

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar, Massimo Landi,
Alberto Martelli, Diego Peroni, Caterina Rizzo

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Editore

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

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Roberto Bernardini

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Giovanni Battista Pajno

Consiglieri

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

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

03

2014 • anno XXVIII

PACINI
EDITORE
MEDICINA

EDITORIALE

1

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi

VACCINI

Vaccino HPV: un'opportunità di prevenzione per entrambi i sessi

2

Chiara Azzari, Clementina Canessa, Federica Ghiori, Francesco Nieddu

ALLERGIE ALIMENTARI

Management nutrizionale e follow-up di lattanti e bambini con allergia alimentare

*a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP
Enza D'Auria, Giovanni Simeone, Piercarlo Poli, Loredana Chini,
Iride Dello Iacono, Giovanna Monti, Giovanni Traina, Maria Carmen Verga*

10

RINITE ALLERGICA

EAACI Position Paper sulle Riniti Pediatriche: analisi delle principali raccomandazioni terapeutiche nella rinite allergica

*a cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP
Dimitri Poddighe, Anna Maria Zicari, Gualtiero Leo, Fabio Pagella,
Amelia Licari, Francesca Occasi, Gian Luigi Marseglia*

22

ASMA

Cambiamenti climatici e allergie

*a cura della Commissione Asma della SIAIP
Raffaele Amelio, Claudia Calogero, Piera Catania, Iolanda Chinellato,
Vincenzo Ragazzo, Lorenza Serradori, Michele Miraglia del Giudice*

33

LETTO E COMMENTATO DA

Arianna Dondi

Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme

K. Breuer, U. Mattered, T.L. Diepgen, et al.

39

Per la corrispondenza scientifica:
E-mail: redazione.riap@pacinieditore.it

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 novembre 2014 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

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

Editoriale

Cari colleghi,

la nostra Rivista, come sta avvenendo in Italia, attraversa una fase in cui le ristrettezze economiche determinano, in parte, le scelte editoriali.

Abbiamo avuto l'incarico, dal Presidente e dal Consiglio Direttivo della SIAIP, di traghettare la rivista in questa difficile fase, conservandone l'attrazione fino ad ora avuta, verso nuove soluzioni.

Sia questo che il prossimo numero, per impegni già presi dall'Editore, manterranno la stessa struttura avuta fino ad ora in attesa di trovare soluzioni, compatibili con le disponibilità economiche, che ci portino ad incrementare, se possibile, anche la periodicità della Rivista, tornando ad una edizione bimestrale.

L'impegno che ci siamo presi non è semplice e tuttora stiamo verificando diverse possibili strategie per continuare il lavoro svolto da Alessandro Fiocchi, che ringraziamo per avere mantenuto viva e interessante la Rivista in una fase difficile e complessa; ringraziamento che estendiamo alla precedente Redazione.

La RIAP rappresenta l'organo ufficiale della nostra Società per cui riteniamo debba costituire il contenitore privilegiato del lavoro delle Commissioni; questo laboratorio dei contenuti scientifici dovrà occupare una parte rilevante di ogni numero.

Ci sarà spazio per articoli originali, case report e commenti agli articoli usciti sulla letteratura internazionale, con riferimento particolare a Pediatric Allergy and Immunology, ma anche notizie derivate dai Congressi e novità sul versante legislativo-politico.

L'impegno che ci siamo presi non è da poco, ma insieme al Comitato di Redazione cercheremo di raggiungere gli obiettivi prefissati.

Abbiamo bisogno anche del vostro aiuto, di quello dei soci e dei lettori tutti, e vorremmo ricevere contributi scientifici, che possano costituire una collaborazione permanente fra tutti noi.

L'obiettivo è crescere e migliorare insieme, per dimostrare che si può fare una medicina scientifica dove l'appropriatezza delle scelte costituisca la base della nostra attività clinica.

Un cordiale saluto.

Giampaolo Ricci

Salvatore Barberi

Vaccino HPV: un'opportunità di prevenzione per entrambi i sessi

Chiara Azzari, Clementina Canessa, Federica Ghiori, Francesco Nieddu



Parole chiave: vaccino HPV, cancro anale, lesioni genitali esterne, cancro orofaringei, maschi

Abstract

L'eccellente efficacia del vaccino HPV ha consentito dal 2014 di ridurre il protocollo vaccinale da 3 dosi a 2 sole dosi. Il vaccino si è dimostrato efficace non soltanto nella prevenzione del cancro della cervice, ma anche delle lesioni genitali esterne (rappresentate soprattutto da condilomi) e delle lesioni precancerose anali. La prevenzione del cancro anale è stata inclusa dall'EMA tra le indicazioni della vaccinazione. Numerosi sono i cancri che si manifestano nel maschio, sia genitali che del tratto testa collo. Il rapporto tra cancri HPV-correlati nella femmina e nel maschio è oggi 2:1 ed è in ulteriore progressiva diminuzione. Non offrire ai maschi uno strumento di prevenzione come il vaccino mentre lo offriamo routinariamente alle femmine risulta ingiusto e discriminante.

Le ultime novità: un protocollo con due sole dosi

L'esperienza ormai di un decennio ha dimostrato l'eccellente immunogenicità e sicurezza dei vaccini diretti contro il virus del papilloma umano (HPV). In tutti i trials clinici i vaccini si sono dimostrati capaci di indurre un titolo anticorpale ben superiore a quello indotto dalla malattia naturale e capaci di prevenire le lesioni precancerose che possono essere determinate dall'infezione naturale^{1,2}.

I meccanismi tramite i quali il vaccino induce protezione non sono ancora del tutto noti. Un ruolo innegabile, dimostrato già negli studi iniziali, è quello degli anticorpi. I vaccini inducono elevati titoli anticorpali specifici, che persistono per anni nei soggetti vaccinati. Ma altri meccanismi immunologici sono altrettan-

to importanti, tra questi i meccanismi che si basano sull'immunità cellulare, deputata ad eliminare le cellule infettate da virus.

Il miglior indice dell'attività del vaccino è dato quindi dalla protezione che permane a distanza di anni dalla vaccinazione e proprio per questo l'OMS ha disposto che le indicazioni sull'uso del vaccino anti-HPV derivino dai risultati di efficacia del vaccino stesso (end-point clinici) e cioè sull'effetto preventivo contro l'insorgenza di lesioni precancerose. Anche se un correlato di protezione non è disponibile e la produzione di anticorpi è solo una parte dell'immunità stimolata dal vaccino, i titoli anticorpali sono sempre stati utilizzati come marker surrogato per valutare l'avvenuta immunizzazione e per predire la durata della protezione. È proprio utilizzando questo marker surrogato che è stato dimostrato che i titoli anticorpali delle adolescenti sono molti più elevati

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

chiara.azzari@unifi.it

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

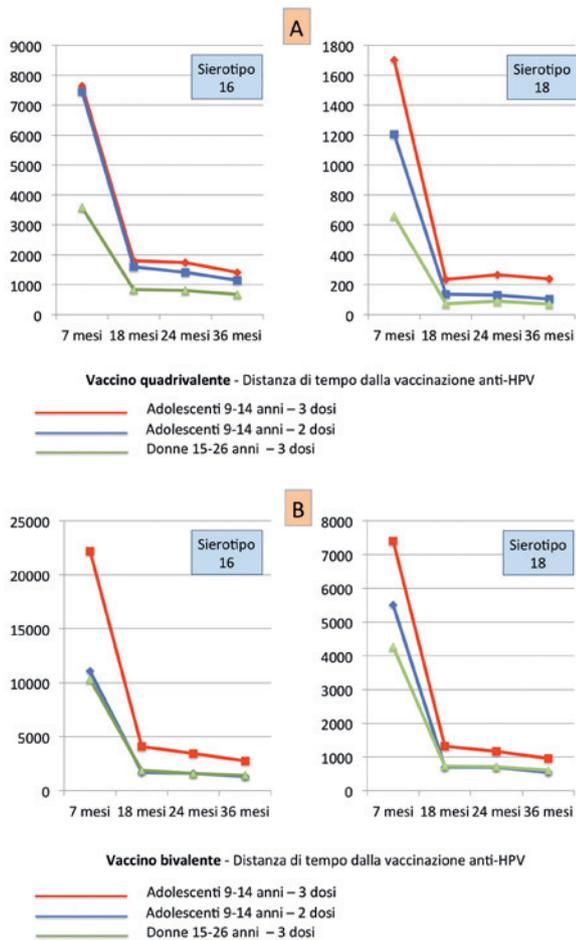


Fig. 1. Andamento dei titoli anticorpali a distanza dalla vaccinazione con vaccino quadrivalente (pannello A) o vaccino bivalente (pannello B) in adolescenti (9-14 anni) vaccinate con 3 dosi (in blu), con due dosi (in rosso) e donne 15-26 anni vaccinate con 3 dosi (in verde). In ogni punto della curava i titoli ottenibili con due dosi di vaccino in femmine adolescenti sono superiori ai titoli ottenibili in donne di 15-26 anni e dimostratisi protettivi a lungo termine (da Dobson et al., 2013⁴; Romanowski et al., 2011³⁶; Romanowski et al., 2014³⁷; EPAR Approval Study³⁸, mod.).

(anche del doppio) dei titoli anticorpali inducibili nelle donne adulte^{3,4}. Gli studi di efficacia sono stati fatti sempre sul gruppo delle donne adulte e hanno dimostrato che i titoli anticorpali (e, nel complesso, la risposta immunitaria) ottenibili in quella fascia di età erano perfettamente protettivi. La prima considerazione che è derivata da questo è dunque stata che probabilmente un protocollo vaccinale ridotto poteva risultare sufficiente in ragazze adolescenti, più abili nel produrre una efficace risposta anti-HPV.

I titoli anticorpali che rimangono elevati per anni, la protezione contro le lesioni precancerose che non declina nelle donne adulte nell'arco ormai di un decennio, hanno quindi indotto le aziende produttrici dei vaccini anti-HPV a disegnare trials che paragonasse, in femmine adolescenti di età compresa tra 9 e 14 anni, i titoli anticorpali ottenibili con 2 o 3 dosi. Per poter trarre delle conclusioni anche sull'efficacia, i trials hanno previsto un paragone con i titoli anticorpali ottenuti in donne di età compresa tra 15 e 25-26 anni, perché quella è la popolazione per cui sono disponibili dati di efficacia vaccinale a lungo termine contro le lesioni da HPV (lesioni benigne, pre-cancerose e cancro).

I risultati dei trials sono stati eccellenti ed hanno dimostrato, inizialmente con il vaccino bivalente e subito di seguito con il tetravalente, che i titoli anticorpali ottenibili con due dosi nelle ragazze adolescenti di 9-14 anni erano sempre superiori, a qualunque distanza dalla vaccinazione, al titolo anticorpale ottenibile nelle donne fino a 26 anni e dimostratisi protettivi a lungo termine in quella classe di età^{4,5} (Fig. 1).

Paragonando i titoli anticorpali è stata pertanto tratta una conclusione che chiamiamo "immunobridging" ma che potremmo chiamare "proprietà transitiva": se il titolo anticorpale ottenibile nelle donne di età 15-25 si accompagna ad una protezione contro le lesioni da HPV, un titolo anticorpale uguale o superiore (ottenibile nelle ragazze 9-14 anni con due dosi) deve avere lo stesso potenziale di efficacia o superiore.

L'Agenzia Europea per il farmaco (EMA) ha dunque approvato, per entrambi i vaccini, una nuova scheda vaccinale a due dosi cosicché già da quest'anno a tutte le adolescenti che vengono vaccinate vengono somministrate solo due dosi, a distanza di 6 mesi l'una dall'altra. Un protocollo di questo genere era già utilizzato in Canada fin dal 2008⁴.

E come dobbiamo comportarci con le ragazze che avevano già iniziato la vaccinazione ed avevano ricevuto le prime due dosi? Possiamo fermarci? La risposta è no; le due dosi sono efficaci solo se somministrate a non meno di 6 mesi di distanza l'una dall'altra. Se le prime due dosi sono state somministrate ad una distanza inferiore, la terza dose dovrà comunque essere somministrata.

Può sorgere lecita un'ulteriore domanda: il protocollo a due dosi potrà essere esteso anche alle fasce di età > di 15 anni? Per il momento non abbiamo dati sufficienti al riguardo e la vaccinazione di queste fasce di età deve per il momento essere effettuata con 3 dosi.

La patologia da HPV nel maschio

La patologia maligna

Se pensassimo che l'HPV è responsabile solo del cancro delle cervice, avremmo una visione molto ristretta di quelli che sono i danni che il virus può fare ed è importante che riusciamo a trasmettere questo messaggio ai nostri pazienti e alle loro famiglie.

Oltre ad essere responsabile della quasi totalità dei cancri della cervice, l'HPV è il principale agente eziologico del cancro a cellule squamose dell'ano, della tonsilla e della base della lingua. È inoltre uno dei principali agenti eziologici del cancro a cellule squamose della vulva, della vagina, del pene, della laringe e, più in generale, dei cancri della regione testicolo ⁶. I sierotipi che causano patologie nel maschio sono gli stessi che determinano la patologia nelle femmine: la maggior parte dei cancri è infatti causata dal sierotipo 16, seguito dal sierotipo 18 mentre le lesioni genitali esterne (condilomi) e la papillomatosi delle vie aeree sono causate dai sierotipi 6 e 11 ⁷.

Il cancro delle cervice è quindi solo il più conosciuto e ad oggi il più comune dei cancri dovuti all'HPV, ma non certo l'unico. Dati ottenuti in Gran Bretagna, su una popolazione numericamente simile a quella italiana, hanno dimostrato che ogni anno oltre 2000 uomini sviluppano un cancro causato dall'HPV. Accanto a questi ci sono 48000 nuovi casi annui di maschi che sviluppano condilomi e 600 maschi con papillomatosi ricorrente delle vie aeree. Dati proporzionali sono ottenuti negli Stati Uniti (Fig. 2). Nel complesso, i cancri dovuti ad HPV sono nel maschio circa la metà del numero che si verifica nella femmina (Fig. 3) ⁸, con la differenza che il cancro della cervice può essere individuato anche in stadi precoci, grazie agli efficaci programmi di screening, mentre questo non avviene per tutti gli altri cancri associati ad HPV.

Se l'incidenza del cancro della cervice è diminuita nei paesi occidentali grazie ad intensi programmi di screening, purtroppo non possiamo dire lo stesso per gli altri cancri HPV correlati, che rappresentano circa il 5% del totale dei cancri nel mondo ⁶ e che sono in aumento sia nel maschio che nella femmina ⁹.

In particolare, il cancro a cellule squamose della cavità orale e dell'orofaringe sono al sesto posto, per frequenza, nell'elenco di tutti i cancri. Determinano almeno 400.000 casi per anno e 230.000 morti ¹⁰. Se il fumo di tabacco e l'abuso di alcol sono partico-

larmente in causa per i cancri della cavità orale, l'HPV è invece un agente eziologico prevalente per i cancri dell'orofaringe e la sua presenza correla fortemente con l'anamnesi di sesso orale. Il cancro dell'orofaringe è più frequente negli uomini (2-3 volte rispetto alle donne) e soprattutto in quelli di età inferiore a 60 anni. La sua frequenza è in continuo e progressivo incremento tanto che negli USA si stima che i casi di cancro dell'orofaringe sorpasseranno i casi di cancro della cervice nel 2020 ¹¹.

Un accenno a parte merita il cancro anale, causato anch'esso soprattutto dal sierotipo 16 e, in misura

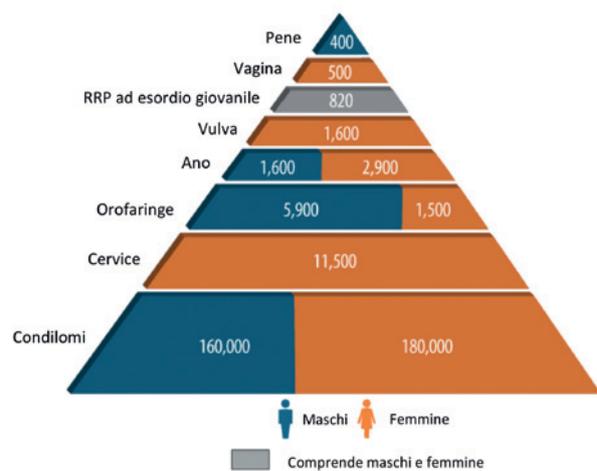


Fig. 2. Numero di cancri e lesioni genitali esterne attribuite annualmente ad HPV negli USA (da Centers for Disease Control and Prevention, 2012 ⁸, mod.) RRP = papillomatosi ricorrente delle vie aeree.

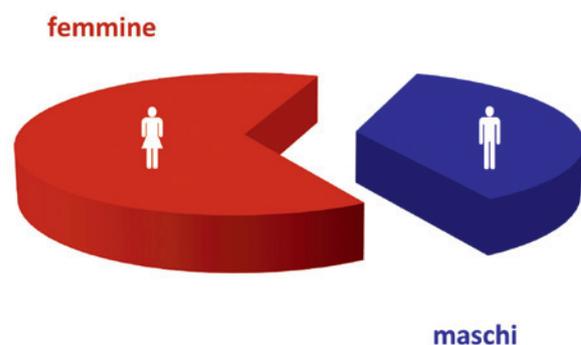


Fig. 3. Proporzione di cancri dovuti ad HPV nella femmina e nel maschio negli USA. Complessivamente, i casi che si verificano nei maschi sono la metà di quelli che si verificano nelle femmine (da Giuliano et al., 2008 ⁷, mod.)

minore, dal 18. Il cancro anale è presente sia nel maschio che nella femmina ed ha un'incidenza che incrementa del 2% per anno ¹²; nel Regno Unito dove esistono registri della patologia si evidenzia un aumento del 300% negli ultimi 40 anni ¹³. Recentemente l'EMA si è espressa a favore dell'utilizzo di un vaccino HPV che prevenga il cancro anale. Queste nuove importanti indicazioni devono servire a rivalutare gli obiettivi di prevenzione attuali, includendo anche come obiettivo la diminuzione di questa importante neoplasia che colpisce entrambi i sessi e che non ha programmi di screening organizzati come invece avviene per il cancro del collo dell'utero.

Le lesioni genitali esterne

Le lesioni genitali esterne (condilomi) vengono trasmesse con le stesse modalità di tutte le infezioni sessualmente trasmesse. Hanno quindi un picco di incidenza in età giovanile (15-24 anni) ¹⁴, si presentano nei due sessi con quasi uguale frequenza. Sono causate da HPV e nel 96-100% dei casi sono responsabili di esse i sierotipi 6 e 11 ¹⁵. La loro incidenza è di 0,2% per anno con incremento progressivo (fino a 8 volte negli ultimi 30 anni nei paesi sviluppati) ¹⁶. In Italia, secondo i dati dei centri che si occupano di malattie sessualmente trasmesse, la condilomatosi è la più frequente malattia a trasmissione sessuale. Questo sembra da ascrivere a mutati comportamenti sessuali, inclusa una più precoce età di debutto sessuale. Per questo motivo e per il fatto che nonostante i trattamenti i condilomi tendono comunque a recidivare l'interesse per un vaccino che possa prevenire questo tipo di lesioni si è esteso in molti paesi del mondo. I condilomi hanno un importante impatto sulla qualità della vita del singolo e sui costi per la società ⁶; un recente studio di Baio et al. ¹⁷ dimostra una spesa annua di circa 70 milioni di euro in Italia.

