- l'utilizzo delle occasioni opportune per proporre o somministrare il vaccino MPR;
- iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni inclusi gli adolescenti, i giovani adulti e i soggetti a rischio (operatori sanitari e scolastici, gruppi "difficili da raggiungere" quali i nomadi);
- l'individuazione di laboratori di riferimento regionali;
- un maggior coinvolgimento e formazione dei medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e privati, ginecologi e figure professionali coinvolte nella diagnosi di rosolia congenita;
- strategie per identificare le donne in età fertile suscettibili alla rosolia e vaccinarle prima di una eventuale gravidanza, incluso l'utilizzo delle occasioni opportune;
- strategie per vaccinare le donne nel post partum e post interruzione di gravidanza;
- il miglioramento della comunicazione e della disponibilità di informazioni scientifiche relative a morbillo e rosolia da diffondere tra gli operatori sanitari e tra la popolazione generale.

Epidemiologia del morbillo e della rosolia congenita e in gravidanza in Italia

Gli ultimi dati disponibili in Italia, mettono in evidenza come il morbillo e la rosolia (in gravidanza e congenita) abbiano ancora un impatto in termini di numero di casi molto importante. L'incidenza cumulativa di morbillo ottobre 2010 a dicembre 2011 è cresciuta di 2,5 volte rispetto ai precedenti 15 mesi ⁷, con una età media pari a 18 anni (2 mesi - 78 anni). In totale sono stati segnalati al sistema di sorveglianza 5.568 casi di morbillo (37,4% confermati in laboratorio) di cui

1.300 ricoverati in ospedale. La maggior parte dei casi (95,8%) non erano stati vaccinati o non avevano completato il ciclo vaccinale. Nel 20,3% del totale dei casi segnalati sono state descritte complicanze (135 polmoniti, 7 encefaliti, ed 1 caso di sindrome di Guillain-Barré). È stato inoltre descritto un decesso in un soggetto adulto immunocompromesso.

Per ciò che riguarda la rosolia congenita, nel periodo 2005-2012, sono stati segnalati da 9 regioni 3 casi probabili e 48 casi confermati in laboratorio di cui 34 sintomatici e 14 asintomatici. Inoltre, in 52 casi segnalati non è stato possibile effettuare una classificazione con le informazioni disponibili, né è stato possibile raccogliere informazioni aggiuntive. Nello stesso periodo, sono stati notificati 91 casi di rosolia in gravidanza confermati in laboratorio e ulteriori 38 casi che non è stato possibile classificare ⁸. L'analisi dei dati disponibili ha evidenziato che quasi la metà delle donne aveva avuto altre gravidanze (37/89, 42%), ma nonostante questo non erano state mai vaccinate. L'esito della gravidanza è stato descritto per 58 donne ed ha messo in evidenza: 1 nato morto e 21 interruzioni volontarie di gravidanza. Il trend temporale dei dati di rosolia congenita e in gravidanza ha evidenziato un picco nel 2008, anno epidemico per la rosolia.

Va, tuttavia, sottolineato che i dati, analizzati per regione, mettono in evidenza una grossa variabilità fra le diverse regioni e che esiste un problema legato alla sottonotifica del morbillo e della rosolia congenita ed in gravidanza, la cui entità non è ben conosciuta. Uno studio condotto nel 2000 ha indicato che l'incidenza del morbillo al livello nazionale, stimata attraverso dati provenienti da una rete di pediatri sentinella (SPES), era 3,6 volte superiore a quella stimata attraverso i dati di notifica. La sottonotifica è risultata essere significativamente più alta nel sud Italia che nel nord e centro Italia: il rapporto tra l'incidenza di morbillo stimata attraverso il sistema SPES e quella stimata attraverso i dati delle notifiche di legge era 1:1 nel nord Italia, 3:1 in Italia centrale e 22:1 nel sud Italia ⁹.

Stato di avanzamento

Il continuo monitoraggio delle attività previste dal Piano, rappresenta una componente cruciale per valutare l'andamento delle stesse ed orientare ulteriori azioni in corso d'opera.

