

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica

Manuela Moncada

Editore

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

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Luciana Indinnimeo

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Iride Dello Iacono

Consiglieri

Salvatore Barberi, Iride Dello Iacono, Umberto Pelosi,
Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

04

agosto 2011 • anno XXV



EDITORIALE

1

ASMA

I test di provocazione bronchiale (seconda parte)

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari, Antonio Di Marco, Iolanda Chinellato, Massimo Pifferi, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice, Ahmad Kantar



2

ALLERGIE

Update SLIT 2010: aspetti immunologici e clinici

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Salvatore Barberi, Giovanna De Castro, Annamaria Bozzone, Annalisa di Coste, Sergio Arrigoni, Annamaria Bianchi, Lucia Caminiti, Guglielmo Scala, Salvatore Tripodi



9

Esposizione a fumo di sigarette nel bambino e rischio di allergia: cosa sappiamo?

Giuseppe Liotta, Annalisa Ferlisi, Velia Malizia, Giuliana Ferrante, Umberto Pelosi, Stefania La Grutta



22

VACCINI

Le infezioni da virus della varicella zoster e la loro prevenzione vaccinale. Parte I: le manifestazioni cliniche dell'infezione da virus della varicella zoster (VVZ)

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Gofi degli Atti, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Milena Lo Giudice, Caterina Rizzo



31



Autori stranieri o argomenti internazionali



Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



Autore/i di età inferiore a 40 anni



Revisione sistematica



Materiale iconografico



Critical Appraised Topic



Contributo originale



Caso clinico



Commissione SIAIP

Per la corrispondenza scientifica:

Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada
E-mail: redazioneriap@gmail.com

Responsabile pubblicità

e iniziative speciali:

Manuela Mori
Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacineditore.it

Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.

Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).

I prezzi di abbonamento per l'anno 2011 per i non soci sono i seguenti:

Italia: Euro 75; Estero: Euro 85;

Singolo fascicolo: Euro 30.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: abbonamenti@pacineditore.it

<http://www.pacinimedica.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 specifici ca 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

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

Vaccini, fiducia e credibilità

È stato recentemente pubblicato su *The Lancet* un articolo che fa il punto sui motivi che ciclicamente portano ad una caduta della fiducia del pubblico nei confronti delle vaccinazioni, con nefaste conseguenze. Il fenomeno ha lontane radici storiche visto che già a metà dell'800 esisteva un movimento contro l'obbligatorietà del vaccino contro il vaiolo. I gruppi che si oppongono alle vaccinazioni oggi hanno strumenti più potenti a disposizione, come Internet, e le dichiarazioni che essi diffondono raggiungono soprattutto le persone che cercano risposte a domande che riguardano la sicurezza dei vaccini, i calendari vaccinali, le strategie vaccinali, i nuovi vaccini ed altro. Dato che questa parte di pubblico non si oppone necessariamente alle vaccinazioni, ma è numericamente rilevante, le notizie ricevute possono provocare quella che gli americani chiamano esitazione. Il risultato è un abbassamento della copertura vaccinale e un accumulo di ritardi nel calendario previsto. L'osservazione acuta degli autori dell'articolo di *Lancet*, però, è che anche se continueremo a fornire al pubblico informazioni basate sulle evidenze sulla sicurezza dei vaccini e sul loro bilancio positivo tra rischi e benefici, queste informazioni da sole non saranno mai sufficienti ad arginare il dissenso riguardo i vaccini. E allora bisogna dotarsi di tecniche ben più complesse che tengano conto di una serie di fattori che nel tempo si sono consolidati nel pubblico. Ad esempio, la conoscenza di alcune malattie è scarsa perché molti sono troppo giovani per aver visto un caso di poliomielite o di difterite. Anche se la sicurezza dei vaccini rimane un argomento cruciale, altre informazioni vengono cercate dal pubblico, come le differenze tra i prodotti commerciali per la prevenzione delle stesse malattie, i calendari, i risultati delle nuove ricerche e le decisioni politiche riguardo le strategie. In altre parole il pubblico è diventato estremamente esigente in termini informativi, ma questa esigenza non ha trovato ancora soddisfazione dalle strategie informative delle agenzie per la salute. La popolarità di Internet per rispondere a queste domande fa sì che il pubblico stesso si trovi spesso a valutare dati scientificamente validi, ma anche vere e proprie bufale, opinioni personali o notizie false. Internet è così, lo stesso spazio può essere occupato da notizie ed opinioni estreme oppure da dati validati attraverso un rigoroso processo di revisione. Non possiamo mica pretendere che le famiglie imparino a fare una valutazione critica degli articoli scientifici su un determinato argomento. Possiamo però rivedere quali sono i determinanti della credibilità nella trasmissione delle notizie. La ricerca in questo campo viene soprattutto dalle scienze ambientali. Gli studi dimostrano che il pubblico si fida di chi dimostra di sapere e di essere esperto, di chi è aperto e onesto, di chi si preoccupa e si prende carico dei problemi. Non era difficile. Questo è esattamente il comportamento di ogni professionista della salute che si rispetti. La lezione è ancora una volta quella di sviluppare una strategia di comunicazione che tenga conto dei principi tradizionali, ma che apra un filo diretto con il pubblico per comprenderne le preoccupazioni ed utilizzare questo dato per adattare le strategie informative. Bisogna inoltre tenere presente che ogni realtà locale è specifica e che quindi queste informazioni possono variare secondo il luogo. Sta nascendo quindi un'altra convinzione che modifica radicalmente la visione delle strategie di sanità pubblica. Non è più sufficiente monitorare soltanto l'incidenza delle malattie infettive, la copertura vaccinale e l'incidenza degli eventi avversi associati alle vaccinazioni. È necessario monitorare continuamente anche le informazioni che il pubblico cerca e la credibilità che il pubblico percepisce nei vari protagonisti della vita sociale ed in particolare del personale sanitario. Alcuni gruppi di ricerca stanno lavorando su un simile sistema per girare le informazioni ricavate alle agenzie che si dovranno preoccupare di informare il pubblico. Se ci pensate non è una questione che riguarda solo le vaccinazioni. La credibilità di chi fornisce informazioni per la salute è cruciale perché le stesse raccomandazioni abbiano un impatto misurabile in termini di salute. L'altra questione che più volte abbiamo sollevato anche su queste pagine riguarda il ruolo attivo dei pazienti. La possibilità di guidare le decisioni cliniche ma anche quelle informative sulla base delle loro necessità è uno degli obiettivi principali del mondo sanitario del futuro. Prima o poi, oltre alle statistiche sulla frequenza di eventi di salute, avremo bollettini che analizzeranno anche le richieste informative del pubblico. Ci sarà utile.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com

I test di provocazione bronchiale (seconda parte)

A cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari¹, Antonio Di Marco², Iolanda Chinellato³, Massimo Pifferi⁴, Fabio Decimo⁵, Michele Miraglia del Giudice⁵ (coordinatore), Ahmad Kantar⁶



La misurazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata

Parole chiave: citochine pro-infiammatorie, diagnosi di asma bronchiale, infiammazione eosinofila, ossido nitrico, valutazione del controllo dell'asma

Abstract

Le informazioni fornite dalla misurazione dell'ossido nitrico (NO) nell'aria espirata sono da ritenere, per la immediata disponibilità dei risultati, complementari a quelle raccolte con la valutazione clinica e con la misura della funzione respiratoria e si sono dimostrate particolarmente utili nella pratica clinica per formulare la diagnosi di asma bronchiale. Inoltre, poiché la concentrazione di NO nell'aria espirata dei soggetti asmatici diminuisce significativamente con il trattamento antiinfiammatorio, il suo impiego clinico costituisce un mezzo semplice e non invasivo per valutare nel tempo l'aderenza alla terapia e la sua efficacia.

Introduzione

L'infiammazione delle vie aeree è considerata la più importante caratteristica dell'asma, sia in quanto causa primaria della malattia, sia come fattore in grado di condizionarne la severità del decorso. Infatti, è re-

sponsabile delle riacutizzazioni e di alterazioni della struttura delle vie aeree (rimodellamento) che sono alla base della persistenza dei sintomi nel tempo, della limitazione variabile del flusso aereo e della iperreattività bronchiale, caratteristiche della malattia.

¹ UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, policlinico universitario di Messina; ² Dirigente I Livello UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambin Gesù", IRCCS; ³ Dipartimento di Pediatria Università di Verona; ⁴ Sezione Interna di Pneumologia e Allergologia, U.O. Pediatria 1 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ⁵ Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli; ⁶ High Altitude Paediatric Asthma Centre, Misurina (BL)

Come indicato nelle raccomandazioni delle linee guida GINA (Global Initiative For Asthma), è quindi necessario individuare appropriati test non invasivi da applicare nella ricerca e nella pratica clinica, per la diagnosi, il monitoraggio e il trattamento della flogosi delle vie aeree.

I test vanno, tuttavia, considerati come misure complementari e non sostitutive delle misure tradizionali (funzione respiratoria, iperreattività bronchiale). Fino a pochi anni fa non è stato comunque possibile misurare in modo semplice l'infiammazione delle vie aeree nella pratica clinica. Infatti, l'infiammazione delle vie aeree veniva valutata raccogliendo campioni biologici (cellule endoluminali delle vie aeree e componenti molecolari) mediante lavaggio bronco-alveolare o campioni bioptici prelevati dalla biforcazione dei bronchi prossimali in corso di fibrobroncosopia. Tali metodi sono invasivi, mal tollerati dal paziente e non privi di rischi nei soggetti ostruiti. Pertanto non sono considerati adeguati per un monitoraggio ripetuto, soprattutto in età pediatrica. Inoltre, l'adeguatezza delle biopsie bronchiali e del lavaggio bronchiale sono ancora discusse poiché con le prime vengono esaminate piccole porzioni di tessuto delle grosse vie aeree che possono non essere rappresentative delle alterazioni evidenziabili in quelle più piccole ed anche con il secondo sono possibili risultati di difficile interpretazione a causa della variabile quantità di liquido che è possibile recuperare. Alcuni di questi problemi sono stati superati grazie all'esame dell'espettorato, prodotto spontaneamente o indotto dopo nebulizzazione con soluzione salina ipertonica trattandosi di un esame relativamente poco invasivo, che consente di campionare direttamente le porzioni cellulare e fluida delle secrezioni delle basse vie aeree con risultati riproducibili e ben correlati con lo stato di attività della malattia. Tuttavia, in età pediatrica solo il 60% dei bambini è in grado di eseguire questa procedura, che richiede un'adeguata collaborazione e può causare discomfort o broncoostruzione.

La misura dell'ossido nitrico (NO) si è, invece, dimostrata in grado di rispondere efficacemente alle necessità appena discusse rivelandosi particolarmente utile nella pratica clinica per la immediata disponibilità dei risultati che possono, quindi, essere utilizzati nel momento stesso in cui si valuta il paziente. Le informazioni così ottenute sono infatti complementari a quelle raccolte con la valutazione clinica e con la misura della funzione respiratoria.

Sintesi dell'ossido nitrico

L'NO è un radicale libero che viene sintetizzato dall'atomo di azoto terminale guanidinico dell'aminoacido semi-essenziale L-arginina, mediante l'attività dell'enzima NO-sintetasi (NOS).

L'enzima NOS esiste in tre distinte isoforme: rispettivamente la forma endoteliale (eNOS) e neuronale (nNOS), che insieme sono denominate forme costitutive (cNOS) e la forma inducibile (iNOS). Studi di immunoistochimica hanno dimostrato la presenza di iNOS nelle cellule epiteliali di biopsie bronchiali di soggetti asmatici, ma questo enzima non è stato riscontrato nei soggetti sani, nei quali sono state individuate solo le cNOS.

Le cNOS sono enzimi dipendenti dal sistema calcio-calmodulina, presenti a livello dell'endotelio, delle cellule nervose e dell'epitelio bronchiale, che vengono attivati in seguito all'interazione di vari agonisti, come l'acetilcolina, l'istamina e la bradichinina, con i recettori presenti sulla superficie cellulare. Questi enzimi sono in grado di produrre piccole quantità di NO, nell'ordine di picomoli, nel giro di pochi secondi o minuti.