La papillomatosi ricorrente delle vie aeree

La papillomatosi ricorrente delle vie aeree (RRP) è un'infezione causata da HPV, presenta un'incidenza di 1,8/100.000 negli adulti e 4,3/100.000 nei bambini ¹⁸. Colpisce normalmente le corde vocali, nel punto di transizione tra epitelio squamoso delle corde ed epitelio respiratorio della laringe, ma sono state descritte papillomatosi dei bronchi e dei polmoni o anche della cavità nasale o dell'orofaringe ¹⁹. Anche se sono stati descritti casi che non recidivano dopo il trattamento,

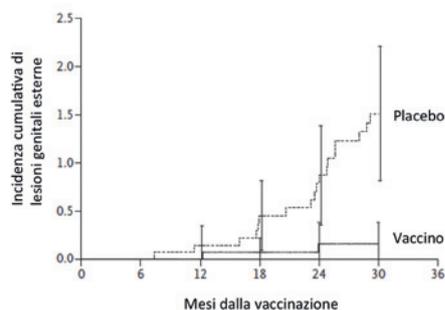
la maggior parte dei pazienti va incontro a frequenti recidive, che possono richiedere trattamenti mensili di asportazione chirurgica ²⁰. Come altre lesioni non maligne, sono causate dai sierotipi 6 e 11 di HPV.

I successi della vaccinazione HPV

Efficacia contro i condilomi

L'efficacia del vaccino quadrivalente (che contiene non solo i sierotipi 16 e 18, ma anche i sierotipi 6 e 11, che causano le lesioni non maligne) contro le lesioni genitali esterne è stata valutata in un gran numero di studi multicentrici, condotti in doppio cieco contro placebo. Tra questi uno dei primi e più significativi è lo studio di Giuliano et al. ²¹ condotto in oltre 4.000 maschi di età compresa tra 16 e 26 anni. Lo sviluppo di un condiloma, a differenza di quanto avviene per il cancro, ha un tempo di latenza breve e questo consente di poter dimostrare i risultati di efficacia anche a distanza di un intervallo di tempo di mesi.

La differenza tra la popolazione trattata secondo il protocollo e la popolazione trattata con placebo era già evidente a 12 mesi dalla vaccinazione (Fig. 4). L'efficacia contro tutte le lesioni genitali esterne associate a sierotipi inclusi nel vaccino è risultata del 90,4% (95% CI, 69,2-98,1) e l'efficacia contro i condilomi è risultata dell'89,4%, maggiore nei maschi eterosessuali che negli omosessuali. Risultati altrettanto soddisfacenti sono stati ottenuti sulla popolazione femminile. Paragonando infatti l'incidenza dei condilomi negli anni 2001 (prima dell'inizio della vaccinazione) e 2011 (dopo l'inizio della vaccinazione anti-HPV) si è potuto dimostrare nelle donne di 18-30 anni (una percentuale delle quali era stata vaccinata) una riduzione dei condilomi del 41%, mentre nelle donne di età compresa tra 31 e 39 anni (non incluse nei programmi di vaccinazione) il paragone tra il 2001 e il 2011 dimostrava un incremento del 64% dei casi ²². Nello stesso periodo di tempo (2001-2011) un'altra infezione sessualmente trasmessa, l'infezione da Clamydia, è incrementata del 97% nelle donne tra 18 e 24 anni ²². Numerosissimi sono i lavori che, in tutto il mondo, confermano con la stessa evidenza l'efficacia del vaccino contro le lesioni genitali esterne ²³ in alcuni paesi dimostrando la quasi scomparsa dei casi nelle popolazioni più giovani (< 21 anni di età) e del 100% nelle popolazioni che erano state vaccinate a 12 anni di età ²³.



Soggetti a rischio						
Mesi	Tempo 0	Tempo 6	Tempo 12	Tempo 18	Tempo 24	Tempo 30
Vaccino	1397	1397	1367	1267	1166	983
Placebo	1408	1408	1374	1267	1149	949

Fig. 4. Efficacia del vaccino HPV quadrivalente contro le lesioni genitali esterne dovute ai sierotipi 6, 11, 16 o 18 in soggetti vaccinati o controlli (da Giuliano et al., 2011 ²¹, mod.).

Efficacia contro le lesioni precancerose della cervice

Il primo obiettivo del vaccino HPV è stato indubbiamente l'efficacia contro i cancri dovuti al virus. Dall'infezione allo sviluppo del cancro intercorre un tempo lungo, che può raggiungere alcune decadi ²⁴ ed è per questo che la riduzione dei tumori non potrà essere un risultato numericamente tangibile prima di un decennio. Ma sappiamo bene che l'evoluzione verso il tumore richiede la tappa obbligata delle lesioni precancerose, che si manifestano già a distanza di pochi anni dall'infezione. La vittoria contro le lesioni precancerose è pertanto, oggi, il marcatore più efficace dell'efficacia contro il cancro. In Australia, dove lo screening viene raccomandato anche nelle donne dai 18 anni di età, i risultati sul campo, nella vita reale, hanno dimostrato che a distanza di soli 3 anni dall'inizio del programma vaccinale, già era evidente una significativa riduzione del numero di lesioni precancerose nella coorte delle donne vaccinate rispetto alle donne meno giovani e quindi non vaccinate ²⁵. Altri studi di vita reale, condotti in Europa ²⁶ hanno dimostrato in Danimarca riduzione delle lesioni precancerose del collo dell'utero di circa 60-70% nelle coorti più giovani (nate 1991-1994) dopo 6 anni dall'avvio del programma vaccinale con il vaccino quadrivalente.

I risultati di efficacia che si sono manifestati già dai

primi protocolli di studio continuano a confermarsi nel tempo e oggi i vaccini in commercio presentano una invariata efficacia contro le lesioni precancerose della cervice uterina dopo un follow-up dalla vaccinazione di 8 anni nelle donne ^{1 27}, e di 6 anni nei maschi ¹. Questo non vuole dire che dopo 8 anni o 6 anni il vaccino non è più efficace, ma soltanto che ad oggi non abbiamo un follow-up così lungo da poter dire se la protezione durerà per sempre o se un giorno, che per ora appare lontano, sarà necessario un richiamo vaccinale.

Efficacia contro il cancro anale

Esattamente come dalle lesioni precancerose intraepiteliali della cervice (CIN) si può passare negli anni al cancro della cervice, dalle lesioni precancerose anali (AIN) si può passare al cancro anale. Il cancro anale è dovuto in circa il 90% dei casi all'HPV ¹. I sierotipi 16 e 18 sono responsabili della stragrande maggioranza dei cancri anali. L'associazione tra cancro e presenza di questi 2 sierotipi è ancora superiore rispetto all'associazione con i cancri della cervice; questi ultimi infatti sono associati ad HPV 16 e 18 nel 70% dei casi; i cancri anali invece sono associati ai sierotipi 16 e 18 nel 92% dei casi ²⁸. È quindi facilmente immaginabile che la vaccinazione anti-HPV possa avere un effetto preventivo importante contro il cancro anale, così come ha contro il cancro della cervice. In effetti è stato dimostrato, in una popolazione di maschi omosessuali, che l'efficacia del vaccino quadrivalente contro le AIN causate dai sierotipi inclusi nel vaccino era del 78% ed era 54% contro tutte le AIN, indipendentemente dal sierotipo. L'efficacia del vaccino nel prevenire le lesioni anali persistenti (oltre 6 mesi) era del 95% nei pazienti inclusi nello studio ²⁹.

Proprio per i risultati di questo studio l'EMA ha consentito di includere, tra le indicazioni del vaccino anti-HPV quadrivalente, anche la prevenzione del cancro anale in entrambi i sessi ³⁰.

Un'opportunità di prevenzione per tutti

Alla luce degli innegabili successi che si confermano anno dopo anno, il dibattito se includere nel programma di vaccinazione anche i maschi si sta intensificando in tutti quei paesi, tra cui l'Italia, in cui la vaccinazione è offerta, come priorità di sanità pubblica,

solo alle femmine. Australia, Canada, Stati Uniti ed in Europa Austria e parte della Germania già raccomandano la vaccinazione per entrambi i sessi. In Italia al momento solo la regione Puglia offre gratuitamente, dal luglio 2014, la vaccinazione anche ai maschi. È aumentata la consapevolezza del numero di cancro dovuti ad HPV nel maschio ed è ben chiaro a tutti, non solo alla comunità scientifica, che i cancro da HPV non sono, purtroppo, appannaggio soltanto delle femmine. Proprio alla luce dei numeri precedentemente citati (2.000 nuovi casi di cancro causati da HPV in maschi, 48.000 nuovi casi annui di maschi che sviluppano condilomi e 600 maschi con papillomatosi ricorrente delle vie aeree) l'Inghilterra riflette sulla necessità di introdurre la vaccinazione anche nei ragazzi. In effetti, alcuni dei casi dei maschi potrebbero essere prevenuti dalla vaccinazione delle femmine, ma certo non tutti. Infatti alcuni maschi avranno rapporti sessuali con soggetti non vaccinati, nel proprio paese o in paesi diversi in cui la vaccinazione HPV è meno diffusa^{31 32}. In Danimarca, ad esempio, dove la vaccinazione è offerta solo alle femmine, il numero dei condilomi è diminuito nelle donne, ma non negli uomini³³, probabilmente perché gli uomini continuano a contrarre l'infezione da donne non vaccinate Danesi o di altri paesi.

Dove la copertura vaccinale delle femmine è bassa, il vantaggio di vaccinare anche i maschi è ancora più evidente. Se invece la copertura vaccinale delle femmine fosse molto elevata, potremmo immaginare un rapporto costo-beneficio meno vantaggioso per la vaccinazione dei maschi. Ciò nonostante uno studio europeo che ha valutato tutti i tipi di cancro HPV-correlati ha dimostrato che la vaccinazione di entrambi i sessi determinerebbe un sostanziale vantaggio (riduzione dei cancro e dei condilomi) rispetto alla vaccinazione delle sole ragazze³⁴. Il rapporto costo-beneficio diventa ancor più favorevole da ora in poi, visto che il protocollo vaccinale può essere completato con due sole dosi anziché con tre³⁵. Inoltre i dati italiani¹⁷ dimostrano come la sola prevenzione dei condilomi genitali e dei costi a essi correlati possono pagare la spesa vaccinale anche nel breve termine come dimostrato dai dati di vita reale ottenuti a 4-6 anni dalla vaccinazione in Australia. La vaccinazione si presenta quindi oggi, secondo numerose società scientifiche italiane ed internazionali, come un'opportunità per ragazzi e ragazze. Impedire ad un gruppo a rischio (i maschi) di usufruire di un programma di prevenzione offerto ad altri gruppi (le femmine) è ingiusto e

discriminante. Questo è particolarmente vero quando si parla di cancro. È auspicabile, dunque, che la vaccinazione venga offerta più presto possibile a tutta la popolazione adolescente. Margaret Stanley conclude così un suo articolo: "se non offriremo la vaccinazione ai maschi perderemo un'importante occasione di sanità pubblica"³².

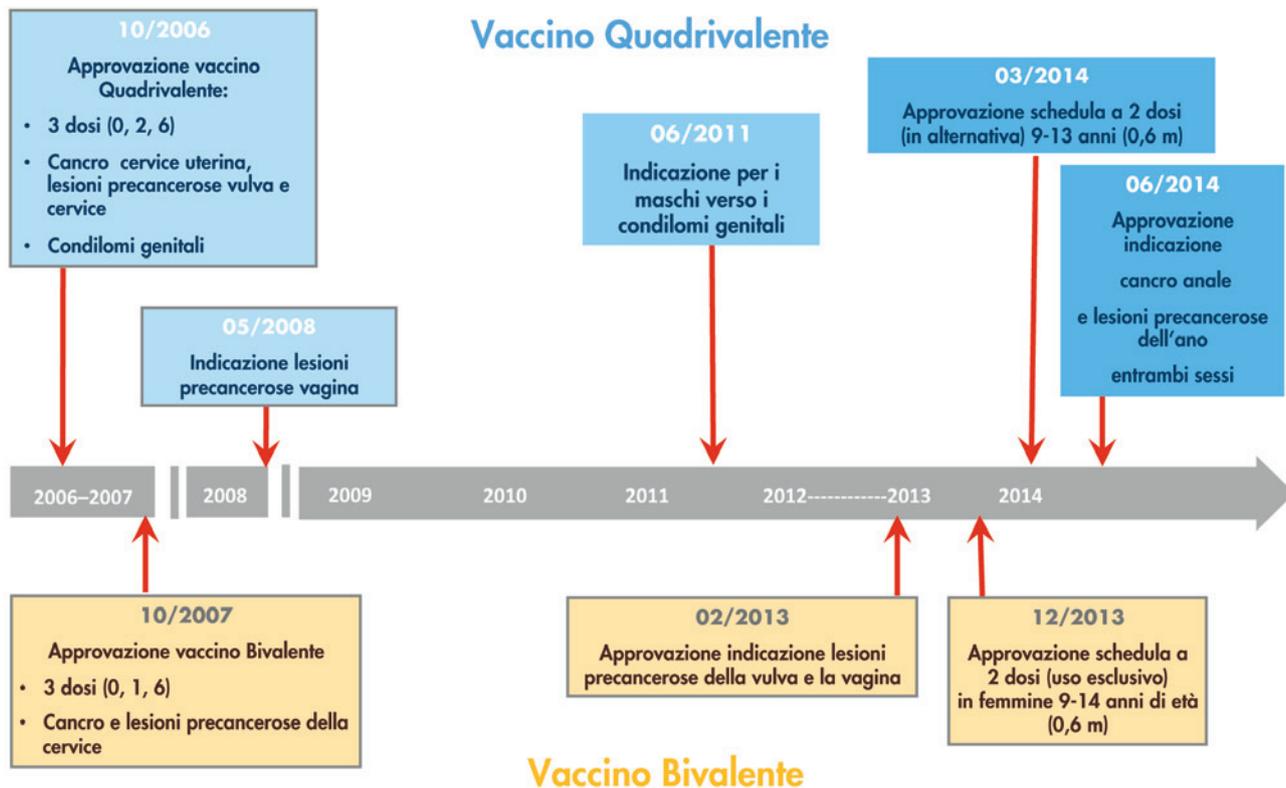
Bibliografia

- 1 McCormack PL. *Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts*. *Drugs* 2014;74:1253-83.
- 2 The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. *Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years*. *Lancet* 2009;374:1975-85.
- 3 Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. *Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant*. *J Adolesc Health* 2007;40:564-71.
- 4 Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. *Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2013;309:1793-802.
- 5 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. *Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule Results from a randomized study*. *Human Vaccines* 2011;7:1374-1386.
- 6 Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. *Global burden of human papillomavirus and related diseases*. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F12-23.
- 7 Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. *Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions*. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 10):K17-28.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. *Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004-2008*. *MMWR* 2012;61/15:258:261.
- 9 Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. *Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers*. *Vaccine* 2012;30(Suppl. 5):F24-33.
- 10 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.

- 11 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. *Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States*. J Clin Oncol 2011;29:4294-301.
- 12 Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, et al. *Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions*. Int J Cancer 2009;124:2375-83.
- 13 Cancer Research UK. *Anal cancer: trends over time*. 2014. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/anal-cancer/Incidence/anal-incidence>
- 14 Monteiro EF, Lacey CJN, Merrick D. *The interrelationship of demographic and geospatial risk factors between four common sexually transmitted diseases*. Sex Transm Infect 2005;81:41-6.
- 15 Ball SL, Winder DM, Vaughan K, et al. *Analysis of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts*. J Med Virol 2011;83:1345-50.
- 16 Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. *Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease*. Vaccine 2006;24(Suppl. 3):S35-41.
- 17 Baio G, Capone A, Marcellusi A, et al. *Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy*. PLoS One 2012;7:e49699.
- 18 Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. *Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. RRP task force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:743-8.
- 19 Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos A. *Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents*. Eur J Pediatr 2009;168:267-73
- 20 Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, et al. *Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11*. AP-MIS 2010;118:455-70.
- 21 Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. N Engl J Med 2011;364:401-11.
- 22 Liu B, Donovan B, Brotherton JM, et al. *Genital warts and chlamydia in Australian women: comparison of national population-based surveys in 2001 and 2011*. Sex Transm Infect 2014;90:532-7.
- 23 Hariri S, Markowitz LE, Dunne EF, et al. *Population Impact of HPV Vaccines: Summary of Early Evidence*. J Adolesc Health 2013;53:679-82.
- 24 Gravitt PE. *The known unknowns of HPV natural history*. J Clin Invest 2011;121:4593-9.
- 25 Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. *Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions*. Vaccine 2012;30:109e13.
- 26 Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, et al. *Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia—nationwide follow-up of young Danish women*. J Natl Cancer Inst 2014;106:djt460.
- 27 Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up*. Hum Vaccin Immunother 2012;8:390-7.
- 28 Parkin DM, Bray F. *Chapter 2: The burden of HPV-related cancers*. Vaccine 2006;24(Suppl. 3):S3/11-25.
- 29 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al. *HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia*. N Engl J Med 2011;365:1576-85.
- 30 European Medicines Agency. *Gardasil (human papillomavirus vaccine [types 6,11,16,18], recombinant, adsorbed): summary of product characteristics*. 2014. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed 20 August 2014.
- 31 Baker P. *Going gender-neutral with the HPV vaccine*. Br J Nurs 2014;23:550.
- 32 Stanley M. *HPV vaccination in boys and men*. Hum Vaccin Immunother 2014;10. [Epub ahead of print]
- 33 Baandrup L, Blomberg M, DehleodorffC, et al. *Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program*. Sex Transm Dis 2013;40:1311-5.
- 34 Marty R, Roze S, Bresse X, et al. *Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV related diseases in Europe*. BMC Cancer 2013;13:10.
- 35 Prue G. *Vaccinate boys as well as girls against HPV: it works, and it may be cost effective*. BMJ 2014;349:g4834.
- 36 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. *Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study*. Hum Vaccin 2011;7:1374-86.
- 37 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. *Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination*. Hum Vaccin Immunother 2014;10:1155-65.
- 38 EPAR Approval Study N° 110659 (HPV-048 PRI) at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500148213.pdf

Appendice

Evoluzione delle indicazioni dei vaccini anti HPV in Europa, EMA



Management nutrizionale e follow-up di lattanti e bambini con allergia alimentare

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Enza D'Auria¹, Giovanni Simeone², Piercarlo Poli¹, Loredana Chini³,
Iride Dello Iacono⁴ (coordinatore), Giovanna Monti⁵, Giovanni Traina⁶,
Maria Carmen Verga⁷



Parole chiave: allergia alimentare, stato nutrizionale, intervento nutrizionale, follow-up

Abstract

La dieta di esclusione resta tuttora il trattamento principale dell'allergia alimentare.

L'importanza degli aspetti nutrizionali nella gestione del bambino affetto da allergia alimentare è ampiamente riconosciuta dalle Linee Guida. Tuttavia, i comportamenti pratici relativi al management nutrizionale e al follow-up del bambino allergico in dietoterapia sono ancora poco discussi.

È noto che i bambini allergici in dietoterapia presentano un rischio di deficit di crescita proporzionale al numero degli alimenti esclusi e alla durata della dieta. L'intervento nutrizionale, tuttavia, se opportunamente pianificato e monitorato, si è dimostrato efficace nel permettere un adeguato accrescimento staturico-ponderale. Esso è strettamente correlato allo stato nutrizionale del soggetto al momento della diagnosi, al numero di allergie diagnosticate e al tipo di allergeni responsabili della sintomatologia.

La valutazione dello stato nutrizionale prevede una serie successiva di step diagnostici, che possono essere effettuati a vari livelli, ambulatoriale e ospedaliero.