L'ultima indagine per valutare lo stato di avanzamento di ogni obiettivo del Piano a livello sia Regionale che

di Azienda Sanitaria Locale (ASL) è stata condotta nel 2009¹⁰. L'indagine ha evidenziato che le attività di formazione rivolte agli operatori dei servizi vaccinali (83%) e ai PLS (73%) sono state implementate al livello di ASL. Mentre, per quanto riguarda l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo e l'accuratezza della diagnosi, è emerso che la scheda per l'indagine dei casi sospetti, la cui compilazione è prevista dalla sorveglianza speciale del morbillo, viene utilizzata regolarmente solo nel 64% delle ASL rispondenti.

La raccolta dei campioni per la conferma sierologica dei casi di morbillo è stata effettuata nel 41% delle ASL. La ricerca attiva dei contatti suscettibili è stata svolta nel 76% circa delle ASL mentre l'11% delle ASL ha dichiarato di non effettuarla mai. La vaccinazione post-esposizione è stata svolta solo in circa il 58% delle ASL, mentre il 19% ha riferito di non effettuarla mai.

Per quanto riguarda la copertura vaccinale il dato più aggiornato si riferisce al 2011 per la prima dose, mentre, per la seconda dose, le uniche stime disponibili sono state raccolte nel 2008, attraverso l'Indagine di COpertura vaccinale NAzionale (ICONA) nei bambini e negli adolescenti (coorte di nascita 1991)¹¹. I dati mostrano che nonostante gli sforzi profusi, la CV per la prima dose di vaccino nel 2011 al livello nazionale è pari al 90,1%, con una sola Regione che ha raggiunto una CV del 95%, mentre solo 4 regioni nel 2008 riportavano di aver superato una CV $\geq 75\%$ per la seconda dose negli adolescenti (Tab. I).

Criticità per il raggiungimento degli obiettivi

Nonostante gli importanti progressi compiuti in Italia nell'ultimo decennio, l'indagine sullo stato di avanzamento del Piano, svolta nel 2009 e che ha coinvolto tutte le Regioni/Province Autonome (P.A.) e ASL italiane, ha permesso di evidenziare alcune delle cause che ostacolano il raggiungimento dell'obiettivo e le azioni che ancora devono essere adottate.

Inoltre, gli obiettivi di copertura vaccinale necessari per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (> 95% per la prima e la seconda dose) non sono ancora stati raggiunti. Infatti, epidemie di morbillo sono attualmente in corso in diverse Regioni e anche la rosolia congenita purtroppo è ancora presente nel nostro Paese^{7,8}.

Una delle principali azioni necessarie per ottenere il raggiungimento degli obiettivi del PNEMoRC è sicuramente il miglioramento della sorveglianza del morbillo

Tab. I. Coperture vaccinali per MPR in Italia, nuovi nati (1 dose) e adolescenti (2 dosi).

Regione	Copertura Vaccinale per MPR	
	1° dose* (%)	2° dose° (%)
Piemonte	92,2	61,9
Valle d'Aosta	86,4	72,0
Lombardia	94,6	70,9
P.A. Bolzano	72,4	-
P.A. Trento	89,1	76,7
Veneto	92,5	80,5
FVG	91,6	-
Liguria	85,7	57,1
Emilia-Romagna	92,9	79,2
Toscana	92,2	75,2
Umbria	94,7	-
Marche	92,4	69,0
Lazio	90,0	38,4
Abruzzo	91,9	60,5
Molise	89,7	70,0
Campania	86,5	32,4
Puglia	92,7	53,8
Basilicata	92,4	48,1
Calabria	85,8	21,2
Sicilia	90,1	29,8
Sardegna	95,8	42,4

*Fonte: Ministero della Salute, dati 2011 (6); °Fonte: ICONA 2008 (7)

lo e della rosolia congenita. Con l'introduzione della sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia congenita e in gravidanza, questo obiettivo è stato in parte realizzato. Tuttavia, serve un maggior ricorso all'indagine ed alla conferma di laboratorio dei casi di morbillo e un maggior coinvolgimento e formazione delle figure professionali interessate per migliorare l'identificazione, la segnalazione e l'indagine dei casi, sia di morbillo (soprattutto dei MMG e pediatri) che di rosolia in gravidanza (ostetrici, ginecologi) e di rosolia congenita (cardiologi, oftalmologi, audiologi, neurologi).