Le iNOS non dipendono dal sistema calcio-calmodulina e sono presenti nelle cellule solo dopo attivazione da parte di endotossine e di citochine pro-infiammatorie, quali l'interleuchina 1β (IL- 1β), l'interferon γ (IFN- γ) e il tumor necrosis factor α (TNF- α). Nei soggetti asmatici è stato, infatti, dimostrato che l'incremento nei livelli di NO nell'aria espirata è il risultato di un'aumentata espressione di iNOS nel tratto respiratorio indotta dall'azione di tali citochine e, in particolare, l'NO può essere espresso dalle cellule dell'epitelio bronchiale, dai macrofagi alveolari e dagli eosinofili.

Inoltre, mentre la cNOS si trova nelle cellule in uno stato preformato e può essere rapidamente attivata come inibita, la iNOS deve essere prodotta de novo impiegando anche ore per la sua sintesi, che successivamente continua per giorni. Si spiega così la lenta produzione di NO che può protrarsi a lungo.

Infine la sintesi dell'iNOS è inibita dai corticosteroidi che non interferiscono invece con le cNOS.

Ruolo dell'ossido nitrico nell'asma bronchiale

La concentrazione dell'NO è significativamente più elevata nei soggetti asmatici, nei quali si ha un processo infiammatorio cronico a livello delle vie aeree.

Dopo la somministrazione di corticosteroidi o di altri inibitori, i livelli di NO si abbassano, ma solo nei pazienti asmatici, dato che questi farmaci bloccano esclusivamente la iNOS.

Anche se gli effetti dell'NO nelle vie aeree non sono ancora del tutto chiari, è ormai noto il suo ruolo importante in molti aspetti dell'infiammazione bronchiale presente nell'asma.

Sembra, infatti, che l'NO sia in grado di provocare nelle vie aeree dei soggetti asmatici un incremento del flusso sanguigno bronchiale e che elevati livelli locali della molecola possano indurre un effetto citotossico sulle cellule epiteliali, che potrebbe contribuire allo sfaldamento delle cellule che si riscontra nei soggetti asmatici.

Inoltre, anche se sono necessarie al riguardo ulteriori conferme, l'NO potrebbe avere un ruolo importante nel fenomeno dell'essudazione. Pertanto, un suo aumento nelle vie aeree dei pazienti asmatici potrebbe provocare vasodilatazione con conseguente iperemia e quindi essudazione.

L'NO esercita anche un effetto sul controllo nervoso della broncodilatazione, agendo come neurotrasmettitore del sistema inibitore non-adrenergico non-colinergico e provocando il rilasciamento della muscolatura bronchiale. Quindi, nel soggetto asmatico potrebbe esserci una disfunzione di questo effetto modulatore della broncodilatazione a favore della broncocostrizione.

Altro effetto importante sarebbe, infine, quello dell'eventuale influenza dell'NO sull'equilibrio tra le cellule Th1 e Th2. Infatti i linfociti Th2 sono stati trovati notevolmente aumentati nelle vie aeree dei soggetti asmatici come pure le citochine da essi prodotte (IL-4, IL-5, IL-10) e l'iNOS potrebbe essere indotta anche dai mediatori rilasciati dalle cellule Th2. L'elevata quantità di NO prodotta, a sua volta, potrebbe amplificare e perpetuare la risposta Th2 agli allergeni.

Raccomandazioni per la misurazione dell'NO nell'aria espirata

Nel 1997 l'European Respiratory Society (ERS), nel 1999 l'American Thoracic Society (ATS), e nel 2001 e nel 2005 ERS e ATS insieme hanno pubblicato le raccomandazioni da seguire per la misurazione standardizzata dell'NO nell'aria espirata.

Per la misurazione vengono essenzialmente utilizzati il metodo on-line (o del respiro singolo) e il metodo off-line (con raccolta dell'aria espirata in contenitori adeguati e misurazione differita). Entrambe le metodi-

che sono accettabili, anche se forniscono risultati non direttamente comparabili.

Gli strumenti utilizzati per la misurazione si basano sul fenomeno della *chemiluminescenza*, ovvero l'NO presente nell'aria espirata viene fatto reagire con l'ozono, il che produce una quantità precisa di *energized NO₂* che tornando al suo stato energetico basale emette una quantità di luce proporzionale alla concentrazione di NO che viene espressa in *parti per bilione* (ppb). Le concentrazioni di NO nell'aria espirata, misurate alla bocca mediante una manovra corretta, che eviti, cioè, contaminazioni da parte di quello presente a livello nasale, sono sovrapponibili a quelle misurate in endoscopia a livello bronchiale, il che conferma l'origine del gas a livello delle vie aeree inferiori.

Infine, non deve essere trascurato il fatto che le concentrazioni di NO misurate nell'aria espirata considerate rappresentative della situazione bronchiale sono flusso-dipendenti, poiché i flussi espiratori bassi sono compatibili con la diffusione del gas attraverso i tessuti, che è gradiente e tempo-dipendente, ma non quelli più alti che esprimono anche una componente alveolare importante. Per tale motivo ERS e ATS raccomandano di eseguire almeno 3 misurazioni riproducibili (variabilità di circa il 5%) ad un flusso espiratorio costante di 50 ml/sec.

Metodo on-line: respiro singolo

Partendo dalla capacità polmonare totale, il bambino deve eseguire un'espiazione completa, a flusso costante, attraverso un restrittore connesso con l'analizzatore a chemiluminescenza. Viene raccomandato, come indicato dall'ERS e dall'ATS, un flusso costante di 50 ml/sec che può essere misurato con uno pneumotacografo e visualizzato in tempo reale sul display del computer durante la manovra. A tal riguardo si ricorda che può essere utilizzato un incentivo (solitamente un videogioco) per modulare l'espiazione del bambino durante il test.

Il restrittore ha lo scopo di creare una pressione espiratoria di 5-20 cm H₂O per garantire l'elevazione del palato molle ed impedire la contaminazione dell'aria espirata dai polmoni con l'NO presente nelle cavità nasali. Il valore di NO va registrato quando viene raggiunto, durante l'espiazione, un plateau di almeno 2-3 secondi. La riproducibilità del metodo del single breath è buona, sebbene talora sia ostacolata dalla scarsa collaborazione dei bambini più piccoli.

Metodo off-line: raccolta dell'aria espirata e misura differita

Partendo dalla capacità polmonare totale si fa espirare il bambino ad un flusso costante di 50 ml/sec in una sacca di raccolta. Il vantaggio di questa tecnica è che il campionamento dell'aria può essere fatto in assenza dell'analizzatore (a domicilio o in ambulatorio, per esempio) rimandando l'analisi dei campioni a un secondo momento, poiché si mantengono stabili per almeno 24 ore. Il principale svantaggio è rappresentato dal fatto che tale metodica non permette di monitorare in real-time l'espirazione e quindi non consente di rilevare una eventuale manovra errata, per cui è da considerare di seconda scelta.

Altri metodi

Nei bambini non collaboranti si può utilizzare la tecnica del *tidal breathing*, ovvero si fa respirare il bambino a volume corrente attraverso un circuito provvisto di un restrittore (contro una pressione di almeno 4-5 cm H₂O). L'NO può, quindi, essere valutato online o dopo aver raccolto il campione di aria espirata in piccole sacche di materiale inerte.

Suggerimenti per ottenere misure attendibili

È consigliabile prima della manovra:

1. evitare di *trattenere il respiro*, dal momento che tale manovra provoca un accumulo di NO nella cavità nasale e nelle vie aeree inferiori alterando i valori misurati di NO;
2. evitare l'inalazione di *aria povera di NO* durante i test, sebbene non sia stata dimostrata alcuna relazione tra i livelli di NO nell'ambiente e nell'aria espirata, forse perché l'NO si lega rapidamente all'emoglobina e viene quindi assorbito subito dai polmoni quando viene inalato.

Valori normali ed interpretazione dei risultati

Utilizzando correttamente la metodica illustrata la maggior parte dei soggetti sani ha valori di NO inferiori a 20 ppb (Fig. 1), mentre i soggetti asmatici presentano valori da 2 a 5 volte più elevati.

La misurazione dell'NO può essere, pertanto, molto utile per formulare la diagnosi differenziale di asma bronchiale, dal momento che, per esempio, l'NO

nell'aria espirata non è aumentato nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, risulta ridotto nella fibrosi cistica e nella discinesia ciliare primaria.

Inoltre, poiché la concentrazione di NO nell'aria espirata dei soggetti asmatici diminuisce significativamente con il trattamento antiinfiammatorio (steroidi ed antileucotrieni), il suo impiego clinico costituisce un mezzo semplice e non invasivo per valutare nel tempo l'aderenza alla terapia e la sua efficacia. Offrendo, quindi, la possibilità di personalizzare il dosaggio degli steroidi inalatori nel trattamento dell'asma, la misurazione dell'NO consente di modulare la terapia a seconda della severità dell'infiammazione con effetti positivi per il paziente, comprendenti una significativa riduzione delle esacerbazioni. Infine, il monitoraggio dell'NO nell'aria espirata può essere efficacemente impiegato insieme alla periodica misurazione della funzione respiratoria nella valutazione del controllo dell'asma (Fig. 2), che, sebbene sia stata enfatizzata dalle più recenti linee guida GINA, può essere resa difficile nella pratica clinica dalla scarsa percezione dei sintomi propria del soggetto asmatico.

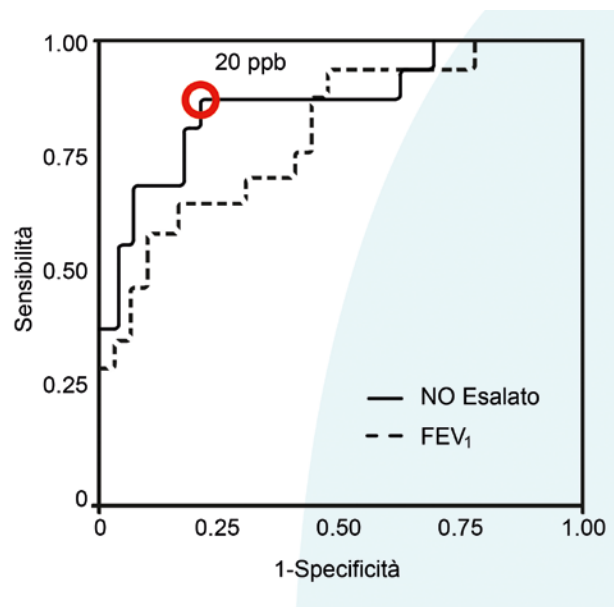


Fig. 1. Accuratezza della misurazione dell'NO nell'aria espirata (linea continua) nella diagnosi di asma (sensibilità 88% ad un valore di 20 ppb) rispetto alla valutazione della funzione respiratoria (linea tratteggiata) (da Smith et al., 2004, mod.).