La prescrizione di diete opportune e corrette richiede la conoscenza dei fabbisogni nutrizionali del bambino al fine di fornire un adeguato intake calorico-proteico, oltre che di macro e micronutrienti allo scopo di permettere una crescita adeguata e un corretto sviluppo. La rivalutazione periodica del bambino in dieta di esclusione è necessaria per verificare l'eventuale raggiungimento della tolleranza e, nel caso in cui questa non sia ancora raggiunta, l'adeguamento della dieta ai fabbisogni nutrizionali che si modificano con l'età. Il follow-up permette inoltre di valutare la compliance alla dieta ed eventuali bisogni da parte della famiglia.

Scopo di questo articolo è quello di fornire indicazioni pratiche per la valutazione dello stato nutrizionale attraverso un corretto iter diagnostico e per la programmazione di un adeguato follow-up del lattante e del bambino allergico in dietoterapia.

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

Introduzione

Le Linee Guida stabiliscono, a tutt'oggi, che la terapia dell'allergia alimentare (AA) consiste nell'evitamento dell'alimento o degli alimenti responsabili della sintomatologia. Ciò è vero sia per le forme di allergia alimentare IgE-mediata che non IgE-mediata, oltre che per le forme miste IgE e non IgE-mediate¹⁻⁴.

L'intervento nutrizionale deve essere pianificato in modo da garantire che tutti i nutrienti presenti negli alimenti esclusi siano assunti da fonti alimentari alternative; nel momento in cui viene intrapresa una qualunque dieta di esclusione, anche per un solo alimento o gruppo alimentare, devono essere date corrette indicazioni nutrizionali al fine di assicurare innanzitutto un adeguato apporto calorico, oltre che di macro e di micronutrienti.

Un adeguato follow-up è indispensabile al fine di valutare la compliance alla dieta, individuare precocemente i deficit nutrizionali e verificare il raggiungimento dell'avvenuta tolleranza.

Sono poche in letteratura le informazioni pratiche relative al management nutrizionale del bambino allergico.

Anche se le linee guida sulla diagnosi e il trattamento delle allergie alimentari riconoscono il ruolo importante della nutrizione, gli studi relativi alla valutazione e alla gestione pratica dei problemi nutrizionali dei bambini affetti da AA sono pochi, per lo più osservazionali.

Alcuni, inoltre, risultano di bassa qualità metodologica, per il disegno dello studio non adeguato e/o la sua non corretta conduzione⁵⁻⁹.

Scopo di questo documento è di fornire alcune indicazioni pratiche, basate sulle migliori evidenze disponibili, sul management nutrizionale e il follow-up dei bambini con AA.

Crescita e allergia alimentare

I bambini con allergia alimentare presentano un deficit di crescita rispetto ai soggetti non affetti da AA¹⁰⁻¹², direttamente proporzionale al numero di alimenti eliminati e alla durata della dieta¹³⁻¹⁴.

Il deficit di crescita è stato dimostrato già nel corso del primo anno di vita, indipendentemente dal tipo di alimentazione¹² e si osserva anche in bambini allergici con un intake calorico-proteico non differente rispetto ai sani¹³.

Sebbene i meccanismi eziopatogenetici non siano del tutto chiari, diverse ipotesi sono state chiamate in causa, tra di loro non mutualmente esclusive.

Lo stato di flogosi che caratterizza la malattia allergica potrebbe comportare una ridotta biodisponibilità di nutrienti o una eccessiva perdita degli stessi per aumento della permeabilità intestinale¹⁵ causata da mancata compliance alla dieta o dalla presenza di altre allergie alimentari concomitanti non diagnosticate. Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere l'aumento dei fabbisogni, come indirettamente dimostrato dall'effetto degli interventi nutrizionali sul recupero anatomico e funzionale della cute lesa¹⁶.

Alcune condizioni allergiche, quali l'esofagite eosinofila e la gastroenterite eosinofila, sono spesso accompagnate da inappetenza e precoce senso di sazietà, che possono comportare un ulteriore ridotto intake nutrizionale, e/o da altri disturbi del comportamento alimentare¹⁷⁻¹⁸.

Infine, bambini in dietoterapia possono sviluppare avversione verso alimenti tollerati con restrizione ulteriore della dieta che può significativamente contribuire a un ridotto intake calorico e di nutrienti¹⁹.

L'intervento nutrizionale, se correttamente pianificato e adeguatamente monitorato si è dimostrato efficace nel permettere un recupero della crescita²⁰, che a sua volta sembra correlare in maniera positiva con lo stato di salute in età adulta²¹.

Numerosi sono i fattori che possono portare a uno scarso accrescimento in bambini affetti da AA: essi vanno ricercati mediante una dettagliata anamnesi (Tab. I).

Tab. I. Fattori di rischio del ritardo di crescita in bambini affetti da allergia alimentare (da Venter et al., 2012²², mod.).

- Diagnosi ritardata
- Esordio della malattia in età precoce
- Allergie alimentari multiple
- Malattia in fase attiva
- Infiammazione intestinale persistente (subclinica)
- Eliminazione di più alimenti dalla dieta
- Eliminazione dalla dieta di alimenti ad elevato valore nutrizionale (latte, uova)
- Scarsa compliance al management dietetico (mancata volontà di ampliare la dieta)
- Estrema autolimitazione degli alimenti
- Associazione con malattie atopiche (asma, eczema atopico) o con malattie croniche

Valutazione nutrizionale

Gli obiettivi dell'intervento nutrizionale sono essenzialmente tre: 1) prevenire le reazioni allergiche, 2) assicurare una crescita e uno sviluppo adeguati, 3) riconoscere e trattare la malnutrizione.

Il pediatra di famiglia deve conoscere le abitudini alimentari del bambino allergico, monitorare attentamente la crescita, essere in grado di riconoscere quando è necessaria una valutazione nutrizionale e quando è opportuno indirizzare il bambino a centri di allergologia di terzo livello, dove siano presenti diversi professionisti specializzati nella gestione delle allergie (ad esempio, allergologi, nutrizionisti, dietisti, psicologi clinici) per impostare un intervento nutrizionale appropriato e un corretto follow-up.

La valutazione dello stato nutrizionale dei bambini con allergia alimentare dovrebbe seguire un percorso diagnostico che prevede una serie di fasi successive: anamnesi nutrizionale dettagliata, valutazione della crescita, registrazione dell'intake nutrizionale ed eventuale valutazione di markers nutrizionali, intervento nutrizionale vero e proprio e infine adeguato piano di follow-up.

Il primo passo è la raccolta dell'anamnesi nutrizionale, che deve essere mirata a identificare i fattori che possono contribuire al rischio nutrizionale.

Key note 1. La raccolta di una anamnesi nutrizionale mirata e dettagliata è essenziale al fine di una corretta valutazione. Le informazioni che devono essere ottenute attraverso una anamnesi nutrizionale mirata sono riassunte in Tabella II.

Rilevazione dei parametri antropometrici

La rilevazione degli indici antropometrici rappresenta lo step più importante della valutazione nutrizionale, poiché la crescita è un indicatore sensibile di un adeguato intake calorico e proteico.

Nel corso della visita devono essere rilevati peso, lunghezza, circonferenza cranica e solo per i bambini sopra i 2 anni di età, l'indice di massa corporea (BMI). I valori devono essere riportati sulle apposite curve di crescita.

Per i primi due anni di vita dovrebbero essere utilizzate le curve del WHO per peso per età e lunghezza per età, che rappresentano lo standard di riferimento^{23,24}. Le curve di crescita WHO sono riportate sia

Tab. II. Anamnesi nutrizionale.

Modalità di allattamento
Età di introduzione dei solidi e timing di introduzione dei vari alimenti
Dettagli sugli alimenti esclusi e sulle ragioni dell'esclusione
Tipologia e quantità di acque e bevande assunte
Utilizzo di formule speciali e quantità assunta durante la giornata
Eventuale assunzione di integratori vitaminici e/o minerali e dosi
Avversione verso determinati alimenti
Preferenze verso determinati cibi tra quelli permessi
Composizione di un pasto tipico
Numero di pasti giornalieri e distribuzione nel corso della giornata

sotto forma di percentili che di z-score: il range di normalità è tra il 2° ed il 98° percentile che corrisponde a - 2 DS e + 2 DS.

Per bambini di età > 2 anni dovrebbero essere utilizzate le curve di crescita dei CDC (Centers for Diseases Controls)²⁵: i limiti di normalità sono compresi tra il 5° e il 95° percentile per il peso e per l'altezza.

I bambini il cui peso, lunghezza o altezza siano al di sotto del 5° percentile o attraversino due percentili maggiori nell'arco di un anno sono a rischio nutrizionale e meritano una valutazione nutrizionale.

Per bambini di età > 2 anni le curve del BMI²⁶ permettono di diagnosticare una condizione di magrezza patologica e il rischio di malnutrizione sottostante da indagare.

Anche se le singole misure di peso, altezza forniscono informazioni utili, un indice più sensibile di crescita è la velocità di crescita ossia l'aumento in altezza per unità di tempo. Il rallentamento della velocità di crescita è l'indicatore più sensibile di rischio nutrizionale e della necessità della valutazione dell'intake nutrizionale²⁷. Al contrario, l'intervento nutrizionale si riflette in un "catch up" della velocità di crescita, che è l'indicatore più sensibile per monitorarne l'efficacia²⁸.

Attualmente si ritiene che il modo migliore per definire la malnutrizione sia l'uso delle deviazioni standard (DS) secondo le curve di crescita OMS²⁴.

La malnutrizione viene così classificata in acuta e cronica:

- malnutrizione acuta moderata = $-2 < z\text{-score } P/A < -3$;

- malnutrizione acuta severa = $-z\text{-score } P/A < -3$;
- malnutrizione cronica moderata: < -2 $z\text{-score}$ altezza/età < -3 ;
- malnutrizione cronica severa $z\text{-score}$ altezza/età < -3 .

Puntis²⁹ ha proposto dei criteri per l'intervento nutrizionale in base ai valori antropometrici integrati con la storia clinica (Tab. III). È possibile differenziare questi parametri in una prima rilevazione, da effettuarsi anche presso l'ambulatorio del pediatra di famiglia e in un secondo step, qualora questi lo ritenga necessario, eseguito presso un centro ospedaliero.

Devono inoltre essere valutati per possibili deficit nutrizionali bambini di età superiore ai 2 anni la cui velocità di incremento staturale risulta < 4 cm/anno poiché almeno il 95% dei bambini cresce più di 4 cm/anno³⁰ o bambini il cui incremento ponderale sia < 1 kg/anno in età prepuberale, poiché circa il 95% dei bambini cresce più di 1 kg/anno in una popolazione non affetta da malnutrizione³¹.

Key note 2. Il rallentamento della velocità di crescita è l'indicatore più sensibile nell'identificare precocemente un deficit nutrizionale³².

Rilevazione dell'intake nutrizionale e dei parametri nutrizionali

La stima dell'apporto di nutrienti introdotto con la dieta può essere effettuata mediante l'impiego del **questionario delle frequenze (FFQ)**. Il FFQ è lo strumento di valutazione nutrizionale più comunemente utilizzato negli studi epidemiologici. Il questionario FFQ auto-somministrato chiede ai partecipanti di segnalare la frequenza di consumo e le quantità della porzione per un determinato periodo di tempo (ad esempio,

Tab. III. Criteri per l'intervento nutrizionale.

Crescita o incremento ponderale inadeguato per un periodo > 1 mese in un bambino di età < 2 anni
Perdita di peso o assenza di incremento ponderale per un periodo > 3 mesi in un bambino di età > 2 anni
Calo ponderale > 2 percentili del peso per l'età
Diminuzione della velocità di crescita staturale < 2 cm/aa dall'anno precedente all'inizio o nella fase intermedia della pubertà
Plica tricipitale $< 5^\circ$ P _c per l'età

(da Puntis, 2010²⁹, mod.).

nell'ultimo mese, negli ultimi tre mesi) individuando la porzione assunta attraverso il confronto con sagome e stoviglie a volume noto³³. L'FFQ tuttavia è uno strumento poco preciso poiché fornisce informazioni di tipo qualitativo.

Il diario alimentare dei tre giorni, che consiste nella registrazione scritta della quantità e del tipo di alimenti e bevande assunte dal bambino in tre giorni o meglio, sette consecutivi, di cui 2 giorni feriali e 1 festivo, rappresenta lo strumento più accurato dopo i sei mesi di vita perché fornisce informazioni di tipo quantitativo³⁴.

I risultati ottenuti dal diario nutrizionale devono essere confrontati con gli intake raccomandati³⁵.

Per completare la valutazione nutrizionale, di fronte a un sospetto di malnutrizione, secondo i criteri sopra definiti, è opportuno eseguire alcune indagini di laboratorio, con rilevazione degli indici nutrizionali, con particolare attenzione alle proteine plasmatiche (Tabb. IV, V). Il dosaggio delle proteine totali ha un valore limitato, è preferibile invece il dosaggio di proteine plasmatiche con breve emivita, indicatori relativamente più sensibili della sintesi e del catabolismo proteico³⁶.

La **prealbumina** e il **retinol binding protein (RBP)** (Tab. V), rappresentano, se utilizzati in combinazione, un indice precoce e sensibile di malnutrizione e possono essere utilizzati per monitorare l'efficacia dell'intervento nutrizionale.

Dove possibile, possono essere utilizzate indagini strumentali per la valutazione della massa corporea, tra cui la **densitometria assiale a raggi X (DEXA)**, di provata efficacia³⁷.

Intervento nutrizionale: intake nutrizionale e fabbisogni

Energia e proteine

Il bambino con AA, specie se multiple, è a rischio di ridotto intake calorico-proteico¹⁰⁻¹².

L'intake calorico-proteico necessario dipenderà dallo stato nutrizionale del soggetto alla diagnosi, dal numero di allergie diagnosticate e infine dal tipo di manifestazioni cliniche presenti.

L'intake calorico in generale è influenzato dal numero di pasti nel corso della giornata, dal numero di alimenti consumati, dalla densità calorica degli stessi e dalle porzioni. I lattanti possiedono una capacità

Tab. IV. Indici nutrizionali.

Emocromo
Elettroliti
Azotemia, Creatinina
Profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi)
Profilo proteico (elettroforesi proteica, albumina, pre-albumina, RBP)
Stato marziale (sideremia, ferritinemia, transferrinemia)
Dosaggio plasmatico di fattori nutrizionali specifici (ad es. vitamine, zinco)

innata di autoregolazione dell'intake calorico (ad esempio consumano porzioni maggiori rispetto alla media se la frequenza dei pasti è ridotta) ³⁸. Tuttavia, la capacità di auto-regolazione può essere influenzata da fattori, come la palatabilità dell'alimento, che alterano i comportamenti alimentari guidati dal senso di fame ³⁹.

D'altra parte è di fondamentale importanza che il bambino allergico assuma un apporto calorico adeguato. Se ciò non avviene, gli aminoacidi liberi vengono ossidati per produrre energia e diventano inutilizzabili ai fini della sintesi proteica ³⁵.

Le fonti proteiche di elevato valore biologico includono anche i principali allergeni, inclusi latte, uova, soia, pesce e noci. Per questa ragione, le diete devono essere pianificate in modo da assicurare un adeguato apporto di aminoacidi essenziali attraverso la complementazione di fonti proteiche alternative, quali legumi e vegetali.

Particolare attenzione va riservata ai bambini che devono eliminare due o più fonti proteiche animali dalla dieta, per i quali è necessario ricorrere quasi esclusivamente a proteine di origine vegetale.

Queste ultime hanno una biodisponibilità inferiore del 10-20% rispetto alle proteine animali; pertanto dal punto di vista pratico, la raccomandazione sarà quel-

la di aumentare l'intake proteico del 20% dai 2 ai 6 anni e del 15-20% nei bambini oltre i sei anni ⁴⁰.

Nei bambini allergici al latte, si potrà considerare inoltre l'opportunità di proseguire l'assunzione delle formule speciali anche oltre l'anno di vita al fine di aumentare l'apporto proteico, qualora necessario.

Le richieste calorico-proteiche del bambino affetto da AA potrebbero essere aumentate nei bambini affetti da forme di dermatite atopica di grado moderato-severo e da forme di allergia alimentare con manifestazioni gastrointestinali. In questi casi, per migliorare lo stato nutrizionale, si dovrebbe fornire al bambino un apporto calorico-proteico maggiore anche rispetto alle raccomandazioni per ottenere un recupero della crescita.

Nel 2007, il WHO/FAO/UNU ⁴¹ ha pubblicato le linee guida sui fabbisogni calorici e proteici per ottenere un "catch-up growth" nel bambino malnutrito. Secondo queste linee guida, il rapporto proteine/energie ideale nel bambino malnutrito varia tra 8,9 e 11,5%. Questo rapporto assicura la deposizione del 70% circa di massa magra e il 30% di massa grassa (Tab. VI), che è l'obiettivo da raggiungere.

Key note 3. L'intervento nutrizionale dipende dallo stato nutrizionale del soggetto al momento della diagnosi e dal numero di allergie diagnosticate, dalla concomitante presenza di eczema atopico e di disturbi gastroenterici.

Lipidi

L'intake lipidico può risultare compromesso nei soggetti in dietoterapia, non soltanto in termini di intake totale, ma anche in termini qualitativi.

Questo aspetto merita attenta considerazione non soltanto per la conseguente restrizione dell'apporto calorico ma anche per la possibile carenza di acidi grassi essenziali.

Tab. V. Principali proteine plasmatiche impiegate come indici del metabolismo proteico.

Proteine plasmatiche	Volume di distribuzione ed emivita	Livelli plasmatici
Albumina	Volume di distribuzione: grande Emivita: 15-20 giorni	3,6-4,5 g/dl Alla nascita: 80% dei valori dell'adulto
Prealbumina	Volume di distribuzione: piccolo Emivita: 2-3 giorni	17,6-36 mg/dl Alla nascita: 80% dei valori dell'adulto
Retinol-binding protein (RBP)	Volume di distribuzione: piccolo Emivita: 12 ore	60 ± 16 mg/l 0-10 anni, 60% dei valori dell'adulto

Tab. VI.

Catch-up growth (g/kg/die)	Proteine (g/kg/die)	Energia (kcal/kg/die)	Proteine/energia (%)
1 g/kg/die	1,02	89	4,6
2 g/kg/die	1,22	93	5,2
5 g/kg/die	1,82	105	6,9
10 g/kg/die	2,82	126	8,9
20 g/kg/die	4,82	167	11,5

Il particolare profilo plasmatico osservato in bambini allergici in dietoterapia ⁴² porta a ipotizzare accanto a un ridotto intake anche un consumo di acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie omega-3 all'interno della flogosi allergica.

Nei soggetti allergici, in generale, è raccomandabile l'utilizzo di oli vegetali, in particolare, olio d'oliva per fornire acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi e gli acidi grassi essenziali in adeguata quantità ³².

La quantità di oli richiesta è da individualizzare sulla base del numero di alimenti permessi e della quantità giornaliera che viene consumata. Questo approccio permette di assicurare un intake adeguato di acidi grassi essenziali e promuovere così una crescita adeguata ⁴³.

L'eventuale supplementazione di LCPUFA della serie omega-3 attraverso prodotti di derivazione algale va considerata su base individuale.

Carboidrati

Anche nel bambino allergico in dietoterapia i carboidrati a indice glicemico contribuiscono per il 90-95% dell'energia totale proveniente dall'intake dei carboidrati assunti con la dieta. Cereali, frutta e verdura rappresentano una buona fonte di carboidrati.

Il range di intake raccomandato per i carboidrati varia tra il 40-60% delle calorie totali giornaliere ⁴⁴. Il consumo dei carboidrati deve essere enfatizzato anche nel bambino allergico non solo per il contributo nutrizionale, ma anche per l'apporto di fibre. Le forme cotte di frutta e verdura possono non fornire la stessa quantità di nutrienti rispetto alla forma cruda, tuttavia forniscono lo stesso quantitativo di fibra.