Per quanto riguarda il morbillo i fattori che contribuiscono all'elevato numero di epidemie sul territorio nazionale comprendono la copertura vaccinale non ottimale (<95%) e soprattutto la presenza di un gran numero di adolescenti suscettibili e giovani adulti nati negli anni 1980 e 1990, quando l'utilizzo del vacci-

no non era diffuso e non era stata ancora introdotta la seconda dose. Nonostante adolescenti e giovani adulti siano stati spesso colpiti da epidemie in questi ultimi anni, i livelli di suscettibilità continuano ad essere alti in queste fasce di età.

Purtroppo negli ultimi anni si è assistito ad un graduale aumento del numero dei genitori che ha scelto di non vaccinare i propri figli per il morbillo, parotite e rosolia, soprattutto a causa di una ipotetica associazione fra autismo e vaccino MPR. Purtroppo, sebbene sia stato largamente dimostrato, da studi rigorosi ed indipendenti, che non esiste nessuna associazione fra autismo e vaccino MPR e nonostante, il ricercatore che aveva ipotizzato e "dimostrato" tale associazione sia stato radiato dall'albo dei medici inglesi (Lancet ha ritirato l'articolo dopo che è stato provato che l'autore aveva manipolato i dati) molti genitori continuano a non vaccinare i propri figli.

Tutto questo influisce sulla copertura vaccinale determinando un accumulo di soggetti suscettibili nella popolazione che provoca ciclicamente l'insorgere di epidemie che nella maggior parte dei casi coinvolgono soggetti adolescenti e adulti, causando ospedalizzazioni e complicanze (polmoniti, encefaliti, ecc) in numero molto superiore rispetto alle reazioni avverse causate dal vaccino^{7 12}.

Per raggiungere gli obiettivi di eliminazione di morbillo e rosolia congenita entro il 2015, è necessario migliorare le coperture vaccinali in Italia, raggiungendo gli obiettivi stabiliti dal Piano per la prima e la seconda dose nel più breve tempo possibile oppure, laddove non si riesca a raggiungere CV ottimali, associare una intensa attività di recupero dei suscettibili adolescenti. Esiste lo strumento (un vaccino sicuro, efficace e poco costoso) occorre, tuttavia che tutti gli operatori coinvolti continuino ad impegnarsi, per ottenere l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e in gravidanza, raccomandando il vaccino MPR nei bambini e negli adolescenti.

Bibliografia

- ¹ Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2003-2007. Disponibile su: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/20894-1712.pdf>
- ² World Health Organization (WHO). *Resolution. Renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome*

by 2010 and Sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Moscow, Russia, WHO Regional Office for Europe; 2010. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/122236/RC60_eRes12.pdf

- ³ *Malattie infettive e vaccinazioni. Coperture vaccinali.* Ministero della Salute. Disponibile su: <http://www.salute.gov.it/malattieinfettive/paginaInternativaMenuMalattieInfettive.jsp?id=811&menu=strumentie servizi>
- ⁴ *Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria.* Lettera circolare del 20 aprile 2007. Istituzione di un sistema di sorveglianza speciale per il morbillo. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_1455_allegato.pdf
- ⁵ *Ministero della Salute. Circolare sull'istituzione di un sistema di sorveglianza integrato per il morbillo e per la rosolia alla luce del nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015.* Febbraio 2013. Disponibile su: <https://www.iss.it/site/rmi/morbillo/>
- ⁶ *Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015.* Disponibile su: http://www.normativasanitaria.it/normsanpdf/0000/37815_1.pdf
- ⁷ Filia A, Bella A, Rota MC, et al. *Analysis of national measles surveillance data in Italy from October 2010 to December 2011 and priorities for reaching the 2015 measles elimination goal.* Euro Surveill 2013;18(20):pii=20480.
- ⁸ Giambi C, Filia A, Rota MC, et al. - Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive, Cnesps-Iss Vaccinare le donne in età fertile suscettibili alla rosolia: ogni occasione è buona!. Epicentro 8 marzo 2013 <http://www.epicentro.iss.it/approfondimenti/2013/8marzoVaccinazioneRosolia.asp> Filia et al.
- ⁹ Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, et al. *Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy.* *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:763-8.
- ¹⁰ Filia A, Rota MC, Del Manso M, et al. e il Gruppo di Lavoro sul Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita. *Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita: indagine sullo stato di avanzamento (2009).* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/45).
- ¹¹ Gruppo di lavoro ICONA. *ICONA 2008: indagine di copertura vaccinale nazionale nei bambini e negli adolescenti.* Rapporti ISTISAN 2009; 09/29, 118 p.
- ¹² Gallo G, Rosanna Mel R, Rota MC (ed.). *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13).