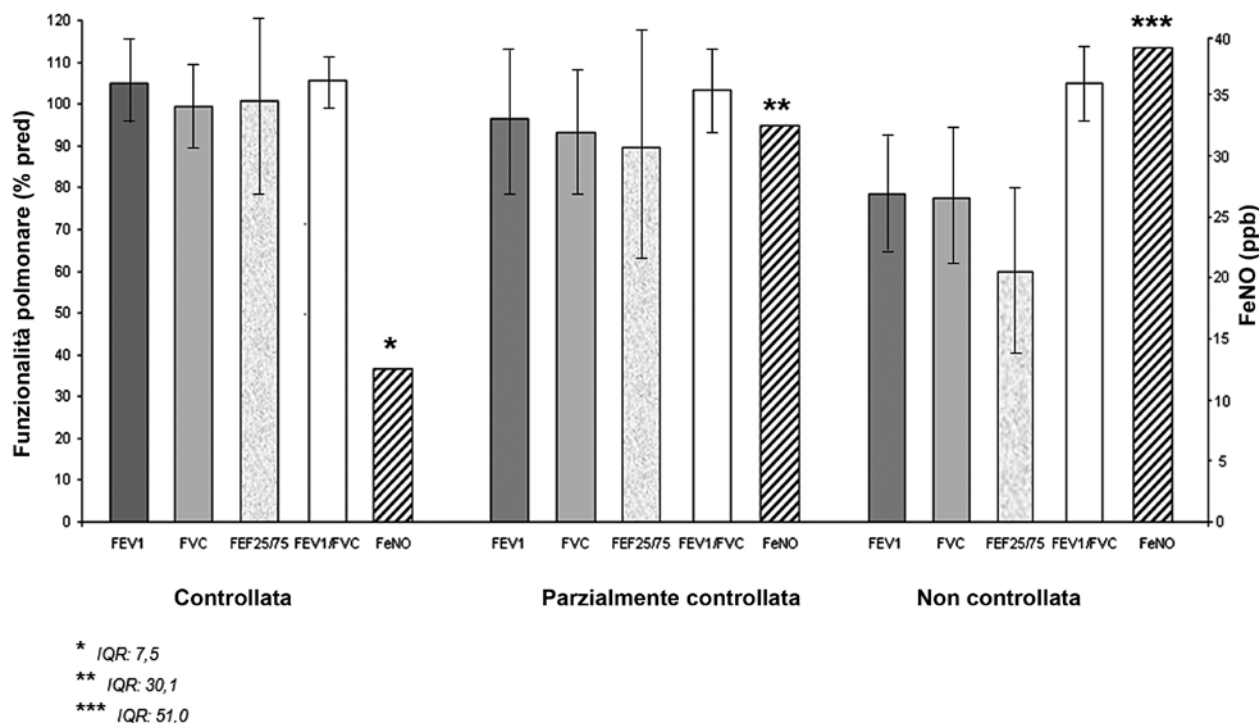


Fig. 2. Parametri ventilatori (espressi come Media e Dev. Standard) e valori relativi all'NO nell'aria espirata (espressi come Mediana e IQR) nella valutazione longitudinale di bambini con asma controllata, parzialmente controllata e non controllata (da Pifferi et al., 2011, mod.).

Bibliografia di riferimento

American Thoracic Society; European Respiratory Society. *ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide*, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.

Archer S. *Measurement of nitric oxide in biological models*. *FASEB J.* 1993;7:349-60.

Baraldi E, de Jongste JC; European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) Task Force. *Measurement of exhaled nitric oxide in children*, 2001. *Eur Respir J* 2002;20:223-37.

Di Rosa M. *Glucocorticosteroid inhibit the expression at an inducible, but not the constitutive nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:10045.

Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. Updated 2007. <http://www.ginasthma.org>

Hargreave FE, Pizzichini MMM, Pizzichini E. *Assessment of airway inflammation*. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds. *Asthma*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven 1997, pp. 1433-1450.

Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. *Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations*. *The European Respiratory Society Task Force*. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93.

Moncada S, Higgs A. *The L-arginine-nitric oxide pathway*. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.

Pifferi M, Bush A, Pioggia G, et al. *Monitoring asthma control in children with allergies by soft computing of lung function and exhaled nitric oxide*. *Chest* 2011;139:319-27.

Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104-17.

Rutgers SR, Meijer RJ, Kerstjens HA, et al. *Nitric oxide measured with single-breath and tidal-breathing methods in asthma and COPD*. *Eur Respir J* 1998;12:816-9.

Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. *Diagnosing asthma – Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473-8.

Espettorato indotto

Parole chiave: macrofagi, eosinofili, neutrofili, infiammazione

Abstract

L'espettorato indotto è una metodica utilizzata per campionare adeguatamente le secrezioni delle basse vie aeree nello studio delle cellule infiammatorie nelle malattie respiratorie.

Tale metodica è ormai consolidata, sicura e non invasiva, utilizzata sia negli adulti che nei bambini per monitorare la flogosi delle vie aeree nell'asma bronchiale.

Questo esame presenta numerose altre applicazioni cliniche, in particolare nelle malattie infiammatorie delle vie aeree e nelle patologie da esposizione ad inquinanti ambientali.

Nel supernatante delle secrezioni così ottenute è inoltre possibile valutare il pattern di chemochine e citochine. Per tale motivo questo esame costituisce un ottimo strumento per valutare la flogosi delle vie aeree, non solo per la ricerca ma anche per la pratica clinica.

Introduzione

In condizioni patologiche, quali l'asma, il numero di cellule infiammatorie nelle vie aeree risulta aumentato. Questa infiammazione può essere misurata e monitorata valutando il profilo cellulare e i mediatori della flogosi nei campioni di espettorato. Tuttavia non tutti i soggetti, specialmente i bambini, sono in grado di produrre spontaneamente campioni di espettorato; perciò è stata sviluppata la metodica dell'espettorato indotto che permette la raccolta di secrezioni dalle vie aeree inferiori. Si tratta di una metodica sicura, non invasiva e ripetibile che pertanto può essere utilizzata anche nei bambini. Questa procedura richiede lunghi tempi di esecuzione; nonostante ciò le informazioni ottenute sono molto importanti. Oltre alla conta cellulare, infatti, il supernatante può essere utilizzato per quantificare i mediatori dell'infiammazione. Tale metodologia è stata utilizzata inizialmente per valutare la flogosi nell'asma; successivamente è stata applicata ad altre condizioni morbose quali COPD e fibrosi cistica. Pertanto la ricerca delle cellule infiammatorie nello sputo indotto è stata ampiamente utilizzata sia per scopi clinici che di ricerca.

Metodica

Induzione

La tecnica prevede l'inalazione di soluzione salina ipertonica (3-5%) per un periodo di tempo variabile fino ad un massimo di 20 minuti. L'utilizzo di un nebulizzatore ad alto rendimento e la provocazione della "tosse efficace" permettono di ottenere una quantità maggiore di campione. La pulizia del naso e della bocca prima della procedura riduce la contaminazione del campione. Dal momento che l'inalazione di soluzione salina ipertonica potrebbe provocare bronco-ostruzione,

è necessario monitorare il FEV₁ all'inizio e nel corso della procedura; inoltre, in via precauzionale, prima di iniziare vengono somministrati al paziente Beta-2 agonisti. Nei casi di asma severo è necessario iniziare l'induzione all'espettorazione con soluzione salina normale e, se ben tollerata, aumentare gradualmente la concentrazione. Bisogna tener presente che l'induzione dello sputo causa accessi di tosse forte con conseguente dispersione di microbi nell'ambiente; pertanto devono essere adottate misure specifiche di controllo delle infezioni (utilizzo di maschera, ventilazione a pressione negativa nella stanza). Il personale che esegue il test deve essere adeguatamente preparato sulla procedura e sulle misure di controllo delle infezioni. Altri effetti indesiderati meno frequenti sono vomito ed ansia.

Analisi

Il campione di sputo viene processato entro 2 ore dalla raccolta. Vengono selezionati i frustoli (per ridurre la contaminazione da parte delle cellule squamose) e le cellule vengono separate utilizzando un mucolitico, generalmente si utilizza ditiotreitolo (DTT). Si aggiunge poi una stessa quantità di tampone fosfato salino (PBS) per neutralizzare il DTT. Il pellet cellulare viene risospeso in PBS e si preparano i citocentrifugati. I vetrini asciugati all'aria vengono colorati con ematossilina-eosina (un metodo semplice e veloce è la colorazione Diff Quik). La conta differenziale si ottiene contando 400 cellule non-squamose (macrofagi, eosinofili, neutrofili, linfociti e cellule epiteliali) ed è espressa come percentuale di cellule (Fig. 1).

Interpretazione dei risultati

La qualità del campione di espettorato è determinata dal numero di cellule squamose: un vetrino con con-

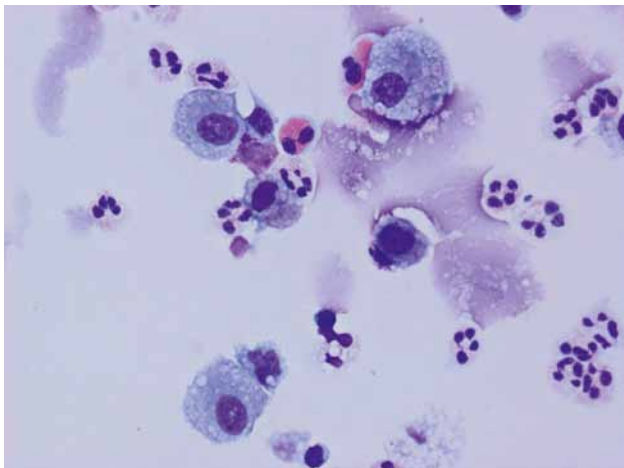


Fig. 1. Citocentrifugato di espettorato indotto ottenuto da un bambino asmatico; si osserva una intensa infiammazione eosinofila.

taminazione da parte di cellule squamose $S > 50\%$ è considerato di scarsa qualità. Le cellule predominanti nei bambini sani sono i macrofagi; una conta differenziale di eosinofili $S > 2,5\%$ è considerata anomala. Comunque il risultato dipende anche dalla terapia farmacologica che il paziente sta assumendo. Infatti la terapia corticosteroidica riduce la conta degli eosinofili nell'espettorato: di conseguenza un'elevata percentuale di eosinofili durante il trattamento con corticosteroidi potrebbe significare scarsa aderenza alla terapia, errata assunzione del farmaco oppure dose inadeguata. Una conta di eosinofili normale durante la terapia potrebbe risultare da un equilibrio tra clearance ed afflusso di eosinofili e non necessariamente da completa risoluzione dell'infiammazione. La conta differenziale dei neutrofili nell'espettorato è molto variabile e dipende da molteplici fattori. È noto che la terapia corticosteroidica aumenta la conta neutrofila riducendone la clearance da parte dei macrofagi; infezioni del tratto respiratorio sia virali che batteriche, inoltre, possono determinare un aumento della percentuale di neutrofili: risulta quindi difficile differenziare le due condizioni. Non è stato identificato alcun cut-off per diagnosticare un'infezione ma un valore $S > 60\%$ è da considerare anormale.

Applicazioni cliniche

Asma

L'asma è la principale condizione per la quale l'utilizzo dell'espettorato indotto è stato studiato estesamente. La citologia dell'espettorato è stata indagata per

comprendere vari aspetti della malattia quali diagnosi, stratificazione e monitoraggio dell'infiammazione e risposta alla terapia.

Valutazione dell'asma

La conta differenziale dell'espettorato indotto è utile per identificare il fenotipo infiammatorio dell'asma: eosinofilo, neutrofilo o eosinofilo-neutrofilo, e quindi per comprenderne i meccanismi sottostanti.

Risposta alla terapia

È noto che l'asma eosinofila risponde ai corticosteroidi.

Prevenzione e predizione delle esacerbazioni

Regimi di trattamento basati sulle conte differenziali degli eosinofili si sono dimostrati maggiormente efficaci nel prevenire le esacerbazioni rispetto alla valutazione dei soli sintomi. Le conte degli eosinofili si sono rivelate utili anche nel predire le esacerbazioni.

Prognosi

Nei bambini l'asma eosinofilo persistente è noto essere associato a peggioramento dell'asma nel tempo, suggerendo un effetto negativo sulla prognosi. Inoltre in questi casi occorre escludere malattie caratterizzate da ipereosinofilia polmonare.

Conclusioni

L'induzione dell'espettorato è una metodica sicura e ripetibile che può essere applicata ai bambini. Sebbene sia laboriosa, i risultati forniscono informazioni valide per la gestione clinica dell'asma. L'uso di un metodo semplificato potrebbe rendere la procedura adatta ad un utilizzo nella maggioranza dei centri. Sono necessari ulteriori studi per comprendere come individualizzare il trattamento combinando dati clinici, spirometrici ed indicatori non invasivi quali la conta cellulare dell'espettorato.