Nella pratica clinica, per il bambino allergico al grano, è fondamentale assicurare un adeguato intake di carboidrati, indispensabili come fonte energetica per

il funzionamento cerebrale, da fonti alternative al fine di prevenire stati di chetosi.

Micronutrienti

I micronutrienti includono vitamine, minerali ed elementi in traccia. Generalmente la varietà della dieta contribuisce alla introduzione di adeguate quantità di tutti i nutrienti, sia macro che micro. Tuttavia, quando un gruppo di alimenti viene escluso (ad esempio, latte e derivati nel bambino con APLV), vitamine e minerali presenti in quel determinato gruppo alimentare devono essere necessariamente forniti da altre fonti (Tab. VII).

Key note 4. La supplementazione farmacologica deve essere considerata quando le modificazioni della dieta, con le opportune sostituzioni, restano inadeguate a soddisfare i fabbisogni per le vitamine e i minerali.

Allergia alle proteine del latte vaccino

L'allergia alle proteine del latte vaccino è molto comune in età pediatrica e necessita di specifici interventi nutrizionali ⁴⁵.

Il latte vaccino è un'importante fonte di nutrienti quali calcio, fosforo, vitamina B2 (riboflavina), B5 (acido pantotenico), B12 (cobalamine), D, proteine e lipidi che possono risultare deficitari se esclusi completamente dalla dieta ^{6,8}. L'allattamento al seno è in generale raccomandato anche per i lattanti con allergia alimentare. Se il lattante è allergico al latte può essere utile che la nutrice elimini le proteine del latte vaccino dalla dieta ².

Quale sia la giusta formula ipoallergenica per i bambini allergici al latte vaccino è ancora oggetto di dibattito. Generalmente, la scelta della formula dovrebbe

Tab. VII. Vitamine e Minerali contenuti nei principali alimenti.

Alimenti	Vitamine e minerali
Latte	Vitamina A, vitamina D, riboflavina, acido pantotenico, vitamina B12, calcio, fosforo
Uovo	Riboflavina, acido pantotenico, vitamina B12, biotina, selenio
Soia	Tiamina, riboflavina, piridossina, folato, calcio, fosforo, magnesio, ferro, zinco
Grano	Tiamina, riboflavina, niacina, ferro, folato se fortificato
Arachide	Vitamina E, niacina, magnesio, manganese, cromo
Pesce	Zinco, ferro-eme

basarsi sulle condizioni cliniche del piccolo paziente, sull'età, sulle caratteristiche nutrizionali della formula speciale, sulla allergenicità residua della formula, sulla palatabilità e in qualche contesto, anche sul costo. Una discussione esaustiva e dettagliata su quali formule ipoallergeniche devono essere prescritte in diverse situazioni cliniche esula dagli obiettivi del presente documento e si può facilmente trovare nelle Linee Guida sulla gestione dell'allergia alle proteine del latte vaccino^{2 46-48}.

Non vanno utilizzati come sostituti del latte prodotti da banco non adattati a soddisfare i fabbisogni nutrizionali del lattante, come ad esempio **il latte di mandorla o altre bevande derivate da fonti vegetali**. Sono descritti in letteratura stati di malnutrizione, anche severi, dovuti all'utilizzo improprio dei suddetti prodotti da banco considerati erroneamente sicuri⁴⁸⁻⁵¹.

Per quanto riguarda l'assunzione di latte di altri mammiferi durante il primo anno di vita, il **latte d'asina** ha un profilo proteico simile a quello del latte materno⁵² ed è stato dimostrato essere ben tollerato in studi clinici effettuati su bambini allergici al latte vaccino di età pari a 12 mesi e oltre^{53 54}.

Tuttavia, il latte d'asina ha un basso contenuto lipidico che comporta a sua volta un basso valore energetico⁵⁵. Questo limita il suo utilizzo per lattanti non ancora divezzi, in dieta latte ancora esclusiva⁵⁶.

A questo scopo, non esistono studi clinici di buona qualità metodologica che abbiano valutato l'efficacia nutrizionale del latte d'asina nel primo anno di vita. I pochi dati sono limitati a una serie di case-report⁵⁷, in cui è stato impiegato latte d'asina modificato sup-

plementato con trigliceridi a catena media, oppure, in uno studio retrospettivo, con olio di girasole⁵⁸ per aumentarne l'apporto calorico, o in studi con ridotta numerosità di soggetti⁵⁹. Tutti questi bias rimettono in discussione la validità dei risultati di questi studi.

Per questo motivo, il latte d'asina non dovrebbe essere raccomandato come una valida alternativa nel primo anno di vita per i lattanti a dieta esclusiva di latte, per il rischio di squilibri nutrizionali⁶⁰. Può essere considerato per i lattanti già divezzi o comunque dopo il primo anno di vita, su base individuale.

Anche il **latte di capra** non è adatto per l'alimentazione del soggetto allergico alle proteine del latte vaccino, dato l'elevato contenuto proteico, l'eccessiva osmolarità e il basso contenuto di vitamina B12, acido folico e l'alto rischio di cross-reattività con il latte vaccino che colpisce fino al 90% dei bambini allergici al latte vaccino^{61 62}.

La formula sostitutiva risulta necessaria finché il bambino non raggiunge la tolleranza. Tuttavia, se la tolleranza non venisse raggiunta dovrebbe essere mantenuta almeno fino ai 2 anni di vita, se necessario anche oltre, per aumentare l'apporto nutrizionale e proteico³².

Un intake inadeguato di calcio è stato riscontrato in soggetti a dieta priva di proteine del latte vaccino⁴⁵, anche in coloro che assumevano latti speciali¹¹.

La supplementazione con sali di calcio in dosi da 500 a 1000 mg/die in trial randomizzati controllati ha dimostrato effetti positivi sulla salute dell'osso in termini di densità minerale ossea in soggetti in età prepuberale⁶³⁻⁶⁵. In nessuno dei suddetti studi sono stati riportati eventi avversi.

Un aumentato rischio di fratture è stato riportato in bambini e adolescenti a dieta priva di PLV con inadeguata supplementazione di calcio^{66 67}.

Nel primo semestre di vita l'eventuale supplementazione con calcio deve essere valutata di volta in volta in base al tipo di latte sostitutivo e alla quantità assunta dal lattante nel corso della giornata (Tab. VIII).

Nel secondo semestre, con l'introduzione degli alimenti solidi, il consumo di formula progressivamente diminuisce; se l'intake di latte risulta inferiore a 500 ml/die è necessaria la supplementazione.

Nei bambini allergici al latte vaccino, che non raggiungono la tolleranza, la supplementazione con calcio è raccomandabile anche oltre l'anno di vita per tutta la durata della dieta di esclusione.

La dose di calcio totale da supplementare può variare da 500 mg/die vita nei primi anni di vita a 1000

Tab. VIII. Contenuto di calcio e vitamina D di diverse formule sostitutive.

Formula	Ca mg/100 kcal	Vit D mg/100 kcal
Idrolisato estensivo di sieroproteine	61-93	1,49-2,06
Idrolisato estensivo di caseina	113-138	1,47-1,84
Soia	90-97	1,43-2,06
Idrolisato di riso formula starting	69-89	1,18-1,55
Idrolisato di riso formula di proseguimento	106-120	1,69-2,54
Formula aminoacidica	94-98	1,25-1,79

mg/die e oltre in età adolescenziale, restando al di sotto della dose massima tollerabile (UL) ⁶⁸ secondo gli intake raccomandati per età ⁶⁹ (Tab. IX).

La dose massima di calcio elementare supplementato dovrebbe essere pari o inferiore a 500 mg/die per volta ⁷⁰.

Il calcio carbonato e il calcio citrato sono i supplementi maggiormente utilizzati. Le due forme biochimiche differiscono per la concentrazione di calcio elementare. Il carbonato di calcio contiene il 40% di calcio elementare, il citrato di calcio ne contiene solo il 21% ⁷¹. Pertanto, è necessario utilizzare più compresse di citrato di calcio per ottenere la dose desiderata di calcio elementare. L'assorbimento è analogo per entrambi i preparati, se assunto con i pasti, pari a circa il 30% ⁷².

La supplementazione con calcio dovrebbe essere sempre associata alla supplementazione con vitamina D, considerando che l'assorbimento di calcio contenuto negli alimenti diminuisce dal 30-40% al 10-15% quando è presente un deficit di vitamina D ⁷³.

Nel primo anno di vita la supplementazione con vitamina D va effettuata in analogia con la popolazione pediatrica generale. Dopo il primo anno di vita, è opportuno proseguire la supplementazione con vitamina D per tutto il periodo della dieta di esclusione, anche se non è al momento noto quale dose utilizzare. Tuttavia in considerazione del ruolo riconosciuto della vitamina D nella regolazione del sistema immunitario, livelli superiori a PRI (*Population Reference Intake*) e sotto l'UL ^{68,74} potrebbero essere indicati.

La supplementazione con calcio e vitamina D è importante a qualsiasi età nei soggetti con allergia al latte vaccino in dieta di esclusione, in quanto è difficile raggiungere la quantità giornaliera raccomandata di calcio senza consumare né latticini né integrazioni di calcio e vitamina D ⁷⁵. Secondo le indicazioni delle *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) ⁷⁶ e dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ⁷⁷, il svezzamento dei bambini allergici al latte non dovrebbe essere diverso rispetto ai soggetti non allergici.

Tab. IX. Intake raccomandati di calcio e vitamina D (Dietary reference intakes; Institute of Medicine (IOM) 2011).

Età	Calcio	Vitamina D		
	RDA** (mg/die)	UL* (mg/die)	RDA (mg/die)	UL (IU/die)
1-3 anni (M+F)	700	2500	600	2500
4-8 anni (M+F)	1000	2500	600	3000
9-13 anni (M+F)	1300	3000	600	4000
14-18 anni (M+F)	1300	3000	600	4000
Lattanti				
0-6 mesi (M+F)	200	1000	400	1000
6-12 mesi (M+F)	260	1500	400	1500

M: male; F: female

*UL ("upper levels") indica i livelli al di sopra dei quali c'è il rischio di eventi avversi. Le UL non sono da intendere come un intake ideale.

**RDA: Recommended Dietary Allowances; intake che copra i fabbisogni di > del 97,5% della popolazione.

Allergia al grano e allergie multiple

Il grano è ricco di carboidrati a basso indice glicemico, Vitamina B1 (tiamina), B2, B3 niacina e ferro. Il bambino allergico al grano deve evitare tutti i cibi contenenti frumento, con la conseguente eliminazione di molti prodotti trasformati e manufatti, tra cui pane, cereali, pasta, cracker, biscotti e torte.

Molti cereali alternativi sono disponibili per i pazienti con allergia al grano, tra cui avena, orzo, grano saraceno, segale, amaranto, miglio, quinoa. È importante ricordare che il 20 per cento degli individui allergici al grano può reagire anche ad altri tipi di cereali⁷⁸. Pertanto, l'uso di questi prodotti alternativi deve essere personalizzato e basato sulla tolleranza come definito dallo specialista allergologo.

Nei bambini con allergia alimentare multipla si raccomanda l'uso continuativo delle formule presenti in commercio anche oltre la prima infanzia se esiste la possibilità di un apporto proteico sia quantitativo che qualitativo insufficiente³².

Poiché soddisfare i bisogni nutrizionali può essere difficile quando coesistono più allergie alimentari, una dieta corretta deve essere concordata tra l'allergologo e il nutrizionista e valutata caso per caso.

Key note 5. Nei soggetti con poliallergia agli alimenti, la varietà di associazione delle singole allergie non consente di formulare indicazioni univoche valide per ogni bambino. L'approccio adatto sarà concordato tra allergologo e nutrizionista in base alle problematiche che emergono dalla valutazione nutrizionale.

Follow up

Un adeguato follow-up del bambino allergico in dietoterapia è essenziale.

La composizione della dieta si modifica con la crescita del bambino e anche i fabbisogni nutrizionali cambiano a seconda dell'età.

La rivalutazione periodica del bambino e dei familiari è necessaria anche per valutare la compliance alla dieta. In occasione della prima visita, è utile spiegare ai genitori l'importanza delle visite periodiche per far sì che la dieta continui a soddisfare le esigenze nutrizionali del bambino.

Le visite di follow-up saranno secondo tempi prestabiliti, differenti a seconda dell'età del bambino e del pattern di crescita (Tab. X).

Tab. X. Proposta di follow-up clinico e nutrizionale⁷⁹.

Durante il primo anno: controllare il peso, la lunghezza e la compliance alla dieta all'età di 1, 2 e 4 mesi, nel secondo semestre di vita valutare parametri auxologici (peso, lunghezza) e valutare la compliance alla dieta su base trimestrale (6, 9 e 12 mesi).

Dopo il primo anno: il monitoraggio della crescita ogni 6-12 mesi.

Valutazione dell'apporto nutrizionale: almeno una volta l'anno con una crescita regolare, altrimenti, due o più volte all'anno se c'è alterazione del normale pattern di crescita.

Il follow-up nutrizionale e antropometrico deve essere garantito al meglio attraverso un rapporto costante tra i pediatri di famiglia (a livello di cure primarie) e il team di professionisti di secondo e terzo livello.

Bibliografia

- 1 Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. *NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population*. *Pediatrics* 2011;128:955-65.
- 2 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl 21):1-125.
- 3 Walsh J, O'Flynn N. *Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline*. *Br J Gen Pract* 2011;61:473-5.
- 4 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
- 5 Cho HN, Hong S, Lee SH, et al. *Nutritional status according to sensitized food allergens in children with atopic dermatitis*. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:53-7.
- 6 Kim J, Kwon J, Noh G, et al. *The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis*. *Nutr Res Pract* 2013;7:488-94.
- 7 Lim H, Song K, Kim R, et al. *Nutrient intake and food restriction in children with atopic dermatitis*. *Clin Nutr Res* 2013;2:52-8.
- 8 Seppo L, Korpela R, Lönnerdal B, et al. *A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula*. *Am J Clin Nutr* 2005;82:140-59.

- ⁹ Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatrics* 2010;10:25.
- ¹⁰ Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004-9.
- ¹¹ Henriksen C, Eggesbø M, Halvorsen R, et al. Nutrient intake among two-year-old children on cow's milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000;89:272-8.
- ¹² Agostoni C, Grandi F, Scaglioni S, et al. Growth pattern of breastfed and nonbreastfed infants with atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatrics* 2000;106:E73.
- ¹³ Christie L, Hine RJ, Parker JG, et al. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1648-51.
- ¹⁴ Flammarión S, Santos C, Guimber D, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:161-5.
- ¹⁵ Caffarelli C, Cavagni G, Menzies IS, et al. Elimination diet and intestinal permeability in atopic eczema: a preliminary study. *Clin Exp Allergy* 1993;23:28-31.
- ¹⁶ Jeschize MG, Herndon DN, Ebener C, et al. Nutritional intervention high in vitamins, protein, amino acids, and omega3 fatty acids improves protein metabolism during the hypermetabolic state after thermal injury. *Arch Surg* 2001;136:1301-6.
- ¹⁷ Wu YP, Franciosi JP, Rothenberg ME, et al. Behavioural feeding problems and parenting stress in eosinophilic gastrointestinal disorders in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:730-5.
- ¹⁸ Mukkada VA, Haas A, Maune NC, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal disorders. *Pediatrics* 2010;126:e672-7.
- ¹⁹ Eggesbø M, Botten G, Stigum H. Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents. *J Pediatr* 2001;139:583-7.
- ²⁰ Laitinen K, Kalliomäki M, Poussa T, et al. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr* 2005;94:565-74.
- ²¹ Barker DJ. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today* 1995;1:418-23.
- ²² Venter C, Laitinen K, Vlieg-Boerstra B. Nutritional aspects in diagnosis and management of food hypersensitivity-the dietitians role. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:269376.
- ²³ WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.
- ²⁴ World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. Available at: www.who.int/childgrowth/standards/an (Accessed on february 27/2008).
- ²⁵ Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF; Centers for Disease Control and Prevention CDC; Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-15. Erratum in: *MMWR Recomm Rep* 2010 17;59:1184.
- ²⁶ Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, et al. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007 28;335:194.
- ²⁷ Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95:1523-7.
- ²⁸ Ashworth A, Millward DJ. Catch-up growth in children. *Nutr Rev* 1986;44:157-63.
- ²⁹ Puntis JW. Malnutrition and growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(Suppl 3):S125-6.
- ³⁰ Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:317-29.
- ³¹ Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-9.
- ³² Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 3):1645-53.
- ³³ Weber JL, Lytle L, Gittelsohn J, et al. Validity of self-reported dietary intake at school meals by American Indian children: the Pathways Study. *J Am Diet Assoc* 2004;104:746-52.
- ³⁴ Mak TN, Prynne CJ, Cole D, et al. Assessing eating context and fruit and vegetable consumption in children: new methods using food diaries in the UK National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:126.
- ³⁵ Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, et al. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1621-30. Erratum in: *J Am Diet Assoc* 2003;103:563.
- ³⁶ Yoder MC, Anderson DC, Gopalakrishna GS, et al. Comparison of serum fibronectin, prealbumin, and albumin concentrations during nutritional repletion in protein-calorie malnourished infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:84-8.
- ³⁷ Snijder MB, Visser M, Dekker JM, et al. The prediction of visceral body fat by dual energy X-ray absorb-

- tiometry in the elderly, a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:984-93.
- 38 Birch LL, Johnson SL, Andresen G, et al. *The variability of young children's energy intake*. *N Engl J Med* 199;324:232-5.
- 39 Mennella JA, Ventura AK, Beauchamp GK. *Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas*. *Pediatrics* 2011;127:110-8.
- 40 Mangels AR, Messina V. *Considerations in planning vegetarian diets: infants*. *J Am Diet Assoc* 2001;101:670-7.
- 41 Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. *Protein and amino acid requirements in human nutrition*. World Health Organization 2007;935:1-265.
- 42 Aldámiz-Echevarría L, Bilbao A, Andrade F, et al. *Fatty acid deficiency profile in children with food allergy managed with elimination diets*. *Acta Paediatr* 2008;97:1572-6.
- 43 *Tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA)*. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, 2010.
- 44 *Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre*, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, 2010.
- 45 Caffarelli C, Coscia A, Baldi F, et al. *Characterization of irritable bowel syndrome and constipation in children with allergic diseases*. *Eur J Pediatr* 2007;166:1245-52.
- 46 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. *Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
- 47 De Greef E, Hauser B, Devreker T, et al. *Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants*. *World J Pediatr* 2012;8:19-24.
- 48 Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, et al. *On behalf of EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide-line*. *Ital J Pediatr* 2010;36:5.
- 49 Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, et al. *Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives*. *Pediatrics* 2001;107:E46.
- 50 Keller MD, Shuker M, Heimall J, et al. *Severe malnutrition resulting from use of rice milk in food elimination diets for atopic dermatitis* *Isr Med Assoc J* 2012;14:40-2.
- 51 Diamanti A, Pedicelli S, D'Argenio P, et al. *Iatrogenic Kwashiorkor in three infants on a diet of rice beverages*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:878-9.
- 52 D'Auria E, Agostoni C, Giovannini M, et al. *Proteomic evaluation of milk from different mammalian species as a substitute for breast milk*. *Acta Paediatr* 2005;94:12:1708-13.
- 53 Monti G, Bertino E, Muratore MC, et al. *Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:258-64.
- 54 Monti G, Viola S, Baro C, et al. *Tolerability of donkey's milk in 92 highly-problematic cow's milk allergic children*. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26:75-82.
- 55 Salimei E, Fantuz F, Coppola R, et al. *Composition and characteristics of ass's milk*. *Animal Research* 2004;53:67-78.
- 56 Martemucci G, D'Alessandro AG. *Fat content, energy value and fatty acid profile of donkey milk during lactation and implications for human nutrition*. *Lipids Health Dis* 2012;11:113.
- 57 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, et al. *Use of ass' milk in multiple food allergy*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:177-81.
- 58 Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, et al. *Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment*. *Clin Exp Allergy* 2000;11:1597-603.
- 59 Tesse R, Paglialunga C, Braccio S, et al. *Adequacy and tolerance to ass's milk in an Italian cohort of children with cow's milk allergy*. *Ital J Pediatr* 2009;35:19.
- 60 D'Auria E, Mandelli M, Ballista P, et al. *Growth impairment and nutritional deficiencies in a cow's milk allergic infant fed by unmodified donkey's milk*. *Case Rep Pediatr* 2011;2011:103825.
- 61 Muraro MA, Giampietro PG, Galli E. *Soy formulas and nonbovine milk*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1):97-101.
- 62 *American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas*. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
- 63 Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, et al. *Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3-5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study*. *Lancet* 2001;358:1208-12.
- 64 Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. *Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children*. *N Engl J Med* 1992;327:82-7.
- 65 Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. *Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls*. *JAMA* 1993;270:84-4.