La vaccinazione antipneumococco nel bambino sano e con condizione di rischio

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo¹ (coordinatore), Paolo Bonanni², Rita Carsetti³,
Marta Ciofi degli Atti³, Susanna Esposito⁴, Francesca Lippi⁵,
Milena Logiudice⁶, Luciana Nicolosi³



Parole chiave: vaccinazione antipneumococco, patologie croniche

Lo *Streptococcus pneumoniae* è responsabile di varie forme cliniche di malattia, differenti tra loro, oltre che per quadro clinico anche per gravità ed incidenza.

Esistono oltre 90 diversi sierotipi di *Streptococcus pneumoniae*, attualmente sono disponibili due vaccini contro lo pneumococco: il vaccino coniugato 13 valente (PCV13) e il vaccino polisaccaridico 23 valente (PPSV23). I sierotipi contenuti nei vaccini sono quelli che causano le forme di malattia più severe nei bambini e almeno la metà di quelli che causano malattia grave nell'adulto.

Dal sistema di sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive emerge che, dal 2007 (anno in cui è stato implementato il sistema di sorveglianza) al 2010, sono stati segnalati, in media, 1.236 casi l'anno. Nel 56,8% dei casi (pari, in media, a 701 casi/anno) l'agente etiologico identificato è stato lo *Streptococcus pneumoniae*, con un'incidenza pari a

1,2/100.000 casi, nella popolazione generale, e con interessamento maggiore delle fasce estreme della vita, ovvero i bambini di età 0-4 anni ed i soggetti con età maggiore di 64 anni. In particolare, nei quattro anni considerati, si sono verificati 71-98 casi di malattia invasiva da pneumococco nella classe d'età 0-4 anni (incidenza media: 3/100.000)¹.

Per l'importante impatto delle malattie causate da pneumococco nell'infanzia e grazie alla disponibilità di un nuovo vaccino negli obiettivi del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014² viene indicato specificamente il raggiungimento e mantenimento nei nuovi nati di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antipneumococcica.

Il PCV13, a differenza del PPSV23, essendo un vaccino coniugato, conferisce memoria immunologica e protezione prolungata sia nei soggetti sani che con condizioni di rischio³, inoltre, il vaccino PPSV23 non

¹ Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma; ² Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; ³ Dipartimento dei Laboratori e Area Immunologica e Farmacoterapia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁴ UOC Pediatria 1 Clinica, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Ospedale "Meyer", Università di Firenze; ⁶ Pediatra di Famiglia, Palermo

Tab. I. Calendario vaccinale dei vaccini antipneumococco.

Vaccino	Alla nascita (3°-12° mese)	Bambini e neonati non precedentemente vaccinati di età ≥ 7 mesi	2-18 anni	19-64 anni	>65 anni
Anti pneumococco coniugato	3 dosi alla nascita nella popolazione generale	7° e 11° mese: due dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una terza dose è raccomandata durante il secondo anno di vita. 12° e 23° mese: due dosi con un intervallo di almeno 2 mesi	1 dose		

coniugato è sconsigliato al di sotto dei 2 anni di età per la scarsa capacità immunizzante di questo vaccino in tale fascia d'età. Per questi motivi il PCV13 viene somministrato a tutti i nuovi nati in concomitanza con il vaccino Esavalente (Tab. 1).