Bibliografia di riferimento

- Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. *Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids.* Thorax 2002;57:875-9
- Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. *Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations.* Eur Respir J 2006;27:483-94.
- Pavord ID, Pizzichini MMM, Pizzichini E, et al. *The use of induced sputum to investigate airway inflammation.* Thorax 1997;52:498-501.

Update SLIT 2010: aspetti immunologici e clinici

A cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Salvatore Barberi¹, Giovanna De Castro², Annamaria Bozzone¹,
Annalisa di Coste², Sergio Arrigoni³, Annamaria Bianchi⁴, Lucia Caminiti⁵,
Guglielmo Scala⁶, Salvatore Tripodi⁷ (coordinatore)



Parole chiave: SLIT, ITS, immunological parameters

Abstract

L'immunoterapia specifica (ITS) è riconosciuta come molto efficace nel trattamento di pazienti con rinite e/o asma allergica severa ed è raccomandata dalla World Health Organization (WHO) nella gestione della malattia allergica. Lo scopo di questo lavoro è quello di esaminare le pubblicazioni del 2010-2011 sull'immunoterapia sublinguale in età pediatrica, in pazienti con rinocongiuntivite e/o asma allergica.

Sono stati presi in considerazione lavori in cui erano arruolati soggetti di età compresa tra 0 e 18 anni, con IgE specifiche e prick test positivi per l'allergene responsabile dei sintomi. I principali outcome primari e secondari dei vari studi erano la valutazione della qualità della vita, la sicurezza e l'efficacia della terapia sia a livello clinico (valutazione di score dei sintomi e dei farmaci utilizzati), sia a livello immunologico (valutazione dei cambiamenti di IgE e IgG4 specifiche, cellule T-regolatorie, pattern citochinico) nonché l'efficacia e la sicurezza delle titolazioni ultra-rapide rispetto a quelle classiche.

L'immunoterapia specifica (ITS) è riconosciuta come molto efficace nel trattamento di pazienti con rinite e/o asma allergica severa ed è raccomandata dalla World Health Organization (WHO) nella gestione della malattia allergica¹. Consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti dell'allergene, responsabile delle manifestazioni cliniche, al fine di ottenere la tolleranza immunologica del soggetto trat-

tato, o comunque, di iposensibilizzarlo nei confronti dell'allergene implicato.

Sin dai primi tentativi sperimentali agli inizi del '900², l'immunoterapia è stata somministrata per via sottocutanea, ma la comparsa di numerosi effetti collaterali, in taluni casi anche gravi, hanno indotto gli sperimentatori a cercare una via alternativa di somministrazione. Tra tutte, la via sublinguale (SLIT) è quel-

¹ UOC di Pediatria, Ospedale "Sant'Andrea", Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sapienza Università di Roma; ² Clinica Pediatrica, Sapienza Università di Roma; ³ UOC di Pediatria, Ospedale "M. Melloni", Milano; ⁴ UOC di Pediatria, Ospedale "Mazzoni", Ascoli Piceno; ⁵ UO Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Messina; ⁶ UOSD Allergologia, Loreto Crispi, Napoli; ⁷ Servizio Dipartimentale Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", Roma

la che ha avuto una maggiore diffusione, dapprima negli adulti³, e poi, a partire dal 2001, anche nei pazienti pediatrici⁴. In particolare, l'efficacia clinica e l'ottimo profilo di sicurezza della SLIT sono gli elementi principali che ne fanno la terapia ideale per il trattamento delle allergie respiratorie nei bambini⁵. Inoltre, il bambino presenta le caratteristiche ottimali per valutare gli effetti dell'introduzione dell'ITS nella prima fase della malattia, ossia modificare la storia naturale della patologia e prevenire lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni.

La SLIT (e l'ITS in generale) agisce sul sistema immunitario in fasi molto precoci della risposta all'allergene e ristabilisce in parte quell'equilibrio tra linfociti Th1 e Th2 che nel paziente allergico è sbilanciato verso il fenotipo Th2. Tra i principali effetti di tale correzione, vi è la riduzione delle IgE specifiche per l'allergene, l'induzione di anticorpi IgG allergene-specifici che bloccano l'attivazione allergene-indotta delle cellule immunocompetenti e la riduzione della sintesi di citochine Th2 che favoriscono lo sviluppo della reazione allergica⁶. Di conseguenza, l'effetto della somministrazione dell'ITS sui sintomi non è immediato, ma richiede tempi medio-lunghi.

L'efficacia e la sicurezza della SLIT nel ridurre i sintomi e il consumo di farmaci è a tutt'oggi ampiamente provata da oltre 40 studi in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo. Tali studi sono stati condotti con tutti gli allergeni di rilevanza clinica quali acari della polvere, graminacee, parietaria, betulla, olivo, ambrosia e ultimamente perfino lattice.

Lo scopo di questo lavoro è quello di esaminare le pubblicazioni del 2010 sull'immunoterapia sublinguale. Nel 2010 e nei primi mesi del 2011 sono stati pubblicati 10 studi e 2 metanalisi sulla SLIT in età pediatrica.

Eifan 2010⁷

Eifan et al., allergologi pediatri dell'Università di Istanbul, hanno condotto uno studio in aperto, randomizzato, in cui vengono messe a confronto efficacia clinica, severità degli effetti indesiderati e meccanismi immunologici indotti dalla farmacoterapia pura o associata a 12 mesi di SLIT o SCIT. Sono stati reclutati bambini di età compresa tra 5 e 10 anni, affetti da rinite persistente e asma lieve-moderato e monosensibili agli acari della polvere (Dp e Df). I criteri di inclusione comprendevano la positività al prick test per acari della polvere, un titolo di IgE specifiche supe-

riore a 0,35 kU/l e la mancata riduzione dei sintomi nonostante l'uso di steroidi inalatori/intranasali da almeno 2 anni. Venivano esclusi i polisensibilizzati, i pazienti con asma non controllata, con dermatite atopica o che già avevano eseguito ITS in precedenza. Dopo un periodo di *run-in* di 8 settimane, sono stati randomizzati mediante computer 48 pazienti in tre gruppi di 16 bambini ciascuno: il primo gruppo avrebbe eseguito SLIT + farmacoterapia, il secondo SCIT + farmacoterapia e il terzo solo farmacoterapia (controllo positivo). Outcome primari erano lo score dei sintomi di asma (TASS), lo score dei sintomi di rinite (TRSS), lo score globale (TSS), lo score dei farmaci (TMS) e uno score analogico visivo (VAS). Al momento del reclutamento e dopo un anno di terapia venivano effettuati a tutti i pazienti una prova di funzionalità respiratoria, un test di iperreattività bronchiale con metacolina (mtcBHR), un test di provocazione nasale allergene-specifico (ASNPT) e i prick test. Sono stati valutati in tali occasioni anche parametri immunologici quali IgE specifiche per acari e totali e le citochine IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ , IL-10 e TGF- β , secrete da cellule mononucleate del sangue periferico poste in coltura con estratti ricombinanti di Der p1 e Bet v1 (controllo negativo). A ciascun paziente è stato affidato un diario clinico su cui poteva segnare giornalmente i propri sintomi nasali e bronchiali con una scala di valutazione che andava da 0 (sintomo assente) a 3 (sintomo severo). A tutti i pazienti è stato infine consentito l'utilizzo di antistaminici, steroidi inalatori/intranasali e β -2 agonisti, attribuendo un punteggio specifico per ogni assunzione.

Risultati

Hanno completato lo studio 14 pazienti sottoposti a SCIT + farmacoterapia (2 drop out), 15 sottoposti a SLIT + farmacoterapia (1 drop out) e 14 trattati con la sola farmacoterapia (2 drop out). A distanza di un anno si è dimostrato che la SLIT e la SCIT somministrate a bambini con asma e/o rinite riducono significativamente i sintomi giornalieri bronchiali (TASS), nasali (TRSS), lo score totale dei sintomi (TSS), lo score dei farmaci (TMS), lo score analogico visivo (VAS) e la reattività cutanea all'acaro rispetto al gruppo di pazienti trattati con la sola farmacoterapia. Tra SLIT e SCIT non vi è stata pertanto alcuna differenza significativa per quanto concerne l'efficacia clinica. Due casi di reazioni sistemiche sono stati osservati tra i trattati con SCIT, mentre nessun evento avverso in quelli sottoposti a SLIT. Inoltre si sono osservati un aumento

della titolazione della dose di provocazione nasale nei soggetti trattati con SCIT e SLIT rispetto al gruppo trattato con farmacoterapia esclusiva, mentre nessuna differenza era evidente tra i tre gruppi nei test di funzionalità respiratoria e di iperreattività bronchiale con metacolina. Per quanto riguarda le modificazioni immunologiche, i gruppi trattati con ITS hanno mostrato un calo dei livelli sierici di IgE specifiche per acari e nessuna differenza nei livelli di IgE totali rispetto al gruppo controllo. Dopo un anno di trattamento i livelli di IL-10 indotti da Der p1 e di TGF- β indotto da Bet v1 (controllo negativo) aumentano significativamente nei trattati con SLIT rispetto al gruppo trattato con SCIT e con sola farmacoterapia. Non si è osservato alcun cambiamento nei livelli delle altre citochine Th1- e Th2-dipendenti nei tre gruppi.

Gli autori concludono che l'ITS offre una migliore efficacia clinica e immunologica rispetto alla sola farmacoterapia nei bambini con allergia agli acari della polvere. Tuttavia alla luce degli effetti collaterali si ritiene più ragionevole la scelta della SLIT.

Nieminem 2010⁸

Nieminem e altri pediatri allergologi finlandesi hanno condotto uno studio dose-risposta randomizzato, con placebo, allo scopo di indagare gli effetti indotti dalla SLIT sull'espressione di IL-17, IL-23, IL-27 e FOXP3 mRNA da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) in bambini con rinite allergica. Si è poi indagata l'associazione con eventuali modificazioni dei parametri clinici. Sono stati selezionati 30 bambini (14 maschi e 16 femmine; range di età: 5-15 anni) con una storia di rinite da allergia ai pollini degli alberi, con IgE specifiche e prick test positivi per un mix di pollini di alberi o per betulla (*Betulla verrucosa*), nocciolo (*Corylus avellana*) e ontano (*Alnus glutinosa*). A 10 bambini (gruppo 1) è stata somministrata SLIT (ALK Abellò®) con mix betulla-nocciolo-ontano con una dose cumulativa settimanale di 24,00 SQ-U (Standard Quality Units-tablets), corrispondente a 3,6 μ g di allergene maggiore Bet v1, a 10 (gruppo 2) una dose cumulativa settimanale di 200.000 SQ-U, corrispondente a 30 μ g di allergene maggiore Bet v1 e a 10 (gruppo 3) placebo (50% di glicerolo e 50% di tampone salino). Ad ogni paziente è stato affidato un diario clinico su cui venivano registrati lo score dei sintomi allergici nasali (rinorrea, starnutazione e ostruzione), oculari (lacrimazione, gonfiore, iperemia e prurito) e

bronchiali (dispnea, tosse, respiro sibilante e senso di costrizione toracica), con un punteggio ciascuno da 0 (sintomo assente) a 3 (sintomo severo). Lo score dei farmaci giornaliero è stato calcolato attribuendo un punteggio a seconda del medicamento utilizzato; dalla somma di questi score veniva poi calcolato uno score combinato sintomi-farmaci (SMS). All'inizio e dopo 1 e 2 anni di SLIT è stata calcolata l'espressione delle citochine e del FOXP3 mRNA da parte delle PBMC stimulate o meno con l'allergene o con una proteina purificata derivata dal *M. tuberculosis* (controllo negativo), tramite PCR-Real Time (TaqMan®).