- ⁶⁶ Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarek M, et al. *Fractures during growth: potential role of a milk-free diet*. *Osteoporos Int* 2007;18:1601-7.
- ⁶⁷ Monti G, Libanore V, Marinaro L, et al. *Multiple bone fractures in an 8-year-old child with cow's milk allergy and inappropriate calcium supplementation*. *Ann Nutr Metab* 2007;51:228-31.
- ⁶⁸ *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority, Parma, Italy, 2006.
- ⁶⁹ Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. *The 2011 Report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine :what clinicians need to know*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;96:53-8.
- ⁷⁰ Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. *Dose dependency of calcium absorption:a comparison of calcium carbonate and calcium citrate*. *J Bone Miner Res* 1988;3:253-8.
- ⁷¹ Hendler S, Rorvick D, eds. *Calcium*. In: *PDR for Nutritional Supplements*. Montvale, NJ: Medical Economics, Thomson Healthcare 2001, pp. 74-79.
- ⁷² Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. *Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observations on method*. *Osteoporos Int* 1999;9:19-23.
- ⁷³ Straub DA. *Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications*. *Nutr Clin Pract* 2007;22:286-95.
- ⁷⁴ Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. *Vitamin D in the healthy European paediatric population*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:692-701.
- ⁷⁵ *NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus development panel on optimal calcium intake*. *JAMA* 1994;272:1942-8.
- ⁷⁶ Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. *Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
- ⁷⁷ *Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants*. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), EFSA Journal 2009;7:1423.
- ⁷⁸ Sicherer SH. *Clinical implications of cross-reactive food allergens*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
- ⁷⁹ Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*. Third Edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2008.

EAACI Position Paper sulle Riniti Pediatriche: analisi delle principali raccomandazioni terapeutiche nella rinite allergica

a cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP

Dimitri Poddighe¹, Anna Maria Zicari², Gualtiero Leo³, Fabio Pagella⁴, Amelia Licari⁵, Francesca Occasi², Gian Luigi Marseglia⁵ (*coordinatore*)



Parole chiave: rinite allergica, anti-istaminici, steroidi nasali, antileucotrieni, SLIT

Abstract

La rinite allergica è una patologia frequente in età pediatrica e, qualora essa non sia diagnosticata e trattata in maniera adeguata, compromette la qualità di vita di bambini e adolescenti. La European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ha istituito una Task Force sulle riniti in età pediatrica che, recentemente, ha emesso un Position Paper sull'argomento. Tale linea guida fornisce delle raccomandazioni generali basate sull'evidenza per una corretta diagnosi e terapia della rinite allergica in età pediatrica. In questo articolo, ci riproponiamo un obiettivo formativo, ossia quello di evidenziare e commentare *più in dettaglio* le principali e più robuste raccomandazioni terapeutiche (grado A) che emergono dal Position Paper EAACI, al fine di permettere al medico di applicarle in maniera appropriata e consapevole nella pratica clinica quotidiana.

Introduzione

Il termine *RINITE* viene utilizzato per indicare un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie nasali che riconoscono una comune espressione clinica, caratterizzata dalla presenza di due o più dei seguenti sintomi: rinorrea, congestione nasale, starnutazioni, prurito nasale¹.

In base al criterio della durata dei sintomi, le riniti si distinguono in *forme acute* (< 10 giorni) e *forme croniche* (> 10 giorni); queste ultime possono persistere settimane o mesi, con andamento persistente o ricorrente. Le riniti acute sono di comune, se non universale, esperienza e sono prevalentemente espressione di infezioni, soprattutto virali; qualora i sintomi nasali

¹ U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliera di Melegnano (MI); ² Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università "La Sapienza", Roma; ³ U.O. Allergologia Pediatrica e Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera "Istituti Clinici di Perfezionamento", Milano; ⁴ U.O.C. Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵ Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi, Pavia

tipici di una rinite infettiva tendano a persistere per oltre 10 giorni, è da sospettare una sovrapposizione batterica e l'evoluzione verso un quadro di rinosinusite. Le riniti croniche rappresentano un problema frequente nell'età pediatrica e, se non adeguatamente diagnosticate e trattate, possono avere un importante impatto negativo sul benessere fisico, psicologico e sociale dell'individuo. Dal punto di vista eziopatogenetico, le riniti croniche possono essere sostenute da molteplici meccanismi. All'atto pratico, si tende a distinguere principalmente tra riniti allergiche e non allergiche (vasomotorie, occupazionali, iatrogene, ormonali, atrofiche, associate ad altri disordini immunologici), rappresentando le prime le forme più frequenti anche nei bambini e negli adolescenti, ove la prevalenza nella popolazione generale pediatrica è compresa tra il 10 e il 20%².

La rinite allergica è determinata dalla comparsa di infiammazione in seguito all'esposizione allergenica nel paziente sensibilizzato. I principali allergeni ambientali sono rappresentati da acari della polvere, pollini, muffe ed epitelio di gatto e cane. In base al profilo di sensibilizzazione allergenica, l'andamento cronico della rinite allergica può essere intermittente o stagionale piuttosto che persistente o perenne. La diagnosi di rinite allergica è posta in base ad un quadro clinico, ove una sintomatologia nasale suggestiva viene ad associarsi all'evidenza di un profilo di sensibilizzazione allergenica (documentato tramite skin prick test e/o ricerca di IgE sieriche allergene-specifiche) compatibile con la tipologia e la periodicità dei sintomi accusati del paziente¹.

Nonostante la prevalenza e il significativo impatto della rinite allergica sulla qualità di vita di bambini e adolescenti, non sono presenti in letteratura linee guida ufficiali specifiche per l'età pediatrica. Per tale motivo, considerando anche le molteplici differenze con le riniti in età adulta, la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) ha istituito una Task Force sulle riniti in età pediatrica che, recentemente, ha emesso un Position Paper sull'argomento, considerando una classe di età compresa tra 1 e 18 anni. Tali linee guida, mirate a fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la diagnosi e la terapia della rinite allergica in età pediatrica, sono state basate su una revisione sistematica della letteratura, selezionando 589 articoli di rilevanza a partire da 4955 referenze totali dal 2005 al 2010, oltre ad altri 69 titoli derivanti da un aggiornamento eseguito alla data del Giugno 2012¹.

Nel Position Paper, la forza delle raccomandazioni è espressa con una graduatoria da A a D. Le raccomandazioni di grado A sono quelle più forti, in quanto formulate sulla base di una revisione della letteratura che include meta-analisi e studi clinici randomizzati e controllati (randomized controlled trials, RCTs) ben condotti, di alta qualità, con basso rischio di bias e applicabili alla popolazione di riferimento³.

In questo articolo, ci riproponiamo un obiettivo formativo, ossia quello di evidenziare e commentare le principali e più robuste raccomandazioni terapeutiche (ossia quelle di grado A) che emergono dal suddetto Position Paper, cercando di definire in maniera circostanziata gli aspetti della gestione terapeutica delle riniti allergiche che hanno maggiore riflesso nella pratica quotidiana in allergologia pediatrica. Infatti, queste raccomandazioni terapeutiche possiedono un carattere generale, riguardano diverse categorie di prodotti farmacologici e, nella pratica medica quotidiana, possono trovare applicazione in classi di pazienti e contesti clinici eterogenei. Pertanto, riteniamo che un approfondimento e una discussione critica di questi aspetti possano aiutare il clinico nell'attuare sul paziente queste raccomandazioni in maniera appropriata e consapevole.

RACCOMANDAZIONE N. 1: Farmaci anti-istaminici di seconda generazione sistemici e nasali sono egualmente efficaci nel trattamento dei sintomi della rinite allergica

I farmaci anti-istaminici di interesse allergologico sono principalmente quelli che inibiscono l'attivazione dei recettori cellulari per l'istamina di tipo H1. Questi recettori sono espressi su molte cellule dell'organismo, tra cui molteplici elementi cellulari implicati nelle reazioni allergiche (granulociti, linfociti, macrofagi, cellule dendritiche, etc.) e cellule del sistema nervoso centrale. Su tale aspetto, si basa la classificazione funzionale degli H1-anti-istaminici in due categorie: quelli di I° generazione, che sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, determinando effetti sedativi (legandosi ai recettori H1 presenti sulle membrane post-sinaptiche dei neuroni istaminergici) e interferendo con la trasmissione del segnale mediato da altri neuro-trasmittitori (acetilcolina, serotonina, adrenalina); e gli anti-istaminici di II° generazione che,

invece, hanno una struttura più lipofoba e, pertanto, non sono in grado di penetrare nel sistema nervoso centrale. In quest'ultima categoria sono compresi gli anti-istaminici di maggiore uso corrente nel trattamento dei sintomi dell'allergia, sia sistemici o orali (e.g. cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina) che topici nasali (e.g. azelastina, ebastina, levocabastina) ⁴.

I farmaci anti-istaminici costituiscono un caposaldo nella terapia della rinite allergica, sia nell'adulto che nel bambino, alleviando principalmente i sintomi di tipo irritativo (starnutazione, prurito nasale, rinorea); molto minore risulta essere, invece, il beneficio sulla congestione nasale e, quindi, sui sintomi di tipo ostruttivo. Successivamente agli anti-istaminici sistemici, sono stati introdotti sul mercato anche gli anti-istaminici nasali, grazie a due potenziali vantaggi: primo, una maggiore rapidità di azione (e.g. 15 min. per azelastina nasale vs. 150 min per desloratadina orale); secondo, la possibilità di combinare l'anti-istaminico e lo steroide nasale in un'unica preparazione farmaceutica, permettendo così un controllo completo della rinite allergica con un solo prodotto e, di conseguenza, un potenziale impatto favorevole sulla compliance terapeutica del paziente ⁵.

Inoltre, diversi studi mostrano che gli anti-istaminici nasali possiedono un'efficacia pari e, a volte, superiore agli anti-istaminici orali: infatti, è riportato un migliore controllo dei sintomi in alcuni casi in cui ciò non viene raggiunto con la formulazione orale, oltre a una minore incidenza di reazioni avverse al farmaco ⁶.

Un recente studio multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco (vs. placebo), con l'obiettivo di valutare l'efficacia degli anti-istaminici nasali nel trattamento della rinite allergica stagionale, è stato condotto su 544 pazienti di età superiore a 12 anni e con età media di 36 anni. Il beneficio terapeutico, valutato tramite uno specifico score sintomatologico (Total Nasal Symptoms Score, TNSS), è stato dimostrato con una riduzione percentuale media dei sintomi, sia con Olopatadina spray 0,6% (-26,8%) che con Azelastina spray nasale 0,1% (-29,9%); tali percentuali sono risultate significativamente maggiori rispetto al placebo (18,4%). Lo schema terapeutico è consistito nella somministrazione di 2 spruzzi per narice per 2 volte/die, per circa 2 settimane ⁷.

Tale evidenza è supportata anche da una vasta revisione della letteratura (sui farmaci approvati negli Stati Uniti per il trattamento della rinite allergica), che ha incluso 45 studi randomizzati e controllati, per un to-

tale di oltre 14000 adulti e 1580 bambini, mostrando un pari beneficio sullo score sintomatologico sia per gli anti-istaminici nasali (-22,2%) che per quelli orali (-23,5%), rispetto al placebo (-15%). La maggior parte degli studi presenti in letteratura riguarda le forme stagionali di rinite allergica; tuttavia, in questa analisi sono presenti anche pazienti affetti da rinite allergica perenne: anche per questa tipologia di pazienti atopici, è emersa l'efficacia degli anti-istaminici nasali, per quanto però i dati in merito siano ritenuti di qualità più variabile ⁸.

Gli studi relativi all'uso degli anti-istaminici nasali in campo pediatrico sono meno numerosi. Hazer et al. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato su 125 bambini affetti da varie forme di rinite allergica (età 5-12 anni), dimostrando un significativo beneficio sullo score sintomatologico tramite trattamento con azelastina spray nasale ⁹. Nello stesso senso indirizzano anche alcuni studi di sorveglianza post-marketing, che includono anche pazienti di età inferiore a 13 anni, affetti da rinite allergica stagionale o persistente; inoltre, non sono emersi significativi effetti collaterali, essendo il disturbo maggiormente riportato un senso di retrogusto amaro. Tuttavia, non sono disponibili sufficienti studi in bambini di età inferiore a 5 anni ¹⁰.

In conclusione, gli anti-istaminici nasali hanno dimostrato di avere pari efficacia di quelli orali, dei quali pertanto possono costituire una valida alternativa terapeutica, soprattutto in caso di significative reazioni avverse o in formulazioni combinate con gli steroidi nasali. Anche se gli studi pediatrici sono limitati, si può raccomandare l'utilizzo degli anti-istaminici nasali nei bambini, a partire dall'età di 5 anni.

RACCOMANDAZIONE N. 2:

L'uso degli steroidi nasali per il trattamento della rinite allergica nei bambini è sicuro ed è raccomandabile anche a partire dall'età di 3 anni

Gli steroidi nasali possiedono una potente azione anti-infiammatoria, che è in grado di agire su molteplici meccanismi della flogosi allergica, determinandone quindi un controllo più completo dei sintomi rispetto a quello che è possibile ottenere con altri farmaci. Infatti, come emerge dalla revisione sistematica della letteratura, gli steroidi nasali sono in grado di fornire un

maggior beneficio sintomatologico, visto che sono in grado di ridurre la congestione nasale e, quindi, i sintomi di carattere ostruttivo della rinite allergica, sui quali appunto le altre classi farmacologiche (antistaminici, anti-leucotrienici, cromoni) hanno minore o scarso effetto. Numerosi studi, eseguiti prevalentemente nella popolazione adulta e adolescenziale, dimostrano l'efficacia degli steroidi nasali sulla rinite allergica, sia nelle forme stagionali (-40,7% vs. -15% placebo) che in quelle perenni (-37,3% vs. -24,8% placebo). Per quanto gli studi in campo pediatrico siano meno numerosi, i risultati ottenuti mostrano che gli steroidi nasali determinano un beneficio sintomatologico simile, in termini percentuali, anche nel trattamento della rinite allergica dei bambini ⁸.

In Italia, cinque steroidi nasali sono approvati per l'utilizzo sotto i 12 anni di età, come da foglietto illustrativo: mometasone furoato (Nasonex® 50 mcg/erogazione), fluticasone furoato (Avamys® 27,5 mcg/erogazione), triamcinolone acetone (Nasacort® 55 mcg/dose) e budesonide (Aircort® 50-100 mcg/erogazione, Eltair spray nasale) sono indicati dai 6 anni di età, mentre il fluticasone propionato (Flixonase® 50 mcg/erogazione) a partire dai 4 anni di età ¹¹.

Da una ricerca bibliografica, eseguita per mezzo di PUBMED ("nasal X" AND "children" AND "rhinitis", ove X corrispondente di volta in volta ad un diverso steroide nasale) e aggiornata alla data del 30 Settembre 2013, abbiamo selezionato i principali articoli che descrivono studi randomizzati e controllati relativi ai diversi steroidi nasali disponibili in commercio per il trattamento della rinite allergica in età pediatrica, come di seguito viene riportato.

In uno studio che ha coinvolto oltre 250 bambini affetti da rinite allergica perenne e di età compresa tra 6 e 11 anni, Ratner et al. hanno evidenziato una riduzione dello score sintomatologico di circa il 40% dopo un anno di trattamento con *mometasone furoato* (100 mcg/die); inoltre, il monitoraggio dei potenziali effetti collaterali non ha mostrato alcuna soppressione dell'asse cortico-surrenalico, così come non ha evidenziato modificazioni della pressione sistemica arteriosa o della pressione endo-oculare, nonostante il trattamento prolungato ¹². A ulteriore conferma del dato di sicurezza di questo principio attivo, riportiamo anche il recente studio di Chur et al., ove il farmaco è stato utilizzato a dosaggio raddoppiato (200mcg/die) per 4 mesi, in bambini affetti da poliposi nasale, senza evidenza di significativi effetti collaterali ¹³. Lo studio randomizzato e controllato di Baena-Cagnani et al.,

su 381 bambini di età compresa tra 3 e 11 anni, ha confermato tale beneficio, evidenziando il pieno effetto terapeutico del mometasone furoato (100 mcg/die) già entro le prime due settimane di terapia ¹⁴. Ancora, Meltzer et al. hanno ottenuto un analogo risultato con una terapia giornaliera di 100 mcg di mometasone furoato per 4 settimane, in un'ampia casistica di bambini affetti sia da forme stagionali (n = 679, età 6-11 anni) che da forme perenni (n = 381, età 3-11 anni) ¹⁵.

Per quanto riguarda l'utilizzo del *fluticasone furoato*, lo studio più ampio e quello di Maspero et al., nel quale è stato valutato l'effetto di 12 settimane di trattamento in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, coinvolgente 558 bambini allergici di età compresa tra 3 e 11 anni. Gli autori descrivono un beneficio terapeutico mediamente del 30% (vs. 20% placebo), che risulta significativo nel gruppo di trattamento con la dose di 55 mcg/die (che rappresenta il dosaggio spesso consigliato nel bambino); infatti, un aumento della dose a 110 mcg/die, non ha prodotto ulteriori benefici ¹⁶. Nello stesso senso indirizzano i risultati di altri 3 studi pediatrici riguardanti questo principio attivo, sia in termini di efficacia che di buon profilo di sicurezza, anche se la durata del trattamento in questi lavori non supera i 3 mesi ¹⁷⁻¹⁹. Tuttavia, un potenziale vantaggio di questo farmaco emerge da un'interessante revisione della letteratura (basata su larghi studi prospettici, non pediatrici), in cui esso risulta l'unico steroide nasale per cui viene riscontrato anche un significativo beneficio sulla sintomatologia oculare che spesso si associa alle riniti allergiche stagionali ²⁰.

Sul *triamcinolone acetone* nasale, risulta disponibile un solo studio pediatrico, randomizzato e controllato: 474 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni sono stati inclusi nello studio, che ha previsto una durata di trattamento fino a 6 mesi (ad una dose di 110 mcg/die); dai risultati emerge un buon profilo di efficacia e sicurezza ²¹. Nello studio osservazionale condotto da Skoner et al., bambini di età compresa tra 6-14 anni e affetti da rinite allergica sono stati trattati per un periodo prolungato (1-2 anni), senza che siano state evidenziate conseguenze negative sulla crescita staturale ²².