Inoltre la vaccinazione antipneumococcica è consigliata nei soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti:

- cardiopatie croniche;
- malattie polmonari croniche;
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive da alcoolismo;
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso;
- fistole liquorali;
- anemia falciforme e talassemia;
- immunodeficienze congenite o acquisite;
- asplenia anatomica o funzionale;
- leucemie, linfomi, mieloma multiplo;
- neoplasie diffuse;
- trapianto d'organo o di midollo;
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa;
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica;
- HIV positivi;
- portatori di impianto cocleare.

In questo caso, può essere valutato se far seguire alla vaccinazione con vaccino coniugato anche la vaccinazione con il vaccino PPSV23.

Nel testo del PNPV 2012-2014 non sono contenute indicazioni sul vaccino da utilizzare nelle categorie di rischio, né sui criteri di scelta su cui operare. Inoltre il testo del PNPV è stato redatto precedentemente all'estensione di indicazione del PCV13 dai 2 mesi di età in su senza alcuna restrizione⁴. Di conseguenza, alcune regioni⁵ hanno previsto, nella maggior parte delle condizioni ad alto rischio sopra elencate, una

scheda vaccinale sequenziale: una dose di PCV13 seguita a distanza di almeno 8 settimane, da una dose di PPSV23 (Tab. I).

Come per tutti i vaccini anche per i vaccini contro lo pneumococco esistono delle controindicazioni vere, false e delle precauzioni da considerare prima di somministrare il vaccino (Tab. II)⁶.

Va inoltre messo in evidenza che la maggior parte dei bambini che ricevono il vaccino contro lo pneumococco non sviluppano effetti collaterali^{7,9}. Per il PCV13 la letteratura internazionale recente riporta reazioni associate alla dose e all'età ma generalmente gli effetti sono molto lievi. Nella metà dei bambini vaccinati si può manifestare:

- sonnolenza;
- perdita temporanea dell'appetito;
- arrossamento e dolorabilità nella zona di inoculo del vaccino.

In un bambino su tre si può verificare:

- gonfiore;
- febbre.

Un bambino su 20 può avere febbre alta (> 38,5°C) ed in 8 su 10 si può manifestare irritabilità¹⁰.

Per quanto riguarda il PPSV23, circa la metà di coloro che ricevono il vaccino polisaccaridico manifesta effetti collaterali lievi come arrossamento e dolorabilità nel punto di inoculo. Meno dell'1% sviluppa febbre, dolori muscolari o reazioni locali più severe¹¹.

Vengono di seguito riportate una serie di risorse utili sulle vaccinazioni:

- Sul sito di Epicentro è disponibile una serie di materiali utili per gli operatori sanitari <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/indice.asp>
- Sul sito del Network italiano dei servizi di vaccinazione (Niv) sono disponibili documenti utili per le buone pratiche vaccinali:
 - [L'età minima per l'inizio delle vaccinazioni e l'intervallo di tempo minimo tra le dosi di vaccino, per i diversi vaccini](#)

Tab. II. Controindicazioni vere, false e precauzioni ai vaccini antipneumococco.

Controindicazioni	Descrizione
Vaccino coniugato PCV13	
Vere	reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino
False	storia clinica di malattia invasiva pneumococcica
Precauzioni	gravidanza malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)
Vaccino polisaccaridico PPSV23	
Vere	età inferiore 2 anni reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino
False	storia clinica di malattia invasiva pneumococcica precedente vaccinazione antipneumococcica con vaccino coniugato
Precauzioni	gravidanza malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre precedenti dosi dello stesso vaccino reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)