Risultati

Prima dell'inizio della SLIT non si evidenziavano differenze nell'espressione di FOXP3 mRNA, IL-17, IL-23 o IL-27, da parte delle cellule stimulate e non, nei tre gruppi. Dopo 1 anno di immunoterapia non ci sono stati cambiamenti dell'espressione di FOXP3 mRNA nei bambini trattati con dosi differenti. Dopo 2 anni di SLIT invece l'espressione di FOXP3 mRNA allergene-indotta è aumentata significativamente nelle PBMC del gruppo 2 (dose di 200.000 SQ-U/settimana) rispetto all'inizio del trattamento ($p = 0,016$) e al gruppo placebo ($p = 0,028$), senza alcun cambiamento nelle cellule stimulate con la proteina purificata e non stimulate affatto. I cambiamenti nell'espressione allergene-indotta del FOXP3 mRNA correlano positivamente con l'espressione di IL-10 e TGF- β mRNA durante la SLIT in tutti i soggetti. Dopo 1 e 2 anni di terapia vi è stato un progressivo decremento nell'espressione di IL-23 nelle cellule dei pazienti del gruppo 2 stimulate con l'allergene. Non si evidenziano correlazioni significative per quanto riguarda l'espressione di IL-17, IL-23 e IL-27, nelle PBMC stimulate e non, nell'intero campione durante la SLIT. Dopo 2 anni di immunoterapia l'espressione di IL-17 allergene-indotta aumenta significativamente nei soggetti rinitici con SMS elevato, ma non in pazienti che svilupperanno sintomi di asma, i quali sembrano possedere un'associazione transitoria con la risposta FOXP3 mRNA allergene-indotta. A distanza di 2 anni dall'inizio del trattamento esiste dunque una correlazione positiva tra IL-17 allergene-indotta e SMS in tutti i soggetti ($r = 0,38$, $p = 0,039$), specialmente quelli del gruppo 2 ($r = 0,74$, $p = 0,027$). In conclusione dopo la SLIT si evidenzia un'associazione tra IL-17 ed un alto score dei sintomi assieme ad un potenziamento nell'espressione di FOXP3 mRNA allergene-indotta, dopo una dose settimanale

di 200.000 SQ-U, che ha, a sua volta, una correlazione positiva con IL-10 e TGF- β . I dati suggeriscono che la SLIT è in grado di indurre, anche nei bambini, una risposta regolatoria allergene-specifica, in maniera dipendente dalla concentrazione terapeutica di allergene somministrata.

Kim 2011⁹

L'allergia alimentare continua a rappresentare un problema significativo di salute pubblica nei paesi industrializzati. Tra tutti i cibi implicati, le arachidi restano uno degli allergeni più comuni e in grado di determinare effetti avversi più severi. L'immunoterapia sublinguale rappresenta uno dei nuovi approcci per il trattamento dell'allergia alle arachidi.

L'obiettivo di questo studio randomizzato, controllato, in doppio cieco è stato di valutare la sicurezza, l'efficacia clinica e i cambiamenti immunologici ottenuti con la SLIT effettuata per 12 mesi in bambini con allergia alle arachidi. Sono stati arruolati 18 pazienti (11 nel gruppo attivo e 7 nel gruppo placebo) di età compresa tra 1 e 11 anni che presentavano una storia clinica documentata di reazione alle arachidi entro 60 minuti dall'ingestione e IgE specifiche > 7 kU/l. Inoltre, i pazienti dopo i 12 mesi di terapia sono stati sottoposti a un challenge di controllo, in aperto e in doppio cieco.

Il gruppo attivo ha ricevuto un estratto di arachidi (1:20 wt/vol) disciolto in una soluzione con fenolo al 2% e glicerina al 50-55% con una concentrazione massima di proteina di arachide pari a 5.000 μ g/ml. Il contenuto di Ara h 2 è stato stimato essere il 6% di tale concentrazione proteica. La dose prescritta era di 1 fino a 8 pressioni (50 μ g per pressione) di una diluizione 1:1.000, 1:100, 1:10 o standard di SLIT o placebo.

Durante la visita iniziale è stata somministrata una dose di partenza di 25 μ g di estratto di arachide (1 pressione in diluizione 1:1.000) o di placebo. Ogni 2 settimane la dose veniva incrementata fino al raggiungimento della dose di mantenimento di 2.000 μ g (8 pressioni con diluizione standard 1:1). Il dosaggio di mantenimento è stato continuato per altri 6 mesi e poi i pazienti sono stati sottoposti ad un challenge in doppio cieco. Prima di effettuare il challenge i pazienti non potevano assumere antistaminici e beta-agonisti. Il challenge consisteva nella somministrazione di 9 dosi crescenti di proteina di arachide sotto forma di farina di arachidi contenuta

in un alimento. Le dosi erano somministrate ogni 20 minuti fino al raggiungimento di una dose cumulativa di 2/500 mg.

Ogni soggetto ha anche eseguito a tempo 0, dopo 4 mesi, 8 mesi e il giorno del challenge uno skin prick test, il dosaggio di IgE ed IgG4 specifiche per arachidi e il dosaggio delle citochine IL-5, IL-13, IL-10 e INF- γ a tempo 0 e il giorno del challenge sono, invece, stati eseguiti il dosaggio delle cellule T regolatorie e la valutazione dell'attivazione dei basofili.

Risultati

Per quanto concerne la sicurezza, le maggiori reazioni avutesi nel gruppo attivo sono state un prurito orofaringeo transitorio, mentre il prurito cutaneo è stato più comune tra il gruppo trattato con placebo. Tra le dosi somministrate a casa, 11 hanno richiesto trattamento con antistaminico e 1 con albuterolo per la comparsa di wheezing moderato.

Per quanto riguarda i risultati del challenge, gli 11 soggetti del gruppo attivo sono riusciti ad assumere in sicurezza una dose media cumulativa di 1.710 mg di proteine di arachidi comparata con una dose di 85 mg assunta da gruppo placebo ($p = 0,011$). Una modesta ma significativa associazione è stata trovata tra l'outcome del challenge e i livelli di IgE specifiche dosate il giorno del challenge ($p = 0,043$), mentre nessuna associazione è stata trovata con lo skin prick test, i livelli di IgG4 o la reattività dei basofili.

Riguardo agli aspetti immunologici, è stata evidenziata una riduzione del pomfo allo skin prick test ($p = 0,020$) e una riduzione della reattività dei basofili dopo stimolazione con 10^2 μ g/ml ($p = 0,009$) e 10^3 μ g/ml ($p = 0,009$) di arachide. I livelli di IgE specifiche per arachidi sono aumentati dopo i primi 4 mesi ($p = 0,002$) e poi costantemente diminuite durante gli altri 8 mesi ($p = 0,003$), mentre le IgG4 specifiche per arachidi sono aumentate durante i 12 mesi ($p = 0,015$) (Fig. 1). Nessun cambiamento statisticamente significativo ha riguardato i livelli di IL-13, la percentuale di cellule T regolatorie o la produzione di IL-10 o INF- γ .

Questo studio dimostra che la SLIT può essere una forma di immunoterapia sicura ed efficace per i bambini con allergia alle arachidi. Presenta però diversi limiti: non è stato effettuato un challenge iniziale, il numero di pazienti reclutato era molto esiguo (per cui sarebbe auspicabile eseguire magari studi multicentrici), non sono stati esaminati gli effetti a lungo termine della SLIT una volta interrotta la terapia.

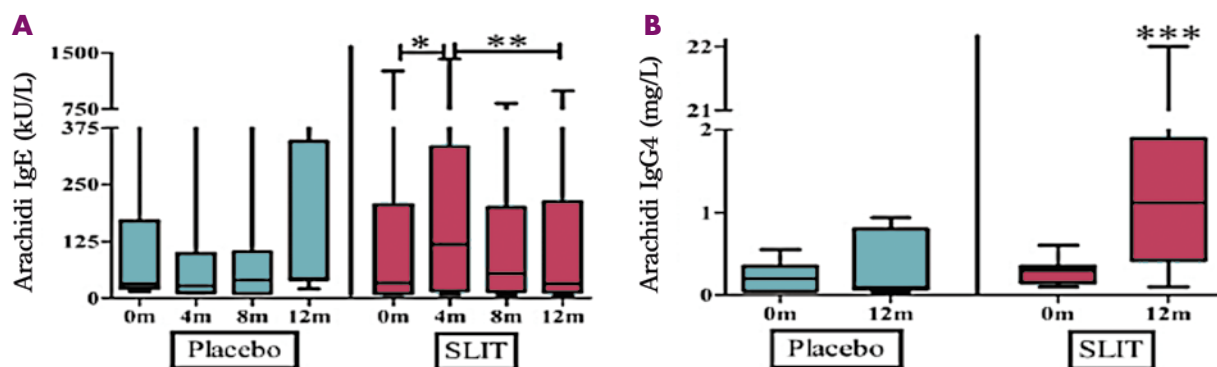


Fig. 1. Livelli di immunoglobuline specifiche per arachidi a tempo 0 e dopo 12 mesi di SLIT o placebo. A) Dopo 12 mesi, l'immunoterapia specifica per arachidi comporta un aumento dei livelli di IgE specifiche per arachidi nei primi 4 mesi, seguito da una riduzione nei successivi 8 mesi. * $p = 0,002$; ** $p = 0,003$. B) Dopo 12 mesi, si è verificato un aumento delle IgG4 specifiche per arachidi. *** $p = 0,014$. I riquadri rappresentano gli intervalli interquartile con le linee di mediana. Le barre rappresentano i valori minimo e massimo (da Kim et al., 2011⁹, mod.).

Blaiss 2011¹⁰

Questo studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato, controllato è stato effettuato da autori americani per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'immunoterapia specifica sublinguale in compresse per *Phleum pratense* in bambini e adolescenti nordamericani con rinocongiuntivite dovuta al suddetto polline con o senza asma. Lo studio è stato suddiviso in 2 periodi: un periodo osservazionale, effettuato durante la stagione pollinica 2008 delle graminacee, in cui sono stati reclutati 345 soggetti di età compresa tra 5 e 17 anni con skin prick test positivo per *P. pratense*, IgE specifiche per *P. pratense* $> 0,7$ kU/l e FEV₁ $> 70\%$ del teorico, ed un periodo di trattamento effettuato prima della stagione pollinica 2009 per 16 settimane e poi proseguito durante la stessa per altre 7 settimane. Dei 345 pazienti randomizzati, 344 hanno ricevuto almeno una dose del trattamento (analisi intention to treat) e 282 hanno completato lo studio. In particolare, la popolazione che all'inizio si pensava di trattare era costituita da 158 soggetti nel gruppo placebo e 149 nel gruppo attivo. I soggetti del gruppo attivo hanno ricevuto giornalmente una dose sublinguale di 2.800 Bioequivalent Allergen Units (75.000 standardized quality tablet contenenti approssimativamente 15 µg di Phl p5). L'end point primario dello studio era valutare il total combined score (TCS), dato dalla somma di rhinoconjunctivitis daily symptom score (DSS) e daily medication score (DMS). Giornalmente, i soggetti o i loro genitori dovevano annotare su un diario elettronico

co 6 sintomi rinocongiuntivali (rinorrea, ostruzione nasale, starnutazione, prurito nasale, occhi gonfi/rossi/con prurito, lacrimazione) e 4 sintomi di asma (tosse, wheezing, costrizione toracica/fiato corto, sintomi indotti dall'esercizio fisico) assegnando a ciascuno un punteggio da 0 a 3 (0: nessun sintomo, 1: sintomi lievi, 2: sintomi moderati, 3: sintomi severi). Nelle 2 settimane precedenti l'inizio della stagione pollinica i soggetti asmatici erano liberi di usare i farmaci e il loro utilizzo doveva essere riportato sempre su un diario elettronico in modo da avere il DMS. Gli end point secondari invece, erano valutare il DSS, DMS, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) score e i livelli di IgE e IgG4 specifiche per Phl p5. La sicurezza invece è stata valutata in base alla comparsa di eventi avversi.