Anche dagli studi pediatrici a disposizione in merito all'utilizzo della *budesonide* nasale, risulta un significativo beneficio sui sintomi della rinite allergica perenne in bambini ed adolescenti ²³. In particolare, due studi pediatrici che hanno incluso bambini di età compresa tra 3-8 anni trattati per periodi prolungati

(fino ad 1 anno) con budesonide (64 mcg/die) non hanno mostrato alcun effetto negativo sulla velocità di crescita e sull'asse corticosurrenalico ^{24 25}.

Come già detto, a differenza delle precedenti molecole, il *fluticasone propionato* nasale è l'unico per cui è indicata la prescrizione a partire dai 4 anni, essendo stato tra i primi steroidi nasali utilizzati in campo pediatrico per il trattamento della rinite allergica. La maggior parte degli studi pediatrici riguarda bambini di età superiore a 5-6 anni e adolescenti, trattati per periodi di circa 4-8 settimane, con evidenza di un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile a quella degli altri steroidi nasali ^{26 27}. Tuttavia, Allen et al. hanno dimostrato un'ottima tollerabilità del fluticasone propionato in uno studio randomizzato, controllato e in doppio cieco su 150 bambini di età compresa tra 3 e 9 anni: il trattamento con 200 mcg/die per il periodo di un anno non ha mostrato differenze significative rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo, sia in termini di reazioni avverse potenzialmente attribuibili al farmaco che in termini di velocità di crescita staturale ²⁸.

Quindi, sebbene gli studi pediatrici sul trattamento della rinite allergica con steroidi nasali siano meno numerosi rispetto a quelli relativi all'età adulta, molti sono di buona qualità e tutti dimostrano l'efficacia degli steroidi nasali anche nel bambino affetto sia da forme stagionali che perenni, senza evidenti differenze tra le diverse molecole disponibili in commercio. Per tutti gli steroidi nasali considerati, è disponibile, infatti, almeno uno studio randomizzato e controllato che includa bambini con età anche tra i 3-6 anni, mostrando profili di efficacia sovrapponibili. Per quanto riguarda la sicurezza, il trattamento con steroidi nasali nel bambino, così come nell'adulto, è associato a minimi o nulli effetti collaterali, rappresentati prevalentemente da faringodinia, epistassi, cefalea. In particolare, anche per trattamenti prolungati, non è descritto alcun rallentamento della velocità di crescita staturale, né un'inibizione dell'asse endocrino corticosurrenalico ^{29 30}.

In conclusione, per quanto in Italia le indicazioni delle aziende farmaceutiche riportino un limite inferiore di età pari a 6 anni, eccetto che per il fluticasone propionato (4 anni), la nostra breve e aggiornata revisione della letteratura, in accordo a quanto emerso dal Position Paper EAACI, supporta la possibilità di utilizzare gli steroidi nasali anche nei bambini a partire dai 3 anni di età, con un buon profilo di efficacia e di sicurezza. Dagli studi disponibili, non emerge la superiorità di un principio attivo rispetto ad un altro,

in termini di beneficio sintomatologico o di diversa incidenza di reazioni avverse. Tuttavia, il fluticasone furoato potrebbe avere un maggiore effetto sul controllo di sintomi oculari eventualmente associati alla rinite allergica.

RACCOMANDAZIONE N. 3:

La monoterapia con montelukast risulta efficace per il trattamento della rinite allergica in età pediatrica

Il montelukast appartiene alla classe farmacologica degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni. In Italia, il montelukast attualmente è utilizzato principalmente in bambini con asma o con rinite allergica associata ad asma, essendo il farmaco prescrivibile in convenzione con il SSN in presenza di patologia asmatica e in associazione agli steroidi inalatori. Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono potenziali benefici dell'utilizzo di anti-leucotrieni per il trattamento delle rinite allergica isolata, indicazione che è stata approvata, ad esempio, negli Stati Uniti ³¹.

La produzione di cisteinil-leucotrieni è documentata sia nella fase precoce che in quella tardiva della risposta immunologica che caratterizza la rinite allergica, esercitando questi una potente azione pro-infiammatoria a livello della mucosa nasale. Alcuni dati suggeriscono che tali mediatori possano anche influenzare in parte le caratteristiche della risposta immunologica adattativa che determina lo sviluppo della rinite allergica ³². A tal proposito, un piccolo studio su bambini affetti da rinite allergica persistente ha mostrato, ad esempio, un'influenza del trattamento con montelukast sul profilo citochinico del lavaggio nasale, con riduzione della produzione di IL-4 e IL-13 e aumento dell'espressione di IFN-gamma ³³.

Diversi studi randomizzati e controllati su popolazione adulta supportano la validità della monoterapia con montelukast per il trattamento della rinite allergica stagionale, con un'efficacia pari a quella degli antistaminici, se non addirittura superiore, almeno per quanto riguarda i sintomi ostruttivi notturni e, quindi, i disturbi del sonno correlati all'allergia ³⁴.

La meta-analisi di Wilson et al., che ha incluso studi controllati e randomizzati, conferma un modesto, ma significativo, miglioramento dei sintomi della rinite allergica stagionale con montelukast rispetto al placebo e, comunque, paragonabile a quello che si ottiene con

gli anti-istaminici, dei quali, pertanto, il montelukast può rappresentare un'alternativa terapeutica, qualora necessario³⁵. Invece, la meta-analisi condotta da Grainger et al., pur confermando il beneficio apportato dal montelukast rispetto al placebo, ha concluso per un effetto lievemente inferiore, ma statisticamente significativo, rispetto alla terapia anti-istaminica³⁶. Peraltro, un'analisi costo-beneficio ha stimato un costo globale maggiore nei pazienti trattati in prima linea con monoterapia con montelukast rispetto a quelli trattati con anti-istaminico³⁷.

In campo pediatrico, Chen et al. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato con montelukast (vs. placebo e vs. cetirizina) su 60 bambini affetti da rinite allergica perenne di età compresa tra 2-6 anni. Dopo 12 settimane di trattamento, gli autori hanno dimostrato una eguale e significativa riduzione delle resistenze nasali sia con il montelukast che con la cetirizina e un eguale miglioramento della globalità dei sintomi, sulla base di uno specifico questionario completato dal genitore (*Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). Tuttavia, mentre la terapia anti-istaminica ha mostrato maggiore effetto sui sintomi irritativi, il montelukast si è rivelato superiore nel controllo dei sintomi ostruttivi e notturni³⁸.

Per quanto riguarda la rinite allergica stagionale, Razi et al. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato, in doppio cieco, su 57 bambini di età compresa 7-14 anni: dopo 2 settimane di trattamento con montelukast, i pazienti hanno mostrato un significativo miglioramento dei sintomi³¹. In aggiunta, vari studi pediatrici eseguiti su pazienti trattati con montelukast perché affetti da asma bronchiale confermano gli effetti positivi di tale farmaco anche sui sintomi della rinite allergica^{39 40}.

In conclusione, anche in età pediatrica, il montelukast può rappresentare una valida alternativa alla prescrizione di anti-istaminici nella terapia della rinite allergica, qualora vi sia scarsa tolleranza o inadeguata risposta clinica con questo tipo di farmaci^{10 41}.

RACCOMANDAZIONE N. 4: **L'immunoterapia sublinguale è efficace per la cura della rinite allergica pediatrica associata a sensibilizzazione a pollini di graminacee ed acari della polvere**

L'immunoterapia specifica per il trattamento delle allergie consiste, in estrema sintesi, nella somministra-

zione al paziente di dosi crescenti di allergene fino a raggiungere una dose di mantenimento, con lo scopo di ottenere un controllo clinico della patologia allergica. In realtà, con l'immunoterapia specifica l'obiettivo non è solo quello di un miglior controllo sintomatologico con una parallela riduzione del consumo dei farmaci, ma anche quello di modificare la storia naturale della malattia allergica, prevenendo un'evoluzione peggiorativa dell'allergia (e.g. sviluppo di ulteriori sensibilizzazioni allergiche, sviluppo di ulteriori reattività d'organo allergene-specifiche) e fornendo potenziali prospettive di guarigione, anche completa, dalla malattia⁴².

Le modalità di somministrazione dell'immunoterapia specifica sono molteplici e, tra queste, quella iniettiva sottocutanea (*Sub-Cutaneous Immuno-Therapy, SCIT*) e quella orale sub-linguale (*Sub-Lingual Immuno-Therapy, SLIT*) costituiscono le forme maggiormente utilizzate su larga scala⁴³. Diversi studi dimostrano l'efficacia della SCIT per la rinite allergica dell'adulto¹. Inoltre, una revisione della letteratura molto recente ha mostrato una eguale validità della SCIT e della SLIT sulla rinite allergica stagionale, senza possibilità di dimostrare la superiorità dell'una o dell'altra⁴⁴. Per quanto SCIT e SLIT siano ritenute parimenti efficaci per il trattamento della rinite allergica e dell'asma bronchiale anche in età pediatrica, come emerge dalla recente review pubblicata su *Pediatrics*, di fatto, in Italia e in Europa, la SLIT viene preferita per la terapia delle allergie nei bambini; infatti, rispetto alla SCIT, essa presenta alcuni vantaggi pratici, in primis la maggiore facilità e minore invasività di somministrazione che, in età pediatrica, costituiscono un fattore fondamentale per una buona compliance del paziente e della famiglia e, quindi, per l'esito positivo della terapia. Inoltre, per quanto globalmente i profili di sicurezza delle due metodiche siano equiparabili, di fatto sono descritte, seppur raramente, reazioni sistemiche e/o severe (incluso un caso di anafilassi) in corso di SCIT, mentre non sono riportate in letteratura reazioni sistemiche per cui sia stata accertata una correlazione con la SLIT⁴⁵.

La revisione della letteratura condotta da Radulovic et al. su studi randomizzati, controllati e in doppio cieco, inerenti l'impiego della SLIT per il trattamento della rinite allergica, ha chiaramente dimostrato come questa forma di immunoterapia specifica determini una significativa riduzione dei sintomi allergici e dell'utilizzo di farmaci per il loro controllo. Da questo lavoro emergono anche dati che supportano l'utilizzo

della SLIT in età pediatrica, sia per la rinite allergica stagionale che per quella perenne ⁴⁶.

Come già accennato, a differenza degli altri farmaci utilizzati per il controllo dei sintomi correlati all'allergia, la SLIT si ripropone di influire sui meccanismi immunopatogenetici alla base della rinite allergica, con lo scopo di favorire lo sviluppo di una tolleranza immunologica allergene-specifica. Infatti, la SLIT potrebbe promuovere la ripolarizzazione della risposta linfocitaria T CD4 allergene-specifica da un profilo Th2 verso linfociti T regolatori o Th1 ⁴⁷. A titolo esemplificativo, anche un piccolo studio pediatrico caso-controllo, eseguito su bambini affetti da rinite allergica persistente dovuta a sensibilizzazione agli acari, ha mostrato che la SLIT, oltre a produrre un giovamento clinico, determina uno spostamento dell'equilibrio del sistema immunitario adattativo in tal senso: infatti, viene descritto un aumento della produzione di IL-10 sierica in associazione ad un'altrettanto significativa riduzione delle citochine di tipo Th2 ⁴⁸. In aggiunta alle modificazioni dell'omeostasi linfocitaria, molteplici studi hanno descritto anche alcune modificazioni anticorpali associate alla SLIT, quali un aumento di alcune sottoclassi di IgG, in particolare IgG4 allergene-specifiche, l'aumento delle risposte IgA mucosali e una riduzione delle IgE allergene-specifiche. Anche se l'esatto ruolo di queste modificazioni dell'assetto anticorpale non è ancora ben definito, la maggior parte dei lavori mostra una correlazione con il miglioramento degli score clinici ⁴⁶.

Le modificazioni indotte dalla SLIT sull'omeostasi del sistema immunitario potrebbero modificare la storia naturale della patologia allergica nella sua globalità, prevenendone quanto meno un'evoluzione clinica peggiorativa. Per quanto riguarda la rinite allergica, la SLIT può migliorare indubbiamente il controllo dei sintomi, fino a indurre uno stato di tolleranza immunologica che può persistere anche dopo la sospensione della terapia, per un periodo di tempo più o meno prolungato. Inoltre, essendo la rinite allergica un fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma bronchiale, la SLIT può ridurre la probabilità che si sviluppi questo tipo di comorbidità ⁴⁹.

Pertanto, come evidenziato dalla meta-analisi condotta da Penagos et al., la SLIT in età pediatrica non dovrebbe essere considerata come un trattamento di secondo livello dopo il fallimento delle terapie farmacologiche convenzionali, ma potrebbe e dovrebbe rappresentare un efficace trattamento della rinite allergica del bambino, anche a partire dai 3 anni di

età ⁵⁰. La sicurezza di tale approccio è supportata anche dallo studio osservazionale condotto da Fiocchi et al., in cui 65 bambini di età compresa tra 3-7 anni sono stati trattati con SLIT a dosi elevate (mantenimento di 300 IR per 3 volte/settimana, per 12 mesi), per rinite allergica stagionale o perenne. Gli autori non hanno riscontrato reazioni avverse maggiori o più numerose nel gruppo di bambini con meno di 5 anni rispetto a quelli di età superiore ⁵¹.

Nella discussione in merito all'indicazione della SLIT nella terapia della rinite allergica in età pediatrica, a nostro parere, è opportuno distinguere tra l'immunoterapia specifica della rinite intermittente o stagionale dovuta ad allergia a graminacee e quello dell'immunoterapia specifica della rinite persistente o perenne associata a sensibilizzazione all'acaro della polvere. Per quanto riguarda la SLIT per la rinite allergica associata a sensibilizzazione alle graminacee, è utile fare alcune premesse, al fine di poter interpretare meglio i dati che risultano dagli studi clinici eseguiti in merito. Innanzitutto, in Europa sono utilizzate principalmente due tipologie di preparazioni, con indicazione all'utilizzo a partire dai 5 anni di età. Una formulazione è costituita da un estratto allergenico contenente 5 varietà di polline di graminacee (erba mazzolina/*Dactylis glomerata* L., paleo odoroso/*Anthoxanthum odoratum* L., logliarello/*Lolium perenne* L., erba dei prati/*Poa pratensis* L., e codolina/*Phleum pratense* L.). Il dosaggio viene espresso in termini di indice di reattività (IR), che rappresenta una misura dell'allergenicità dell'estratto, secondo quanto definito dall'azienda produttrice: il valore di 100 IR/ml viene assegnato a un estratto quando, mediante skin prick test su un campione di 30 pazienti sensibilizzati all'allergene, produce un pomfo di diametro di 7 mm, in termini di media geometrica. L'altro prodotto è un estratto di allergeni standardizzati di polline di una pianta appartenente alla famiglia delle Graminacee, ossia *Phleum pratense*. Esso è prodotto nella formulazione di 75.000 SQ-T (*Standardised Quality Units-Tablet*) per compressa di liofilizzato orale. Al fine di poter confrontare meglio studi che usino un prodotto piuttosto che l'altro, la dose 300 IR del primo e di 75000 SQ-T del secondo corrispondono, rispettivamente, a circa 20 mcg e 15 mcg di Phl p5, che costituisce l'allergene maggiore dei pollini di graminacee ^{1 52}.

Inoltre, per il trattamento della rinite allergica intermittente, sono descritti diversi regimi di somministrazione: continuo, pre-stagionale, pre-/co-stagionale e costagionale ⁵³. Infine, è opportuno sottolineare che i

vari prodotti per la SLIT possono avere problematiche di standardizzazione e che, nei molteplici studi clinici, possono essere utilizzati a diversi dosaggi e con diversi schemi di trattamento ⁵².

Tutti questi aspetti costituiscono un elemento di difficoltà nella valutazione dei risultati delle ricerche cliniche e, quindi, anche delle meta-analisi che ne derivano.

Tuttavia, le revisioni della letteratura relative alla SLIT nell'ambito della rinite allergica, seppur con le problematiche sopra esposte, attribuiscono a questa terapia un beneficio sintomatologico superiore al 20% rispetto al placebo, anche in età pediatrica. Diversi studi randomizzati, controllati e in doppio cieco hanno recentemente supportato questa evidenza ^{46 50 54}. Recentemente, Wahn et al. hanno realizzato uno studio multicentrico con 207 bambini, in cui quelli sottoposti a SLIT hanno ricevuto alte dosi di un estratto allergenico a 5 componenti (pari a 40 mcg di Phl p5 per ogni dose di mantenimento), secondo uno schema pre-/co-stagionale. I risultati ottenuti hanno confermato chiaramente l'efficacia e la sicurezza della SLIT ad alte dosi per il trattamento della rinite allergica da graminacee in bambini di età compresa tra 4-12 anni ⁵⁵.

Lo schema di trattamento continuo è scarsamente utilizzato per motivi economici, oltre a porre problematiche relative alla compliance terapeutica. Inoltre, lo studio di Stelmach et al., condotto per 2 anni su 60 bambini affetti da rinite allergica da graminacee, non ha mostrato una superiorità del regime continuo di trattamento rispetto a quello pre-costagionale: infatti, entrambe le modalità di SLIT si sono rivelate sicure e hanno avuto pari effetti positivi sia sullo score sintomatologico che in quello relativo ai farmaci ⁵⁶.

Nello studio di Pajno et al., il trattamento co-stagionale risulta parimenti efficace a quello pre-costagionale (iniziato circa 4 mesi prima della stagione pollinosa), ma solo negli anni di terapia successivi al primo. Infatti, la SLIT pre-costagionale risulta essere la modalità di trattamento di scelta per la rinite allergica da graminacee, mostrando una completa efficacia già dal primo anno di terapia ^{53 57}.

Il trattamento pre-costagionale con estratto monoallergenico "SQ-standardized" (pari ad un mantenimento di 15 mcg/die di Phl p5, a partire da 8 settimane prima della stagione pollinosa) ha mostrato una riduzione dello score sintomatologico di circa il 25% rispetto al placebo e una riduzione del 34% del ricorso ai farmaci (fino al 65% nel periodo di massime concentrazioni pollinose nell'atmosfera) ⁵⁸.

Analogamente, in adolescenti e bambini di età com-

presa tra 5-11 anni, il trattamento pre-costagionale con estratto a cinque componenti 300 IR (con mantenimento di 300 IR/die pari a 20 mcg/die di Phl p5, a partire da 4 mesi prima dell'inizio della stagione pollinosa) ha mostrato una notevole efficacia con una riduzione dello score sintomatologico della rinite allergica di circa il 28% rispetto al placebo, oltre alla riduzione del ricorso ai farmaci, soprattutto nel periodo di picco pollinoso ⁵⁹.

In sintesi, da questa breve rassegna della letteratura, emerge che entrambi gli estratti di graminacee mostrano una certa efficacia, soprattutto con uno schema di trattamento pre-costagionale. Tuttavia, non sono disponibili dati che permettano di concludere per la superiorità dell'uno sull'altro: è verosimile che i due estratti possano avere efficacia diversa in base al profilo specifico di sensibilizzazione alle graminacee del singolo paziente.