www.levaccinazioni.it/Professionisti/FilesUploaded/2001~4~18~9~37~40~7492/93.asp

- Alcune regole utili per le vaccinazioni infantili
www.levaccinazioni.it/Professionisti/FilesUploaded/2001~4~18~11~54~25~9686/95.asp
- Approfondimenti sulla comunicazione per la qualità e l'efficacia delle strategie vaccinali:
 - www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/intro-comunicazione.asp
- l'articolo "Increasing Exposure to Antibody-Stimulating Proteins and Polysaccharides in Vaccines Is Not Associated with Risk of Autism" pubblicato a marzo 2013 su The Journal of Pediatrics
<http://jpediatrics.com/webfiles/images/journals/ympd/JPEDSDeStefano.pdf>
- l'approfondimento dei Cdc americani: Centers for Disease Control and Prevention: Immunization Safety and Autism. Utile sintesi delle ultime pubblicazioni scientifiche in tema di sicurezza dei vaccini e autismo
http://www.cdc.gov/vaccinesafety/00_pdf/CDCStudiesonVaccinesandAutism.pdf
- Una sintesi delle informazioni utili da comunicare ai genitori:
 - **GenitoriPiù** progetto del **Ministero della Salute** per la promozione delle **7 semplici azioni di dimostrata efficacia per la prevenzione dei rischi più importanti per questa età**
<http://www.genitoripiu.it/it/pages/le-7-azioni>

- **Riflessioni sulla sospensione dell'obbligo vaccinale nella Regione Veneto**
<http://genitoripiu.ulss20.verona.it/vaccinazioni-veneto.html>

Bibliografia

- ¹ *Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive.* Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità. Disponibile sul sito http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf
- ² *Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2012-2014.*
- ³ Di SA, Carsetti R, Corazza GR. *Post-splenectomy and hyposplenic states.* Lancet 2011;378:86-97.
- ⁴ *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).* 30 May 2013 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001104/WC500143813.pdf
- ⁵ Portale del servizio Sanitario regionale dell'Emilia-Romagna. http://guidaservizi.saluter.it/NV_Online/nv_prestdetails.aspx?Prest_Code=144
- ⁶ Gallo G, Rosanna Mel R, Rota MC (ed.). *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13). http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1947_allegato.pdf

- ⁷ Payton T, Girgenti D, Frenck RW, et al. *Immunogenicity, safety, and tolerability of three lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States*. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Apr 11 [Epub ahead of print].
- ⁸ Tseng HF, Sy LS, Liu IL, et al. *Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children*. *Vaccine* 2013;31:2578-83.
- ⁹ Rose MA, Gruendler M, Schubert R, et al. *Safety and immunogenicity of sequential pneumococcal immunization in preschool asthmatics*. *Vaccine* 2009;27:5259-64.
- ¹⁰ CDC Atlanta. *Possible side-effects from vaccines. PCV13*. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm#pcv7>
- ¹¹ CDC Atlanta. *Possible side-effects from vaccines. PPSV23*. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm#ppv23>

The screenshot shows the website's navigation menu with links for 'home', 'chi siamo', 'contatti', and 'partnership'. A sidebar on the left lists categories: Riviste, Libreria, Educazione sanitaria, APPS & Digital Editions, Free download, and Catalogo (PDF). The main content area features the title 'PACINI EDITORE MEDICINA E' and three key messages: 'Centralità dei contenuti, affidabilità e autorevolezza dei contenuti in partnership con Società Scientifiche e/o esperti', 'Comunicare, Informare e aggiornare in modo selettivo le varie categorie mediche attraverso stampa, web e digitale', and 'Educare i cittadini sui temi della salute & benessere'. On the right, a 'newsletter' section highlights 'In Primo Piano' with a 'Novità: "I farmaci miorelassanti nel mal di schiena"' and a 'Novità: è appena uscito il "Manuale di psichiatria territoriale"'. Logos for 'Pacini Editore', 'JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY', 'PATHOLOGICA', and 'GIOT' are visible in the sidebar.