Risultati

Il TCS medio per l'intera stagione pollinica è stato 4,62 nel gruppo attivo e 6,25 nel gruppo placebo, corrispondente ad un significativo miglioramento nel gruppo attivo del 26% ($p = 0,001$). Il miglioramento è stato riscontrato sia nel sottogruppo pediatrico (5-11 aa; 32%) sia nel sottogruppo adolescenziale (12-17 aa; 16%). Il DSS medio è stato 3,71 nel gruppo trattato con immunoterapia e 4,91 nel gruppo placebo, corrispondente a un miglioramento significativo nel primo gruppo del 25% ($p = 0,005$). Il DMS medio è stato di 0,12 nel gruppo attivo e 0,64 nel gruppo di controllo, comportando ancora una volta un miglioramento nel gruppo attivo dell'89% ($p = 0,006$).

Il miglioramento di RQLQ score nel gruppo che faceva l'immunoterapia è stato del 18% rispetto al placebo ($p = 0,042$) e, in particolare, nel picco della stagione pollinica è stato addirittura del 38% ($p = 0,005$). Mentre tra i due gruppi non è risultata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda i sintomi asmatici. A livello immunologico, si è verificato un aumento delle IgE e IgG4 specifiche per Phl p5 nel gruppo attivo. Nello specifico, l'aumento maggiormente significativo si è verificato per entrambe le classi al picco della stagione pollinica ma anche alla fine del trattamento ($p = 0,001$). Il trattamento con immunoterapia sublinguale è stato ben tollerato. Prurito orale e irritazione della gola sono stati i più comuni effetti indesiderati correlabili al trattamento. Il numero dei soggetti che hanno interrotto la terapia è stato davvero esiguo: 13 nel gruppo attivo e 5 nel gruppo placebo. Non è stata riportata nessuna reazione allergica sistemica valutata dagli sperimentatori, sebbene in un soggetto del gruppo attivo si sia verificato un evento indicato come reazione sistemica e caratterizzato da angioedema delle labbra, disfagia e tosse risoltosi dopo somministrazione di epinefrina. Questo è il primo studio nordamericano che ha dimostrato l'efficacia e la buona tollerabilità dell'immunoterapia sublinguale in compresse per *P. pratense* in una popolazione di bambini e adolescenti, confermando i risultati degli studi europei e soprattutto ponendo le basi per ampliare le scelte terapeutiche della rinocongiuntivite allergica.

Koberlein 2010¹¹

Gli autori hanno eseguito una meta-analisi IPD (individual patient data) di 3 studi prospettici osservazionali sulla SLIT ad alto dosaggio utilizzando estratti allergenici standardizzati (Staloral 300; Stallergènes) in pazienti con rinite allergica per confrontare l'efficacia dei trattamenti perenni e co-stagionali con le titolazioni ultra-rapide e classiche. Gli estratti allergenici utilizzati contenevano i seguenti allergeni: graminacee, segale, erbacee, alberi (soprattutto betulla, ontano, nocciolo).

In tutti e tre gli studi sono stati reclutati pazienti con una storia clinica di rinite o rinocongiuntivite allergica con o senza asma lieve-moderata. I pazienti dovevano avere uno skin prick test positivo per almeno uno degli allergeni suddetti e IgE specifiche $> 0,7$ KU/l.

Studio 1: trattamento perenne con fase di induzione classica.

451 pazienti con età 2-80 anni sono stati trattati con una classica induzione SLIT, cominciando con 1 IR e raggiungendo la dose di mantenimento di 150 IR al giorno 24, poi seguita da una fase di mantenimento a 150 IR una volta al giorno per 5 giorni a settimana.

Studio 2: trattamento co-stagionale con induzione ultra-rapida.

254 pazienti di età 9-72 anni sono stati sottoposti ad un'induzione ultra-rapida all'inizio della stagione raggiungendo la dose di mantenimento in 90 minuti (30-60-120-240 IR) poi seguita da una fase di mantenimento co-stagionale a 240 IR una volta al giorno.

Studio 3: trattamento perenne e co-stagionale.

358 pazienti con età 3-78 sono stati trattati con un programma co-stagionale o perenne.

L'induzione classica iniziata a 10 IR ha raggiunto la dose di mantenimento di 240 IR una volta al giorno in undicesima giornata. La SLIT è stata avviata all'inizio della stagione oppure in autunno prima della stagione pollinica. È stata seguita da una fase di mantenimento con 240 IR giornalmente fino alla fine della stagione o con 240 IR a giorni alterni in maniera perenne.

Inoltre, in tutti e tre gli studi, sono stati effettuati un symptom score per i sintomi rinocongiuntivali (con punteggio da 1 a 3 a seconda che l'intensità fosse lieve, moderata o severa) e un symptomatic medication score (con punteggio da 1 a 3 a seconda che l'uso di farmaci avvenisse una volta a settimana, diverse volte a settimana o diverse volte al giorno).

In totale 1.052 pazienti sono stati inclusi in questa IPD meta-analisi. Sia l'analisi degli studi individuali che dei dati totali rileva un consistente miglioramento dei sintomi rinocongiuntivali.

Analisi stratificate dimostrano un miglioramento del symptomatic score e del medication score indipendentemente dai tipi di sensibilizzazione e dal tipo di trattamento. L'induzione ultra-rapida comporta un più pronunciato miglioramento del symptom score rispetto alla titolazione classica, probabilmente dovuto alla maggiore compliance dei pazienti. Eventi avversi si sono verificati nel 24% dei pazienti durante la fase di induzione e nel 18% dei pazienti durante il trattamento di mantenimento. La maggior parte degli eventi erano lievi-moderati e soprattutto si trattava di sintomi locali a carico della cavità orale. Non ci sono state differenze tra lo studio di induzione e lo schema di trattamento. Non è stata riportata nessuna reazione avversa severa. Quasi tutti i pazienti hanno deciso di continuare il trattamento con la SLIT dopo aver completato lo studio.

Una SLIT ad alte dosi per allergeni stagionali somministrata come trattamento stagionale o perenne appare efficace e ben tollerata nella pratica medica. La compliance maggiore ottenuta con l'induzione ultra-rapida e il trattamento stagionale potrebbe migliorarne ulteriormente l'efficacia.

Chiaramente, però, sono necessari ulteriori studi in tal senso. Limite principale dello studio è l'impossibilità di estrapolare i dati riguardanti i soli pazienti pediatrici.

Ciprandi 2010¹²

In 11 centri allergologici italiani è stato condotto uno studio prospettico in aperto per verificare l'efficacia clinica della SLIT in bambini polisensibilizzati. Sono stati arruolati 51 bambini (34 maschi; età media 11,8 anni; range di età: 5,2-17,7 anni) con rinite allergica e/o asma da lieve a moderata, positivi a 2 o più allergeni ai prick test e con precisa correlazione tra esposizione stagionale all'allergene e manifestazioni cliniche. Tutti i bambini sono stati trattati con SLIT (Staloral 300 IR) per un anno: 42 con un solo estratto allergenico (26 graminacee e 16 acari), 4 con due estratti allergenici (2 acari + graminacee e 2 acari + parietaria) e 3 con più di 2 estratti (graminacee, parietaria e acari). Sebbene il numero di sensibilizzazioni fosse in media 3,65, venne utilizzato un singolo estratto in circa i due terzi dei pazienti e un mix di pochi allergeni nei rimanenti, nonostante il noto effetto enzimatico proteolitico determinato dal Der p1. All'inizio e dopo un anno di trattamento, sulla base della compilazione di un diario clinico da parte del paziente, fu valutata la severità dei sintomi (lacrimazione, iperemia e prurito oculare; rinorrea, ostruzione e prurito nasale; tosse, wheezing e dispnea) e il consumo di farmaci tramite una scala analogica visiva (VAS) che andava da 0 (rispettivamente assenza di sintomi e nessun uso di farmaci) a 10 (rispettivamente sintomi molto severi e massimo uso di farmaci).

Risultati

Il numero di sensibilizzazioni diminuisce significativamente dopo 1 anno di SLIT ($p = 0,0186$). Prima del trattamento 21 bambini soffrivano di asma e rinite e 2 solo di asma; di questi 7 avevano una forma di asma moderata-persistente e 1 persistente. Dopo 1 anno di SLIT 3 bambini non presentavano sintomi asmatici affatto, il numero di bambini con asma moderata persistente diventa 5 e il bambino con asma persistente

passa alla forma moderata. Si verifica una riduzione significativa dei sintomi oculari, nasali e bronchiali ($p < 0,01$) sulla base della VAS. Non si osserva alcuna reazione avversa.

Questo studio dimostrerebbe che la polisensibilizzazione non costituisce un impedimento alla prescrizione della SLIT. I risultati preliminari riportano che l'uso di uno o due estratti allergenici per l'immunoterapia è sufficiente ad ottenere un miglioramento della severità dei sintomi allergici e una riduzione del consumo di farmaci nei bambini polisensibilizzati. Tuttavia un limite di questo studio, condotto in aperto, è quello di non poter escludere che i risultati possano dipendere dalla storia naturale della malattia allergica o dall'effetto-placebo. D'altra parte, i dubbi inerenti l'efficacia di SLIT e SCIT in soggetti polisensibilizzati e i risultati ottenuti dall'immunoterapia multiallergenica devono ancora essere chiariti in studi più ampi.

Di Bona 2010¹³

Scopo di questo studio è stabilire il ruolo della SLIT nella riduzione dei sintomi e dell'uso di farmaci in pazienti con rinite stagionale da allergia alle graminacee. È stata effettuata una MEDLINE degli studi eseguiti sulla SLIT dal 1995 al 2010. Venivano considerati trial clinici randomizzati (RCT) in doppio cieco con placebo che includevano pazienti di ogni età con una storia, di almeno 2 anni, di rinite e/o asma e/o congiuntivite da allergia alle graminacee, con IgE specifiche per graminacee elevate e prick test positivo. In tutto vennero analizzati 19 RCT con 2.971 pazienti (59% maschi; età media 29,4 anni; range 9,3-38,5), di cui 1.518 ricevettero un trattamento (variabile dai 3 ai 36 mesi) con estratti naturali di pollini delle graminacee per via sublinguale tramite gocce o compresse. Gli outcome principali erano gli score dei sintomi e dei farmaci.

Risultati

I pazienti trattati con SLIT per graminacee riducono significativamente sia i loro sintomi (da -0,44 a -0,21; media: -0,32; IC: 95%; $p < 0,0001$), che il consumo di farmaci (da -0,50 a -0,16; media: -0,33; IC: 95%) rispetto ai gruppi placebo. Lo studio di Smith et al. dimostra che i soggetti trattati con SLIT hanno durante il primo anno la più grande riduzione dello score dei sintomi. Inoltre gli studi di Dahl e Durham et al. suggeriscono che gli effetti della SLIT sono mantenuti a lungo anche dopo 2 anni dalla cessazione del trat-

tamento. Il trattamento risulta più efficace negli adulti che nei bambini. Inoltre la somministrazione di una dose mensile medio-alta (circa 450 mg) di allergene e il prolungamento del trattamento pre-stagionale a più di 12 settimane migliora ancora di più l'efficacia del trattamento. Non vi sono differenze significative tra diversi sessi, età e diverse patologie. Riguardo i diversi preparati farmaceutici utilizzati, è risultato più efficace, in termini di riduzione dei sintomi, l'utilizzo delle compresse piuttosto che quello delle gocce, soprattutto nei bambini. Probabilmente questo può essere spiegato con il fatto che le gocce corrispondevano ad una dose mensile di allergene più bassa rispetto alle compresse. Solo una minoranza di effetti collaterali severi ha portato a drop out, a conferma che la SLIT è ritenuta un trattamento soddisfacente anche da questo punto di vista.