Per quanto riguarda la SLIT nella terapia della rinite allergica associata a sensibilizzazione agli acari, gli studi specifici per l'età pediatrica sono meno abbondanti, hanno una numerosità ridotta e giungono a conclusioni spesso contrastanti. Larenas-Linneman et al. hanno appena pubblicato un'approfondita revisione della letteratura dal 2009 al 2012, analizzando le evidenze sulla efficacia della SLIT in campo pediatrico. Per quanto riguarda la rinite allergica alle graminacee, gli autori concludono che esiste una robusta evidenza dell'efficacia della SLIT tramite lo schema pre-costagionale, a partire da un'età di 5 anni e probabilmente anche in bambini più piccoli (> 3-4 anni), come già abbiamo evidenziato. Invece, essi concludono che l'evidenza di efficacia della SLIT sulla rinite allergica persistente associata a sensibilizzazione agli acari è di moderata-bassa qualità. Infatti, nel periodo di tempo considerato dagli autori, meno di 10 studi pediatrici hanno descritto l'utilizzo della SLIT per acari in bambini con rinite allergica persistente e diversi di questi riguardano principalmente pazienti con comorbidità asmatica. Peraltro, i risultati ottenuti in merito al beneficio della SLIT sui sintomi nasali e sul ricorso ai farmaci sono stati contrastanti, impedendo di trarre conclusioni di qualità sufficientemente buona ⁶⁰.

Ad esempio, un recente studio pediatrico (randomizzato, controllato, in doppio cieco) su 31 bambini di età compresa tra 7-15 anni ha mostrato un significativo miglioramento dello score sintomatologico a seguito di un protocollo di SLIT continuativa per 40 settimane. Gli autori rilevano che il beneficio ha iniziato a essere significativo a partire dalla 24^a settimana

di trattamento e, soprattutto, che l'effetto positivo della SLIT è ancora presente a distanza di un anno dal termine della terapia ⁶¹. Viceversa, un altro studio simile su 22 bambini con rinocongiuntivite allergica persistente (età 5-10 anni) ha raggiunto conclusioni opposte: dopo 12 mesi di trattamento, nessuna differenza significativa dei sintomi nasali e/o oculari e sul ricorso a farmaci è stata riscontrata tra il gruppo sottoposto a SLIT e quello trattato con placebo. Tuttavia, è importante segnalare che, in tale studio, il gruppo di controllo sviluppa comunque un'iper-reattività bronchiale aspecifica con una frequenza 3 volte superiore rispetto al gruppo trattato ⁶².

Infine, è interessante segnalare un'iniziale evidenza di efficacia di una doppia SLIT graminacee/acaro in pazienti polisensibilizzati con rinite allergica. Swamy et al. hanno recentemente pubblicato un piccolo studio unicentrico, randomizzato e controllato in doppio cieco (n = 30), il quale ha incluso sia bambini che adulti. Gli autori hanno trattato i pazienti con la doppia SLIT per un anno, riscontrando un significativo miglioramento dei sintomi e del medication score. Inoltre, gli autori osservano che tale effetto viene mantenuto anche a distanza di 12 mesi dalla sospensione del trattamento ⁶³.

In conclusione, finora la maggiore evidenza a supporto dell'utilizzo della SLIT in pazienti con allergia respiratoria agli acari non deriva tanto dal miglior controllo dei sintomi della rinite allergica, quanto piuttosto dalla potenziale prevenzione dell'evoluzione asmatica in pazienti con rinite allergica e dal miglior controllo clinico nei pazienti con asma bronchiale. Ulteriori studi, tuttavia, sono necessari per avere evidenze conclusive a tal proposito.

Bibliografia

- 1 Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. *Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy 2013;68:1102-16.
- 2 Dykewicz MS, Hamilos DL. *Rhinitis and sinusitis*. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl 2):S103-15.
- 3 Harbour R, Miller J. *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. BMJ 2001;323:334-6.
- 4 Simons FE, Akdis CA. *Histamine and H1-antihistamines*. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, et al., eds. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: Mosby 2009, pp. 1517-48.
- 5 Simons FE, Simons KJ. *Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress*. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1139-50.
- 6 Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, et al. *The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106(Suppl 2):S6-S11.
- 7 Shah SR, Nayak A, Ratner P, et al. *Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults*. Clin Ther 2009;31:99-107.
- 8 Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, et al. *Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:13-29.
- 9 Herman D, Garay R, Le Gal M. *A randomized double-blind placebo controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1997;37:1-8.
- 10 Phan H, Moeller ML, Nahata MC. *Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast*. Drugs 2009;69:2541-76.
- 11 <http://www.torinomedica.it/farmaci/schedetecniche/>.
- 12 Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. *Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:651-7.
- 13 Chur V, Small CB, Stryszak P, et al. *Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children*. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:33-8.
- 14 Baena-Cagnani CE, Patel P. *Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis*. Curr Med Res Opin 2010;26:2047-55.
- 15 Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, et al. *Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal spray*. World Allergy Organ J 2013;6:5-14.
- 16 Máspero JF, Rosenblut A, Finn A Jr, et al. *Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis*. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138:30-7.
- 17 Meltzer EO, Tripathy I, Máspero JF, et al. *Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized,*

- double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:79-86.
- 18 Gradman J, Caldwell MF, Wolthers OD. A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2007;29:1738-47.
 - 19 Tripathy I, Levy A, Ratner P, et al. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:287-94.
 - 20 Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Curr Med Res Opin* 2009;25:2021-41.
 - 21 Weinstein S, Qaqundah P, Georges G, et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:339-44.
 - 22 Skoner DP, Gentile DA, Doyle WJ. Effect on growth of long-term treatment with intranasal triamcinolone acetonide aqueous in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:431-6.
 - 23 Fokkens WJ, Cserh ati E, dos Santos JM, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:279-84.
 - 24 Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, et al. Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:61-7.
 - 25 Murphy K, Uryniak T, Simpson B, et al. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:723-30.
 - 26 Boner A, Sette L, Martinati L, et al. The efficacy and tolerability of fluticasone propionate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50:498-505.
 - 27 Ngamphaiboon J, Thepchatri A, Chatchatee P, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:479-84.
 - 28 Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:407-13.
 - 29 Schenkel EJ, Berger WE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal steroids and their effects on the lower airway. *Pediatr Ann* 2000;29:422-4.
 - 30 Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 1):S54-58.
 - 31 Razi C, Bakirtas A, Harmanci K, et al. Effect of montelukast on symptoms and exhaled nitric oxide levels in 7- to 14-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:767-74.
 - 32 Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:274-9.
 - 33 Ciprandi G, Frati F, Marcucci F, et al. Nasal cytokine modulation by montelukast in allergic children: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:295-9.
 - 34 Lagos JA, Marshall GD. Montelukast in the management of allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:327-32.
 - 35 Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
 - 36 Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:360-7.
 - 37 Hay J, Jhaveri M, Tangirala M, et al. Cost and resource utilization comparisons of second-generation antihistamines vs. montelukast for allergic rhinitis treatment. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:634-42.
 - 38 Chen ST, Lu KH, Sun HL, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:49-54.
 - 39 Li AM, Abdullah VJ, Tsen CS, et al. Leukotriene receptor antagonist in the treatment of childhood allergic rhinitis—a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1085-92.
 - 40 Keskin O, Alyamac E, Tuncer A, et al. Do the leukotriene receptor antagonists work in children with grass pollen-induced allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:259-68.
 - 41 Bollinger ME, Diette GB, Chang CL, et al. Patient characteristics and prescription fill patterns for allergic rhinitis medications, with a focus on montelukast, in a commercially insured population. *Clin Ther* 2010;32:1093-102.
 - 42 Minelli M, Frati F, Di Gioacchino M. Basi immunologiche dell'immunoterapia specifica. In: *Immunoterapia specifica sublinguale: dalle basi scientifiche alla pratica clinica*. Milano: Ed. Sinergie, 2007. p. 15-24.
 - 43 Malling H-J, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933-44.

- 44 Dretzke J, Meadows A, Novielli N, et al. *Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1361-6.
- 45 Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatrics 2013;131:1155-67.
- 46 Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. *Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT)*. Allergy 2011;66:740-52.
- 47 Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, et al. *Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile*. Allergy 2012;67:302-11.
- 48 Barberi S, Villa MP, Pajno GB, et al. *Immune response to sublingual immunotherapy in children allergic to mites*. J Biol Regul Homeost Agents 2011;25:627-34.
- 49 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- 50 Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.
- 51 Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:254-8.
- 52 Incorvaia C, Masieri S, Scurati S, et al. *The current role of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in adults and children*. J Asthma Allergy 2011;4:13-7.
- 53 Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. *Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know?* Allergy 2009;64:849-54.
- 54 Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:558-66.
- 55 Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. *High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:886-93.
- 56 Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, et al. *Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children*. Allergy 2012;67:312-20.
- 57 Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. *Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:803-7.
- 58 Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73.
- 59 Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, et al. *Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:970-6.
- 60 Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, et al. *Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012*. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:402-15.
- 61 Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, et al. *Sublingual immunotherapy with house dust extract for house dust-mite allergic rhinitis in children*. Allergol Int 2010;59:381-8.
- 62 Aydogan M, Eifan AO, Keles S, et al. *Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial*. Respir Med 2013;107:1322-9.
- 63 Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. *Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:215-24.

Cambiamenti climatici e allergie

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Raffaele Amelio¹, Claudia Calogero², Piera Catania³,
Iolanda Chinellato⁴, Vincenzo Ragazzo³, Lorenza Serradori⁵,
Michele Miraglia del Giudice⁶ (*coordinatore*)



Parole chiave: allergie, inquinamento ambientale, NO₂, O₃, VOCs

Abstract

Negli ultimi anni si sono verificati cambiamenti notevoli nella qualità dell'aria e nella produzione del polline soprattutto a causa delle emissioni di gas inquinanti di origine umana.

Gli agenti inquinanti ambientali come il diossido di nitrogeno (NO₂), l'ozono (O₃), il particolato (PM) e i componenti del PM comprendenti il carbonio organico e i composti organici volatili (VOCs) sono stati correlati con l'incremento delle malattie allergiche e dell'asma. Diversi studi confermano come l'ospedalizzazione per asma aumenti parallelamente al livello del particolato. Tra i cambiamenti climatici vanno considerati anche l'aumento della temperatura terrestre. L'attività umana ha un effetto determinante sul riscaldamento terrestre attraverso la produzione di gas serra. È stato dimostrato che l'aumento del polline ad alte temperature comporta un significativo incremento della sua allergenicità, inoltre l'aumento dei livelli di CO₂ stimola la produzione di polline attraverso la fotosintesi e ne incrementa la crescita. Temperature più alte favoriscono anche una maggiore produzione di ozono. L'ossido nitrico (NO) si produce quando il nitrogeno reagisce con l'ossigeno ad alte temperature, per lo più in seguito a processi di combustione come quello dei motori dei veicoli. NO e ozono sono responsabili di incremento dei livelli dei mediatori pro-infiammatori, e della sensibilità allergenica, specialmente in individui con asma. In conclusione è previsto un incremento crescente di malattie correlate al cambiamento climatico, specialmente per quanto riguarda l'allergia e l'asma, a causa dei cambiamenti nella quantità e qualità dei pollini e nella loro distribuzione, e a causa delle variazioni nel tempo e nella durata (dilatata) della stagioni pollinica.

¹ UOC Pediatria, Nido e Neonatologia, Ospedale "Dono Svizzero", Formia (Latina); ² SODs di Broncopneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze; ³ UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁵ A.O. G. Salvini, Garbagnate, Milano; ⁶ Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia gen. e spec., II Università di Napoli

michele.miraglia@unina2.it

Introduzione

Gli effetti del clima sulla salute sono oggetto di studio da decenni. Questi effetti assumono un particolare rilievo quando le condizioni climatiche condizionano la presenza di fattori ambientali quali gli allergeni aerei. Nel caso dei pollini la presenza e la quantità di granuli nell'atmosfera è strettamente correlato al pattern geografico della flora e delle condizioni ambientali. Cambiamenti della temperatura terrestre, dei livelli di ossido di carbonio, della piovosità e dell'umidità influenzano visibilmente la durata della stagione pollinica e di conseguenza il quantitativo totale del polline¹. Negli ultimi ventisette anni si è verificato un anticipo dell'inizio della stagione pollinica, in particolare di alcune specie, associato all'aumento della durata della stagione stessa. Questo fenomeno risulta particolarmente evidente per la parietaria, l'olivo e il cipresso^{1 2}.

Le malattie allergiche sono in continuo aumento particolarmente nei paesi industrializzati. Esse si possono manifestare con sintomi cutanei o respiratori che includono dermatite atopica, nota comunemente come eczema, rinite allergica e alcuni tipi di asma³. L'eziologia dei disturbi allergici è sia di natura genetica che ambientale e lo specifico ruolo dei diversi tipi di esposizione ambientale rappresenta un importante oggetto della ricerca scientifica^{3 4}.

L'effetto dell'esposizione di allergeni sullo sviluppo e sui sintomi delle malattie allergiche è quindi un'importante area di ricerca al fine di valutare l'andamento futuro delle malattie associate a cambiamenti climatici e lo sviluppo di possibili interventi di salute pubblica.

Qualità dell'aria e malattie allergiche

Negli ultimi anni si sono verificati cambiamenti notevoli nella qualità dell'aria e nella produzione del polline soprattutto a causa delle emissioni di gas inquinanti di origine umana⁵.

Gli agenti inquinanti ambientali come il diossido di nitrogeno (NO₂), l'ozono (O₃), il particolato (PM) e i componenti del PM comprendenti il carbonio organico e i composti organici volatili (VOCs) sono stati correlati con l'incremento delle malattie allergiche e dell'asma⁶. Diversi studi confermano come l'ospedalizzazione per asma aumenti parallelamente al livello del particolato.

L'esposizione all'ozono è stata correlata all'insorgenza di nuovi casi d'asma e all'aggravamento dei disturbi asmatici preesistenti, come emerge dall'incremento

delle visite in pronto soccorso, dal tasso di ospedalizzazione e dal ricorso a terapia farmacologica^{6 7}.

Negli ultimi trent'anni si è verificato un incremento dei livelli di NO₂ con una percentuale di crescita costante a partire dal 1980. NO₂ è un marker valido tanto per la bio-produzione agricola quanto per l'inquinamento generato dai veicoli. Esso è un propulsore dello smog fotochimico generato dalla combustione di fossili nelle aree esterne urbane e industriali.

In aggiunta al suddetto inquinamento ambientale l'ossigeno si combina con i raggi ultravioletti, dando luogo all'ozono⁸.

Anche la concentrazione di anidride carbonica (CO₂), il più importante gas a effetto serra prodotto dall'uomo, presenta un aumento costante nel passaggio dal periodo pre-industriale alla fase di industrializzazione. Circa il 75% di emissioni di CO₂ è prodotto dalla combustione dei fossili, mentre la maggior parte del restante si produce nello sfruttamento del suolo e nella deforestazione⁹. Gauderman e altri hanno studiato un campione di 1759 bambini di dieci anni provenienti da diverse città del sud California seguendoli fino all'età di diciotto anni e hanno esaminato l'effetto dell'esposizione ad agenti inquinanti provenienti da veicoli (ozono, NO₂, vapori acidi, PM < 10 µm, PM < 2,5 µm, e carbone elementare) sulla funzione polmonare. L'esposizione ad alcuni di questi agenti: NO₂, i vapori acidi, PM < 2,5 µm, correla in modo significativo con la riduzione della funzionalità polmonare. L'esposizione a NO₂ è associata in particolare con cambiamenti acuti e cronici della funzionalità polmonare, inclusa l'infiltrazione di neutrofili a livello bronchiale, l'aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie e l'aumento della risposta agli allergeni inalati in soggetti con asma¹⁰.

In una recente revisione della letteratura sull'effetto delle "nanoparticelle" o cosiddette nanopolveri ovvero quelle particelle che per definizione presentano un diametro dell'ordine di grandezza dei nanometri, vengono presi in considerazione i vari effetti sullo sviluppo polmonare fin dall'esposizione in epoca prenatale. L'esposizione a particelle ultrafini viene riportato essere associata non solo a un danno sull'architettura polmonare ma anche a un possibile ruolo come coadiuvanti nella sensibilizzazione allergica e come booster nella risposta immunologica secondaria a un allergene¹¹.

Il particolato prodotto dalla combustione del diesel (DEP), una varietà di agente costantemente correlato al traffico automobilistico, contiene una concentrazione

ne di idrocarburi poliaromatici ed è metabolizzato in chinoni e altre specie ossidanti, responsabili dell'inflammatione delle vie aeree.

L'esposizione a O₃ e a NO₂ aumenta la risposta delle vie aeree agli allergeni inalati, in individui atopici, provocando un aumento sia della risposta infiammatoria immediata che di quella tardiva¹². L'esposizione a questi inquinanti è stata correlata a malattie respiratorie dell'infanzia, all'esacerbazione dell'asma, all'incremento degli accessi in pronto soccorso e all'ospedalizzazione per asma. Un possibile meccanismo patogenetico ipotizzato è che le cellule infiammatorie e i mediatori come IL-6, IL-8, RANTES (anche noto come ligando della chemochina 5 o CCL5) e i fattori di crescita dei granulociti macrofagi subiscano incremento in seguito all'esposizione all'ozono¹³. Si rileva che l'esposizione a questi inquinanti tra i pazienti con rinite allergica aumenta la proteina cationica eosinofila nel lavaggio nasale prelevato quattro ore dopo il challenge allergenico. Questi dati suggeriscono che O₃ e NO₂ possono innescare l'attivazione degli eosinofili indotta da allergeni in pazienti suscettibili¹⁴. Altri studi hanno correlato l'inflammatione della mucosa indotta da inquinamento all'attivazione di cellule Th2 (T helper di tipo 2) cioè l'immunità umorale e l'incremento della risposta IgE-mediata con la reattività delle vie aeree a sua volta correlata con la regolazione neuronale¹⁵.

Cambiamenti nella temperatura e aereo-allergeni

Tra i cambiamenti climatici vanno considerati anche l'aumento della temperatura terrestre e lo slittamento delle stagioni degli aereo-allergeni e della loro concentrazione atmosferica. Secondo il *Fourth Assessment Report* dell'IPCC redatto nel 2007 il riscaldamento del clima globale è inequivocabile¹⁶. Un inusuale tasso di incremento di 0,58° nella temperatura terrestre media è stato osservato fin dalla metà degli anni settanta ed è sostanzialmente attribuibile al tasso di gas serra antropogenici.

L'attività umana ha un effetto determinante sul riscaldamento terrestre attraverso la produzione di gas serra. Tra questi i più importanti sono l'anidride carbonica, l'ossido nitrico e il metano che sono aumentati negli ultimi dieci anni. In considerazione del lungo tempo di permanenza di CO₂ nell'atmosfera anche se oggi l'emissione fosse drasticamente ridotta a zero, il global warming continuerebbe per tutto il ventunesimo secolo

con effetti che persisterebbero per centinaia di anni. Non è ancora noto il punto di non ritorno, cioè il valore di temperatura oltre il quale gli effetti divengono irreversibili. Sono certamente elementi significativi, l'aumento del livello dei mari, una massiccia estinzione di alcune specie, un cambiamento nelle tempeste e nella siccità, una alterata circolazione delle masse d'acqua oceanica e la ridistribuzione della vegetazione^{17 18}.

La correlazione tra clima e distribuzione dei pollini è stata ampiamente descritta ed è stato dimostrato che i cambiamenti della vegetazione sono dei sensibili indicatori del cambiamento del clima. È stato dimostrato che l'aumento del polline ad alte temperature, in particolare quello della betulla, comporta un significativo incremento della sua allergenicità. Numerosi studi valutano l'effetto dell'incremento della temperatura e di CO₂ sull'allergenicità delle piante. Le piante, quando aumenta CO₂, producono una maggiore percentuale di un olio insaturo, l'urusciole che ha maggiori effetti antigenici. Altri studi hanno riportato un incremento della *Ambrosia artemisiifolia* e un aumento nella produzione del polline dal 61 al 90% in presenza di un aumento di CO₂ ambientale. Inoltre in presenza di un aumento di temperatura e di umidità, è stato rilevato un aumento della concentrazione atmosferica di specie fungine come il *cladosporium*¹⁹. Un aumento della quantità totale di polline è associato significativamente con la temperatura media e la durata della stagione pollinica è chiaramente correlata alla quantità totale di polline. In uno studio recente i livelli di polline dell'*Artemisia* correlano positivamente con la temperatura di giorno e inversamente con la umidità relativa.