iscriviti alla newsletter



Contenuti sempre aggiornati

Una ricca sezione in free download

Tutte le novità per i professionisti della salute

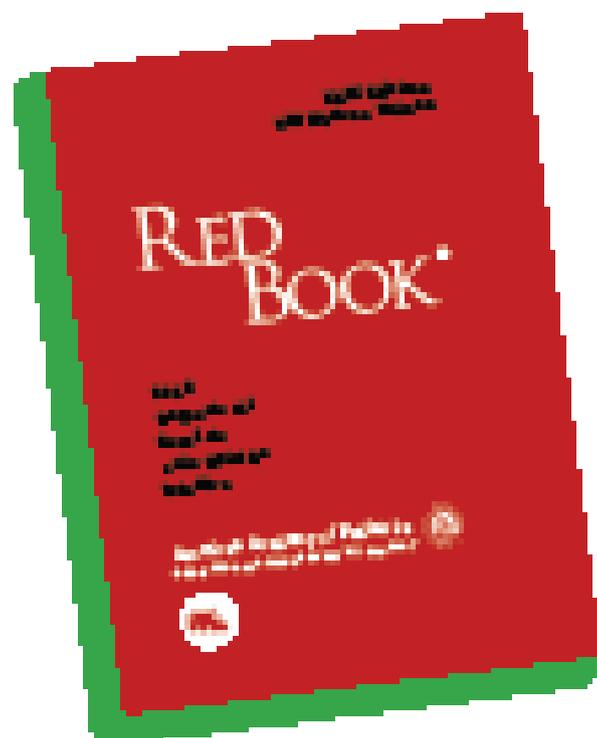
PACINI
EDITORE
MEDICINA



Nuovi spazi
Stessa qualità

Accedi al nostro sito sul tuo smartphone

2013



IN USCITA LA NUOVA EDIZIONE

Pubblizzato in esclusiva per **F1000**
a cura di **Paolo Militare Medico**

VI EDIZIONE ITALIANA

Prezzo di copertina **€ 75,00**

**SCONTO SPECIALE riservato ai LETTORI DI
EMF - Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica**
per prenotazioni anticipate di **€ 64,00** (compreso spese di spedizione)

Compilate ed inviate a:

F1000 Editore SpA - Via A. Giannone 1 - 55121 Capolista Pisa

AI REDATTORE:

Non appena di ritorno sarà pronta F1000 Editore la contatterà per indicare le
modalità di acquisto, pagamento e spedizione.

Nome _____

Telefono _____ Fax _____

Via _____

Cap _____ Città _____ Prov. _____

Indirizzo e-mail _____

Indirizzo e-mail con copia del "Red Book 2013"

Prezzo di copertina **€ 75,00**

SCONTO SPECIALE riservato ai

LETTORI DI EMF - Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

per prenotazioni anticipate di **€ 64,00** (compreso spese di spedizione)

Indirizzo e-mail con copia del "Red Book 2013"

Prezzo _____

F1000
EDITORE
MEDICINA

F1000 Editore SpA - Via A. Giannone 1 - 55121 Capolista Pisa
Tel 050 31 38 11 - Fax 050 31 30 380 - info@f1000editore.it

PROSPETTIVE IN PEDIATRIA

(Rivista della Società Italiana di Pediatria)

Rivista trimestrale

ORGANO UFFICIALE DELLA SIP

Società Italiana di Pediatria

DIRETTORE

Generoso Andria

Prospettive in Pediatria approfondisce selezionati argomenti di ricerca e di carattere clinico attraverso review sistematiche, focus su tematiche emergenti, confronti tra esperti, casi clinici commentati.

PREZZO ITALIA: € 60,00
PREZZO ESTERO: € 70,00



PACINI EDITORE S.p.A.
via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto - Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

ABBONAMENTI
2015



SI PREGA DI UTILIZZARE IL PRESENTE MODULO

Desidero **ABBONARMI** **RINNOVARE L'ABBONAMENTO**

alla rivista PROSPETTIVE IN PEDIATRIA (4 numeri all'anno) per l'annata 2015

Nome Cognome
Via n° Città C.A.P.
Prov. Nazione
E-mail C.F. / P. IVA

modalità di pagamento:

- accreditato su c/c postale n°10370567 intestato a Pacini Editore Spa (**allego ricevuta del versamento**)
- bonifico bancario su C.R.Volterra Fil. Pisa IBAN: B 06370 14002 000010002603 (**allego ricevuta del versamento**)
- assegno bancario/circolare intestato a Pacini Editore SpA. (**allegato alla presente**)
- carta di credito - Tipo Num. Data scadenza

Firma leggibile..... Data

Consento il trattamento dei miei dati personali appena esposti secondo la legge 675/96.

Spedire a Pacini Editore Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (PI) tel. 050 313011 - Fax 050 3130300 www.pacinieditore.it