Esiste una significativa eterogeneità tra i risultati dei singoli studi. Ad esempio lo studio di Ott et al. è l'unico a mostrare una risposta al placebo migliore dopo il trattamento, sebbene gli autori concludano che la SLIT è efficace nella riduzione dello score dei sintomi. Questa apparente discrepanza deriva dal fatto che Ott et al. hanno basato la loro analisi sul paragone dello score dei sintomi all'interno di ogni gruppo (gruppo SLIT e gruppo placebo), prima e dopo il trattamento, e non sul paragone tra SLIT e placebo alla fine del trattamento. I pazienti inclusi nel gruppo placebo, inoltre, avevano all'inizio un minore score dei sintomi rispetto a quelli del gruppo SLIT probabilmente per problemi di randomizzazione o di elevato numero di drop out. Eliminando dunque lo studio di Ott et al. dalla meta-analisi si riduce il grado di eterogeneità e si conferma l'efficacia della SLIT su asma e rinite rispetto al placebo in termini di riduzione degli score dei sintomi e dei farmaci, anche se tale beneficio è clinicamente modesto. I risultati di quest'analisi retrospettiva sono però soggetti anche ad altre limitazioni. Difatti, il diverso grado di severità della patologia di base, le diverse comorbidità associate (asma, congiuntivite, dermatite atopica), le difficoltà nel mettere a confronto i diversi score utilizzati, le diverse preparazioni farmaceutiche e i diversi protocolli di SLIT presenti nei diversi studi, hanno diminuito l'accuratezza dello studio.

Inoltre, nella meta-analisi è stata commessa dagli autori un'imprecisione, in quanto si afferma che lo studio di Smith ha dimostrato una maggiore efficacia della SLIT durante il primo anno di terapia piuttosto che nel secondo, mentre in realtà il lavoro di Smith afferma esattamente il contrario.

Ulteriore limite di questo studio è che non sono estrapolabili dati pediatrici. È necessario quindi identificare più accuratamente i pazienti che possono beneficiare al meglio dell'immunoterapia, soprattutto se si tratta di bambini.

Pozzan 2010¹⁴

Pozzan et al. hanno condotto uno studio multicentrico randomizzato per valutare l'efficacia di 3 anni di trattamento con SLIT, in termini di miglioramento clinico e diminuzione del consumo di farmaci in soggetti con allergia respiratoria ad *Alternaria alternata* (AA). Sono stati reclutati 52 pazienti (32 uomini; età media 20 ± 9 anni) che presentavano da almeno 2 anni allergia respiratoria (rinocongiuntivite e/o asma lieve-moderata) ad AA con SPT positivi per AA, IgE specifiche almeno di classe II e stretta correlazione tra esposizione all'allergene e sintomi clinici. 34 pazienti sono stati assegnati al trattamento con SLIT (SLITOne *Alternaria*, ALK-Abello, dose cumulativa mensile di $3,6 \mu\text{g}/\text{mese}$) e 18 al gruppo controllo in maniera casuale in rapporto di 2:1. Il primo gruppo eseguiva una fiala al giorno per 3 anni consecutivi, mentre il gruppo controllo veniva trattato solo con farmaci sintomatici. Le percentuali di asma e rinite e di pazienti polisensibilizzati erano proporzionali nei 2 gruppi. Eventuali miglioramenti clinici venivano valutati ogni anno dal paziente utilizzando una scala analogica visiva (VAS) di 6 cm (da 0: peggioramento estremo, a 3: nessun cambiamento, a 6: estremo miglioramento). Lo score dei farmaci (MS) veniva calcolato attribuendo il punteggio di 1 all'uso dell'antistaminico, dello steroide nasale/inalatorio, del β -2 agonista; un punteggio di 2 all'uso del cortisonico orale e 1 punto extra se un farmaco sintomatico veniva utilizzato per più di 20 giorni consecutivi.

Risultati

Dopo 3 anni il punteggio corrispondente alla VAS era in media $4,7 \pm 0,8$ nel gruppo SLIT e $2 \pm 1,6$ nel gruppo controllo ($p = 0,0002$). 33 dei 34 soggetti (97%) del gruppo SLIT erano migliorati contro 5 dei 18 (27%) del gruppo controllo ($p = 0,0001$). Il MS diminuisce significativamente ($p = 0,0001$) nel gruppo SLIT da 4,3 a 1,7 alla fine dei 3 anni di trattamento; nel gruppo controllo il MS aumenta da 3,4 a 4,0 alla fine del trial. Dopo 3 anni 1 paziente su 34 (3%) nel gruppo SLIT utilizzava ancora CSI contro i 5 su 18 (27%) del gruppo controllo. Non si sono osservati effetti avversi importanti in nessun paziente.

Lo studio ha dimostrato che una SLIT di 3 anni è efficace e ben tollerata anche in soggetti con allergia respiratoria all'*Alternaria alternata*. Tale trattamento determina infatti un significativo miglioramento clinico e un decremento nell'uso di farmaci sintomatici. Anche in questo studio un limite è non poter estrapolare i dati pediatrici.

Leonardi 2010¹⁵

Gli autori hanno condotto uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, allo scopo di valutare la possibilità di ridurre la fase di induzione della somministrazione dell'allergoide SLIT per *Olea* a 4 giorni. Si è verificato inoltre se tale terapia somministrata costagionalmente per 6 settimane (ad esempio da maggio a giugno) potesse essere efficace e sicura come quella pre-costagionale in pazienti allergici all'*Olea*. Infine si è indagato se la rapidità dell'effetto e l'efficacia dell'allergoide SLIT potesse aumentare usando una dose di mantenimento di 5.000 unità allergeniche (AU)/settimana per la terapia costagionale. Sono stati arruolati nello studio 33 pazienti affetti da rinite e/o asma moderata persistente mai trattati con ITS in precedenza. 10 pazienti (2M, 8F, età media 24 ± 13 anni) sono stati trattati costagionalmente con la dose più alta di allergoide (1.000 AU 5 volte la settimana per un totale di 5.000 AU/settimana, per 6 settimane), 11 pazienti (7M, 4F, età media 26 ± 14 anni) hanno eseguito un trattamento pre-costagionale con la dose più bassa (1.000 AU 3 volte la settimana per un totale di 3.000 AU/settimana, per 10 settimane) e i rimanenti 12 (5M, 7F, età media 23 ± 14 anni) hanno eseguito la sola farmacoterapia cronica standard. Tutti e 33 i pazienti erano monosensibilizzati all'*Olea*, come confermato dalla positività degli skin prick test (≥ 3 mm) e dell'immunoCAP (classe II o più). Il trattamento, effettuato con allergoide monomero carbamitato (Lais; Lofarma) biologicamente standardizzato in unità allergeniche e preparato in compresse orosolubili, è stato eseguito da aprile o maggio a giugno 2008, quindi durante la stagione di fioritura dell'*Olea*. All'inizio e dopo il trattamento è stata compilata dal paziente una scala analogica visiva (VAS), che andava da un livello massimo di benessere di 10 ad un minimo di 0, e un diario mensile da cui è stato estrapolato uno score del consumo di farmaci. A tutti era concesso l'uso di farmaci sintomatici al bisogno previsti dal protocollo di studio, ma solo per un breve periodo di tempo. Veniva attribuito un punteggio di 1

se non venivano utilizzati farmaci in quel mese, 2 se se ne faceva un basso consumo (non più di 5 giorni al mese), 3 per un medio consumo (non più di 10 giorni al mese) e 4 per un alto consumo (più di 10 giorni al mese). Lo score cumulativo dei farmaci sintomatici veniva poi calcolato attribuendo inoltre 1 punto all'uso di antistaminico, 2 punti all'uso di salbutamolo inalatorio e 3 allo steroide inalatorio. Gli effetti avversi determinati dall'allergoide SLIT furono suddivisi in locali (prurito orale, gonfiore della lingua) e sistemici (asma, rinite, orticaria, dolori addominali/diarrea e anafilassi).

Risultati

Dopo il trattamento si è osservato un aumento dei valori della VAS in tutti e tre i gruppi di studio, nonostante nel gruppo SLIT tale incremento sia risultato maggiore rispetto al gruppo controllo. Inoltre il solo score ottenuto con SLIT costagionale si è dimostrato statisticamente significativo ($p < 0,01$). Per quanto riguarda il consumo di farmaci si è evidenziata una riduzione solo nei trattati con SLIT costagionale ($p < 0,05$ rispetto al controllo). Nessun paziente ha interrotto lo studio a causa di effetti avversi.

In conclusione la SLIT con allergoide monomero carbamitato si è dimostrata efficace, sicura e tollerata nei soggetti allergici all'*Olea*, in particolare con l'utilizzo di un regime costagionale. Anche Gammeri et al. e D'Anneo et al. hanno confermato la buona tollerabilità e sicurezza dell'allergoide SLIT somministrato in un breve periodo di tempo. Dal momento che la frequenza di somministrazione e le dosi settimanali sono differenti è difficile capire se è stata la dose alta settimanale o la maggior frequenza di somministrazione che ha determinato il notevole miglioramento clinico riscontrato nel gruppo trattato costagionalmente, tuttavia, con tale assunto, i pazienti che arrivano tardi dal medico possono essere ugualmente trattati con SLIT. Ulteriori limiti di questo studio sono: casistica piccola, valutazione in aperto, popolazione composta sia da adulti che da bambini e metodica di randomizzazione non specificata.

Halken 2010¹⁶

È stato condotto uno studio multinazionale (Germania, Danimarca, Polonia, Francia e Spagna), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con placebo, in bambini con rinocongiuntivite da allergia alle graminacee, da dicembre 2006 a settembre 2007. Il cam-

pione era composto da 161 bambini (5-11 anni) e 117 adolescenti (12-17 anni) con rinocongiuntivite moderata-severa da allergia alle graminacee, da almeno due stagioni, con positività ai prick test (≥ 3 mm) per tale allergene ed IgE specifiche almeno di classe II ($\geq 0,7$ kU/l). Ai pazienti, in maniera random, è stata assegnata SLIT (Stallergenes) in compresse contenenti cinque diversi estratti allergenici di graminacee alla dose di mantenimento quotidiana di 300 IR, corrispondenti approssimativamente a 20 µg di allergeni maggiori di gruppo 5, oppure placebo, per un trattamento pre- (4 mesi) e stagionale. I pazienti o i genitori segnalavano quotidianamente su un diario lo score dei sintomi totale della rinocongiuntivite (RTSS); esso includeva 4 sintomi rinitici (starnutazione, rinorrea, congestione e prurito nasale) e 2 sintomi congiuntivali (prurito oculare e lacrimazione). A ciascuno di essi veniva attribuito un punteggio da 0 (nessun sintomo) a 3 (sintomo severo). Per ciascun paziente l'RTSS corrispondeva alla media dei sintomi giornalieri. Anche il consumo di farmaci veniva riportato sul diario: lo score (RMS) veniva calcolato attribuendo 0 se non veniva assunto alcun farmaco, 1 all'uso di antistaminico, 2 all'uso di steroide intranasale e 3 al cortisonico orale. Inoltre veniva valutata l'efficacia globale del trattamento utilizzando una scala da 1 (nessun miglioramento) a 5 (marcato miglioramento) alla fine del trattamento. La sicurezza della SLIT veniva valutata tramite il monitoraggio degli effetti avversi (lievi, moderati, severi), l'esame obiettivo e i test convenzionali di laboratorio. Infine, sia all'inizio che dopo il trattamento, veniva misurato il diametro dei pomfi in millimetri al prick test per graminacee.