In aggiunta all'effetto positivo della temperatura e delle precipitazioni sui livelli di polline dell'*Ambrosia*, l'aumento dei livelli di CO₂ stimola la produzione di polline attraverso la fotosintesi e ne incrementa la crescita. Inoltre nelle comunità urbane rispetto a quelle rurali, si è rilevata una più rapida crescita dell'*Artemisia*, una fioritura più precoce e una produzione maggiore della biomassa pollinica. La rilevazione è stata condotta in quattro tipi di microambienti relativi sia alla temperatura dell'aria che ai livelli di CO₂: urbana, suburbana, semi-rurale e rurale. Nell'ambiente urbano la temperatura media e il livello di CO₂ sono mediamente più alti che in ambiente rurale. Come ci si aspettava, l'*Artemisia* urbana mostra una crescita più rapida, una fioritura più precoce e una maggiore produzione di polline rispetto a quella degli ambienti rurali. Sebbene ci fosse una concentrazione di quasi

2 volte maggiore di Amb a 1 per microgramma di proteina nell'ambiente rurale rispetto agli altri microambienti analizzati, risultava un aumento della produzione di polline 7 volte maggiore negli ambienti urbani ²⁰.

Emerge oggi una forte evidenza che il cambiamento climatico ha avuto e avrà crescente impatto sulla varietà delle piante allergeniche. L'incremento ambientale di CO₂ renderebbe più allergenici i prodotti di alcune piante con un incremento di piante fortemente allergeniche e un crescente aggravio aereo-allergenico per i pazienti con allergia inalante ^{21 22}.

Ozono troposferico

L'ossido nitrico (NO) si produce quando il nitrogeno reagisce con l'ossigeno ad alte temperature, per lo più in seguito a processi di combustione. I motori dei veicoli rappresentano circa la metà di tutte le emissioni di NO. L'ozono a livello del suolo è generato da una ossidazione fotochimica, dipendente dal calore, di VOCs, NO e radicali idrossili atmosferici. Temperature più alte favoriscono una maggiore produzione di ozono anche senza l'incremento dei composti precursori. VOC atmosferico più abbondante è il metano, ma in aree suburbane e urbane, composti antropogenici non contenenti metano (NMVOC) provenienti dalla combustione dei carburanti fossili comprendenti gas di scarico dei veicoli, le fonti primarie che contribuiscono alla produzione di ozono sono le emissioni industriali e i solventi chimici.

Molti tipi di alberi producono VOCs biogenici, soprattutto nella forma dell'isoprene, e durante lunghi periodi di caldo le emissioni biogeniche di NMVOCs possono essere prevalenti sulle fonti antropogeniche. I NMVOCs biogenici reagiscono con NO atmosferico e contribuiscono alla produzione dell'ozono troposferico. A causa della dipendenza dal calore e dalla luce solare, i livelli di ozono sono più alti durante l'estate, sebbene alcune aree urbane mostrino una crescente variabilità stagionale ²³. A scenari invariati, i livelli di emissione di NO correntemente previsti saranno indizio di continuo incremento dell'ozono a livello del suolo, incremento ai livelli dei mediatori pro-infiammatori (sia direttamente che attraverso la produzione di ozono), e incremento della sensibilità allergenica, specialmente in individui con asma.

L'esposizione a O₃ e NO₂ aumenta la risposta delle vie aeree agli allergeni inalati tra individui atopici, con aumento della infiammazione delle vie aeree sia

proveniente da risposte immediate che da tardive. Essa è inoltre correlata all'aumento di cellule infiammatorie e mediatori. Altri studi hanno ipotizzato, che l'esposizione all'inquinamento ambientale favorisca la deviazione della risposta del Tipo helper (risposta immune umorale) verso una risposta IgE-mediata ²⁴.

Il carbone è, come è noto, la fonte di energia più diffusa al mondo. La combustione del carbone è in genere la seconda più ampia fonte combustibile di emissioni di CO₂ nel pianeta e potrebbe nel futuro contribuire in modo sostanziale alla produzione di anidride solforosa (SO₂) atmosferica, aggravando il disagio umano e provocando un ulteriore cambiamento climatico. Più del 65% dell'SO₂ ceduto nell'aria negli Stati Uniti proviene dalle aziende elettriche che bruciano carbone. L'inalazione di SO₂ provoca in modo significativo un effetto di broncostruzione con rapido avanzamento dei sintomi dopo l'esposizione. Studi epidemiologici hanno mostrato diminuzione della funzionalità polmonare in bambini con crescente esposizione a SO₂ e a SO₂ misto ad altre molecole del PM antropogenico. Quest'ultimo è infatti un complesso mix di componenti che include solfati, VOCs (come toluene e xilene), metalli (ferro, vanadio, nichel, rame, e zinco), idrocarburi poliaromatici, polline, e endotossine. Nelle aree urbane e suburbane, il diesel e i gas di scarico dei veicoli ne sono la fonte maggiore ²⁵.

PM induce infiammazione delle vie aeree, con un afflusso di neutrofili, monociti e mediatori infiammatori. L'esposizione ai gas di scarico dei veicoli e al diesel aumenta la reattività aerea non specifica, accresce l'infiltrazione bronchiale neutrofila e B-linfocitaria, e aumenta la produzione nasale di IgE con accresciuta risposta allergenica in individui sensibili. Inoltre comporta un aumento della produzione di polline di ambrosia in aree suburbane e urbane ²⁶.

Il cambiamento climatico: conclusioni

Un altro elemento significativo del cambiamento climatico verificatosi in questi ultimi decenni è rappresentato dall'incremento dei grandi eventi insoliti quali ondate di calore, incendi, tempeste e precipitazioni eccezionali. Tali eventi tendono a esacerbare le malattie allergiche e l'asma.

L'IPCC 2007 considera che verosimilmente aumenteranno le ingenti precipitazioni in molte aree del pianeta e si verificherà un globale aumento di cicloni tropicali. Nelle aree dove il cambiamento del clima causa temporali ed eventi eccezionali di precipita-

zioni durante la stagione dei pollini, c'è motivo di attendersi un peggioramento dell'asma causato dal crescente carico aereo di particelle colme di allergeni rilasciate da grani frammentati di polline. I responsabili della salute pubblica devono quindi aspettarsi in un prossimo futuro un maggior numero di malattie e morti correlato alle catastrofi naturali e alle ondate di calore; più alti tassi di infezioni originate dal cibo, dall'acqua e dai gas di scarico; diffusa malnutrizione per la siccità e la perdita di raccolto; e maggiore morbilità e mortalità correlata all'inquinamento dell'aria. Gli effetti sulla salute non saranno distribuiti in modo uniforme ma varieranno secondo la regione geografica, la latitudine, l'altitudine, le caratteristiche della popolazione, la cementificazione dell'ambiente, il livello di sviluppo e le infrastrutture della sanità pubblica. È previsto un incremento crescente di malattie correlate al cambiamento climatico, specialmente per quanto riguarda l'allergia e l'asma, a causa dei cambiamenti nella quantità e qualità dei pollini e nella loro distribuzione, e a causa delle variazioni nel tempo e nella durata (dilatata) delle stagioni dei pollini²⁷. Le malattie allergiche quindi subiranno un'esacerbazione e un incremento a causa dell'interazione tra maggior produzione di polline allergenico e inquinamento dell'aria; a causa dei temporali e delle precipitazioni eccezionali; a causa dell'aumentato ozono a livello del suolo e del maggior inquinamento dell'ambiente aereo per fonti naturali e antropogeniche e a causa infine dell'inquinamento aereo correlato con gli incendi boschivi.

Bibliografia

- 1 Bielory L, Lyons K, Goldberg R. *Climate change and allergic disease*. Curr Allergy Asthma Rep 2012;12:485-94.
- 2 Dapul-Hidalgo G, Bielory L. *Climate change and allergic disease*. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109:166-72.
- 3 Andersen LK, Hercogová J, Wollina U, et al. *Climate change and skin disease: a review of the english literature*. Int J Dermatol 2012;51:656-61.
- 4 Lin GC, Zacharek MA. *Climate change and its impact on allergic rhinitis and other respiratory disease other allergic respiratory diseases*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012;20:188-93.
- 5 Weber RW. *Impact on climate change on aeroallergens*. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:294-9.
- 6 Bonofiglio T, Orlandi F, Ruga L, et al. *Climate change impact on olive pollen season in Mediterranean areas of Italy: air quality in late spring from an allergenic point of view*. Environ Monit Assess 2013;185:877-90.
- 7 Behrendt H, Ring J. *Climate change, environment and allergy*. Chem Immunol Allergy 2012;96:7-14.
- 8 McMichael T, Montgomery H, Costello A. *Health risks, present and future, from global climate*. BMJ 2012;344:1359.
- 9 Vineis P. *Causality, didactics and climate*. Epidemiol Prev 2012;36:61.
- 10 Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age*. N Engl J Med 2004;351:1057-67.
- 11 Shüep K, Sly PD. *The developing respiratory tract and its specific needs in regards to ultrafine particulate matter exposure*. Pediatric Respir Rev 2012;13:95-9.
- 12 Sheffield PE, Knowlton K, Carr JL, et al. *Modelling of regional climate change effect of ground-level ozone and childhood*. Am J Prev Med 2011;41:251-7.
- 13 Kim SH, Park HS, Jang JY. *Impact of meteorological variation on hospital visits of patients with tree pollen allergy*. BMC Public Health 2011;11:890.
- 14 de Marco R, Poli A, Ferrari M, et al. *The impact of climate and traffic-related NO2 on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy*. Clin Exp Allergy 2002;32:1405-12.
- 15 Thompson AA, Matamale L, Kharidza SD. *Impact of climate change on children's health in Limpopo Province, South Africa*. Int J Environ Res Public Health 2012;9:831-54.
- 16 Cracknell AP, Varotsos CA. *The IPCC Fourth Assessment Report and the fiftieth anniversary of Sputnik*. Environ Sci Pollut Res Int 2007;14:384-7.
- 17 Kim SH, Park HS, Jang JY. *Impact of meteorological variation on hospital visits of patients with tree pollen allergy*. BMC Public Health 2011;11:890.
- 18 Sheffield PE, Knowlton K, Carr JL, et al. *Modelling of regional climate change effects on ground-level ozone and childhood asthma*. Am J Prev Med 2011;41:251-7.
- 19 Hollins PD, Kettlewell PS, Atkinson MD, et al. *Relationships between airborne fungal spore concentration of Cladosporium and the summer climate at two sites in Britain*. Int J Biometeorol 2004;48:137-41.
- 20 Ziska L, Knowlton K, Rogers C, et al. *Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America*. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:4248-51.
- 21 D'Amato G, Rottem M, Dahl R, et al. *Climate*

change, migration, and allergic respiratory disease: an update for the allergist. *World Allergy Organ J* 2011;4:120-5.

- 22 McMichael AJ, Lindgren E. *Climate change: present and future risks to health and necessary response*. *J Intern Med* 2011;270:401-13.
- 23 Norval M, Lucas RM, Cullen AP, et al. *The human health effects of ozone depletion and interactions with climate change*. *Photochem Photobiol Sci* 2011;10:199-225.
- 24 D'Amato G. *Effects of climate changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma*. *Multidiscip Respir Med* 2011;6:28-37.
- 25 Beggs PJ. *Adaptation to impacts of climate change on aeroallergens and allergic respiratory diseases*. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:3006-21.
- 26 Ariano R, Canonica GW, Passalacqua G. *Possible role of climate changes in variations in pollen season and allergic sensitizations during 27 years*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:215-22.
- 27 Ariano R. *Climate change and increase of allergic diseases*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:136-8.

: letto e commentato da

Arianna Dondi

UO Pediatria, Osp. Ramazzini di Carpi, AUSL Modena

Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme

K. Breuer, U. Matterne, T.L. Diepgen, et al.

pai

L'articolo del gruppo tedesco, recentemente pubblicato sulla rivista *Pediatric Allergy and Immunology*¹, offre lo spunto per discutere dell'importanza di un approccio clinico multidisciplinare nella gestione della dermatite atopica.

È noto che la dermatite atopica è una patologia cronica complessa e multiforme, caratterizzata dall'alternanza di fasi di remissione e di riacutizzazione, con importanti risvolti psicologici, sociali ed economici sulla famiglia. Ormai da diversi anni sono stati messi in atto programmi educativi per la famiglia o, quando l'età lo consente, per i pazienti stessi, rivolti perlopiù ai casi di dermatite atopica moderata o severa e con l'intento di accompagnare i pazienti e i loro genitori in un percorso formativo che li porti ad una migliore gestione della malattia. Si tratta, in generale, di incontri periodici di gruppo tenuti da un team multidisciplinare costituito da pediatri, dermatologi, psicologi e talvolta dietisti e volti ad analizzare i diversi aspetti problematici della dermatite atopica. Pionieri in questo ambito sono stati proprio i Colleghi di Berlino con lo studio interventistico randomizzato controllato GADIS (*German Atopic Dermatitis Intervention Study*), svolto su oltre 800 soggetti affetti da dermatite atopica e di età compresa tra i 3 mesi e i 18 anni e già pubblicato nel 2006², che ha evidenziato come programmi educativi differenziati per fasce d'età migliorino i risultati a lungo termine sul trattamento della malattia e aumentino la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Nel lavoro attuale, gli Autori si concentrano sui dati dello studio GADIS relativi al solo gruppo intervento di pazienti di età compresa tra i 3 mesi e i 7 anni ($n = 274$) con lo scopo di identificare dei fattori predittivi di esito favorevole a lungo termine (un anno) dell'utilizzo dei programmi educativi. Quali misure del successo dell'intervento, è stata utilizzata la modifica tra i punteggi di qualità della vita dei genitori, severità della patologia (misurata tramite SCORAD), utilizzo di corticosteroidi topici e conoscenze sulla dermatite atopica all'inizio dello studio e dopo 12 mesi. Si è visto che, dopo tale intervallo temporale, i benefici del programma sono stati notevoli. Innanzitutto, si è evidenziato un significativo miglioramento della qualità di vita dei genitori in tutti gli ambiti inclusi nel questionario, e cioè benessere psicosomatico, effetti sulla vita sociale, soddisfazione nel trattamento medico, capacità emotiva di affrontare la malattia, accettazione della stessa. È stato riscontrato anche un calo significativo dello SCORAD, passando da un punteggio medio di 41,12 al T_0 ad uno di 23,67 al T_1 ; la differenza è apparsa maggiormente evidente nei soggetti con scarsa accettazione della malattia al T_0 e che avevano usato terapie alternative in passato. L'utilizzo di corticosteroidi topici si è ridotto significativamente da un consumo medio di 98,16 g al T_0 a 67,96 g al T_1 . Sono inoltre migliorate le conoscenze sulla patologia, soprattutto laddove l'accettazione della malattia al T_0 era scarsa. In generale, le variabili psicologiche, e in particolare le capacità dei genitori di affrontare la malattia, hanno mostrato avere più influenza sugli esiti a lungo termine rispetto alle variabili fisiche (severità della patologia, intensità del prurito).

Un altro dato rilevante dello studio è che un indice di severità basso al T_0 , valutato mediante uno score che includeva, oltre allo SCORAD, anche variabili quali l'età di insorgenza della dermatite atopica, pregresse ospedalizzazioni e presenza di allergia, è associato con migliori risultati dopo un anno: ciò indica che pazienti con un andamento meno grave e un minore carico complessivo traggono maggiore beneficio dall'approccio multidisciplinare.

Infine, gli Autori non hanno trovato nessuna influenza dei fattori sociali (reddito familiare, scolarizzazione dei genitori, livello professionale) negli esiti a lungo termine del programma, indicando che possono trarre vantaggio sia le famiglie benestanti e con buon livello socio-culturale, sia quelle con livelli educativi e redditi inferiori. Dallo studio emerge tuttavia che i nuclei familiari che sembrano trarre maggiore beneficio da un approccio multidisciplinare sono quelli con genitori che hanno minori capacità di affrontare la dermatite atopica (relativamente all'abilità nel controllo del prurito e a comportamenti aggressivi riguardo al prurito stesso) e che riferiscono un'esperienza negativa con il trattamento medico e pertanto vi ripongono scarsa fiducia.

L'approccio multidisciplinare alla dermatite atopica si inserisce nell'ambito di ciò che viene definita educazione terapeutica del paziente, ossia attività volte ad aiutare i soggetti affetti da patologie croniche ad acquisire o mantenere le competenze necessarie per convivere al meglio con la propria malattia. Sono molte le ragioni per cui questi programmi educativi portano a miglioramenti significativi. Innanzitutto, una migliore conoscenza della malattia e l'accettazione da parte del genitore del fatto che si tratta di una patologia cronica, per la quale non esiste al momento terapia per una guarigione definitiva, portano ad una maggiore attenzione nella cura della pelle, con l'utilizzo costante degli emollienti e l'impiego dei corticosteroidi topici durante le riacutizzazioni, e a comportamenti più corretti nella gestione del prurito. In secondo luogo, la partecipazione a questi gruppi aiuta i pazienti e i genitori da un punto di vista psicologico (condivisione di problematiche simili a quelle di altre famiglie, supporto dello psicologo) e anche questo permette un più sereno e corretto approccio al trattamento medico, risana dinamiche familiari spesso danneggiate dall'ansia prodotta dalla patologia e in generale migliora la qualità di vita dell'intera famiglia.

È di grande interesse il dato che emerge dallo studio di Breuer et al., e cioè che la partecipazione ai programmi multidisciplinari serve soprattutto a quei genitori particolarmente sfiduciati nel trattamento medico o con grosse difficoltà nella gestione delle problematiche connesse alla malattia, poiché sono spronati a modificare i comportamenti sfavorevoli, trasferire le nuove conoscenze e abilità pratiche nella vita di tutti i giorni e perché ritrovano fiducia nella terapia medica.

Associare programmi di incontri multidisciplinari a una terapia medica convenzionale può essere sicuramente molto utile nel trattamento a lungo termine di una patologia complessa come la dermatite atopica, poiché permette di migliorare la qualità di vita del bambino e dei suoi genitori e creare una maggiore interazione e collaborazione tra medici, pazienti e famiglie. In Italia per il momento solo poche strutture organizzano questo tipo di incontri (Bologna, Firenze, Genova, Milano, Padova, Palermo, Roma) e si tratta perlopiù di attività a livello sperimentale. Un lavoro interessante è stato prodotto dal gruppo di Bologna che ha proposto a genitori di bambini di età prescolare affetti da dermatite atopica la partecipazione a un programma educativo sulla falsariga di quello berlinese, dimostrando che tale approccio riduceva i livelli di ansia delle famiglie³.

Purtroppo, mancano i fondi e le possibilità pratiche (carenza di personale e spazi) per includere questo approccio integrato nella gestione routinaria della dermatite atopica. Gli studi di questo tipo, inoltre, sono ancora relativamente pochi e mancano indicazioni e protocolli per un'impostazione standard e ottimale dei programmi educativi. Nonostante tutte queste difficoltà, sarebbe importante poter prendere in considerazione questa ulteriore opzione terapeutica per i pazienti con le forme più gravi e refrattarie alla terapia.

Bibliografia

- ¹ Breuer K, Mattered U, Diepgen TL, et al. *Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme*. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:489-95.
- ² Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al. *Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial*. *BMJ* 2006;332:933.
- ³ Ricci G, Bendandi B, Aiazzi R, et al. *Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol* 2009;26:1-5.