Risultati

266 pazienti hanno completato il trattamento (12 drop out); i maschi erano due volte più numerosi delle femmine sia nel gruppo SLIT che nel gruppo placebo. Il 57,5% dei pazienti avevano un range di età tra i 5 e gli 11 anni e il 59% erano polisensibilizzati. La compliance al trattamento era del 93,9% nel gruppo trattato con la dose di 300 IR e del 94,8% nel gruppo controllo. Durante il picco pollinico il miglioramento dell'RTSS era del 27,9% nel gruppo SLIT rispetto al placebo e del 28% durante l'intera stagione pollinica. I pazienti trattati con compresse da 300 IR presentavano inoltre un minore score dei sintomi nasali ($p = 0,0183$) e oculari ($p < 0,0001$). Nonostante gli adolescenti avessero ottenuto un RTSS più alto rispetto ai bambini in entrambi i gruppi di trattamento, questo

era comunque più basso nei pazienti sottoposti a ITS. Inoltre i trattati con 300 IR avevano una percentuale maggiore (22,6%) di giorni liberi da sintomi rispetto al gruppo placebo (12,7%) e un minore score del consumo di farmaci sia durante tutta la stagione pollinica (35,4% vs. 46,6%; $p = 0,0146$) che durante il picco pollinico (42,9% vs. 56,3%; $p = 0,0102$). L'83,2% dei pazienti sottoposti a immunoterapia contro il 68,1% dei controlli avevano reputato il loro trattamento un successo. Effetti avversi lievi o moderati (prurito orale, tosse, rino-faringiti ed edema orale), risolti spontaneamente e in breve tempo, si sono presentati sostanzialmente nella stessa percentuale nei due gruppi e con la stessa incidenza nelle diverse età; 12 pazienti (di cui 2 del gruppo placebo) hanno abbandonato lo studio per insorgenza di effetti avversi. La dose di 300 IR è risultata ben tollerata sia dai bambini che dagli adolescenti, mentre il diametro dei pomfi era aumentato nel gruppo SLIT dopo il trattamento.

Il significativo miglioramento clinico, la semplicità del dosaggio (una compressa al giorno), la buona tollerabilità e l'elevata compliance sono stati responsabili probabilmente del successo della SLIT. Tuttavia gli effetti dell'ITS sul decorso della malattia allergica devono essere confermati in studi a lungo termine.

Roger 2011¹⁷

I regimi ultrarapidi per la somministrazione dell'immunoterapia sublinguale stanno diventando sempre più diffusi. In questo studio osservazionale multicentrico non controllato gli autori hanno valutato la sicurezza e la tollerabilità di un regime ultra-rapido di SLIT ad alte dosi in pazienti allergici ad acari della polvere. Sono stati arruolati 218 pazienti di età compresa tra 4 e 64 anni (di cui 122 sotto i 15 anni) con rinite allergica accompagnata da sintomi intermittenti di asma moderata-severa. I pazienti dovevano avere prick test positivi per tali allergeni e livelli di IgE specifiche almeno di seconda classe. Il regime ultra-rapido consiste nella somministrazione di dosi crescenti di un estratto allergenico composto da una miscela al 50% di *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* seguito da una terapia di mantenimento. I pazienti hanno ricevuto l'estratto in dosi successive di 30 (1 somministrazione), 60 (2 somministrazioni), 120 (4 somministrazioni) e 240 (8 somministrazioni) IR ad intervalli di 30 minuti. È stata monitorata la comparsa di eventuali reazioni avverse e i pazienti asmatici hanno effettuato una spirometria all'inizio e dopo ogni dose.

La dose di mantenimento raccomandata era di 240 IR 3 volte a settimana.

Risultati

5 pazienti hanno dovuto modificare il regime di somministrazione ultra-rapida a causa di lievi reazioni avverse locali, ma comunque è poi stato completato con successo. Sono state riportate 32 reazioni avverse in 27 pazienti di cui 16 bambini. Sette di queste erano reazioni locali gastrointestinali e le restanti 17 erano reazioni locali, in particolare prurito e bruciore labiale o orale. Sono state riportate anche 8 reazioni sistemiche in 7 pazienti: 3 con rinite; 1 con malessere generale; 1 con malessere generale e vomito; 1 con vertigini e 1 episodio di dispnea moderata e asma in un paziente con asma lieve basale. Eventi avversi seri o reazioni anafilattiche non sono stati riportati (Fig. 2). Questa modalità di somministrazione ultra-rapida della SLIT risulta quindi essere sicura, ma c'è ancora necessità di valutare la sua utilità e il suo beneficio nei confronti degli allergeni perenni. I limiti dello studio sono rappresentati dall'impossibilità di estrapolare i soli dati riguardanti i pazienti pediatrici e dal fatto che si tratta di uno studio osservazionale e non randomizzato controllato.

Mosges 2010¹⁸

Il regime di somministrazione della SLIT normalmente consiste di una fase di induzione della durata di un paio di settimane seguita da una fase di mantenimento di mesi o anni. Più di 10 anni fa, è stata studiata in pazienti adulti una modalità di trattamento rapido

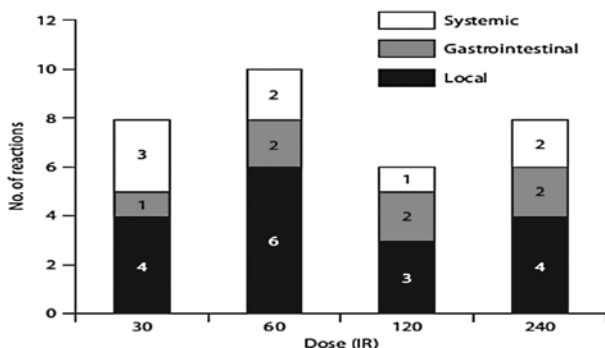


Fig. 2. Differenti tipi di reazioni avverse sulla base della dose somministrata. R: Indice di reattività (da Roger et al. 2011¹⁷, mod.).

pre-costagionale che garantiva il raggiungimento della dose di mantenimento in 15 giorni, effettuando 2 somministrazioni al giorno. Invece, nei bambini e negli adolescenti un regime di somministrazione ultra-rapido di alte dosi di SLIT è stato sperimentato in tre studi oramai abbastanza datati.

Gli Autori di questo lavoro hanno condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato in 116 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 14 anni con rinite allergica dovuta al polline di alberi (betulla, ontano e nocciolo) per valutare la sicurezza di un regime di titolazione ultrarapido con alte dosi di SLIT, raggiungendo la dose di mantenimento di 300 IR in 90 minuti.

Tutti i pazienti, al di fuori del periodo di fioritura del polline di betulla, hanno effettuato skin prick test, IgE totali e specifiche per i tre pollini, PFR (peak flow rate) effettuato basalmente e poi ripetuto dopo ogni step della titolazione nel giorno della randomizzazione.

Inoltre, è stato effettuato per ogni paziente un Retrospective Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (RRTTS) valutando sei sintomi: starnutazione, rinorrea, prurito nasale, congestione nasale, prurito oculare e lacrimazione. A ciascun sintomo veniva assegnato un punteggio pari a 1 se di intensità lieve, 2 se moderata, 3 se severa. In totale sono stati reclutati 138 pazienti che presentavano SPT positivi, IgE specifiche > 0,7 KU/l per i rispettivi 3 pollini e un RRTTS > 8. Alla fine solo 116 pazienti sono stati randomizzati, 60 trattati con SLIT con estratto allergenico standardizzato per la betulla (Staloral, Stallergenes) e 56 con placebo per 6 mesi durante la stagione di fioritura della betulla.

Il regime di somministrazione ultrarapido prevedeva il raggiungimento della dose di mantenimento di 300 IR in 90 minuti (30-90-150-300 IR). È stato effettuato in regime ambulatoriale sotto supervisione medica fino a 60 minuti dopo l'ultima dose. I seguenti farmaci sintomatici sono stati concessi per il trattamento delle reazioni allergiche durante la titolazione: levocabastina locale (nasale e oculare) (step 1), cetirizina orale (step 2), fluticasone nasale (step 3) ed eventualmente un corticosteroide orale (step 4).

In tutti i pazienti è stato anche effettuato un prelievo ematico per valutare globuli rossi, emoglobina, ematocrito, piastrine, globuli bianchi, AST, ALT, bilirubina, LDH e proteina C reattiva.

Durante il periodo di somministrazione, segni vitali e parametri di laboratorio sono risultati entro il range di normalità. I più frequenti sintomi sono stati prurito e

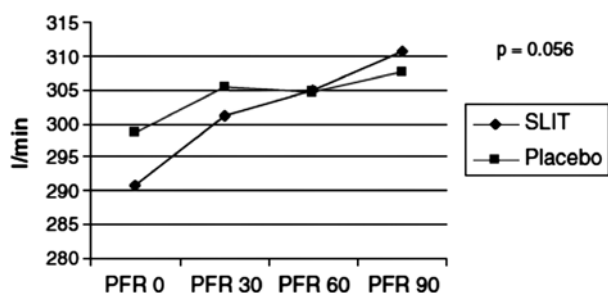


Fig. 3. Media del PFR (peak flow rates) dei bambini con asma durante la titolazione ultra-rapida. PFR 0, PFR 30, PFR 60 e PFR 90 sono le misure del PFR a 0, 30, 60 e 90 minuti dopo l'inizio della titolazione ultra-rapida, vale a dire prima di ciascuno step della titolazione (30-90-150-300 IR). La differenza dei cambiamenti del PFR medio durante la titolazione ultra-rapida tra SLIT e placebo non era significativa. ($p = 0,056$) (da Mosges et al., 2010¹⁸, mod.).

parestesia nel sito di applicazione. Non si è verificato nessun caso di shock anafilattico né altre reazioni sistemiche importanti, né eventi avversi.

Il PFR è aumentato lievemente in entrambi i gruppi, ma non con una differenza significativa tra il gruppo trattato con la SLIT e il gruppo trattato col placebo ($p = 0,056$) (Fig. 3). Allo stesso tempo, però, si è dimostrato che la SLIT con una probabilità del 95% non riduce il PFR.

In conclusione, questi risultati sono in linea con quelli ricavati da studi precedenti non controllati su i regimi ultrarapidi di somministrazione nei bambini e negli adolescenti per l'aspetto riguardante il profilo di sicurezza. Resta come limite principale il fatto che non ci sia un impatto così importante sulla funzionalità polmonare, che certamente non subisce peggioramenti però neanche un miglioramento significativo rispetto al gruppo trattato con placebo.

Conclusioni

La SLIT come trattamento della malattia allergica rappresenta una valida alternativa all'immunoterapia iniettiva.

I trial del 2010-2011 hanno confermato che la SLIT somministrata con una dose elevata di estratto è in grado di ridurre significativamente i sintomi della patologia allergica già durante il primo anno di trattamento e che, un'immunoterapia sublinguale della durata di 3

anni, è efficace e ben tollerata in soggetti con allergia respiratoria, con conseguente riduzione degli score clinici e del consumo di farmaci. Per quanto riguarda, invece, gli aspetti più innovativi, si può affermare che l'efficacia della SLIT in compresse è comparabile a quella della SLIT in gocce, la polisensibilizzazione non costituisce un impedimento alla prescrizione della SLIT, l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti co-stagionale, pre-costagionale e perenne per le graminacee sono sovrapponibili e, in particolare, che il trattamento con fase di induzione ultra-rapida è altrettanto sicuro ed efficace rispetto alla titolazione classica indipendentemente che il trattamento sia stagionale o perenne.

Tuttavia l'ITS risulta un trattamento curativo e preventivo solo se prescritta a pazienti opportunamente selezionati.

Dopo 20 anni di utilizzo, non esistono segnalazioni di eventi fatali con l'utilizzo della SLIT e sono riportati in letteratura solo rari casi di anafilassi. Gli effetti collaterali più frequenti sono locali (prurito orale, edema della mucosa buccale e della lingua, senso di bruciore) oppure limitati all'apparato gastro-intestinale (nausea e dolore epigastrico). Tali effetti sono comunque quasi sempre lievi, scompaiono dopo le prime somministrazioni e non necessitano di terapia. Infine, si è osservato che la *compliance* alla SLIT è adeguata¹⁹⁻²², sebbene tenda a diminuire nel corso degli anni di trattamento.

Sono comunque necessari ulteriori studi a lungo termine per ottenere misure standardizzate sulla qualità di vita, impatto sulla storia della malattia e valutazioni farmaco-economiche più approfondite, in grado di definire al meglio il ruolo della SLIT nel trattamento delle malattie allergiche.

Bibliografia

- 1 Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. *WHO position paper Allergen Immuno-therapy; therapeutic for allergic diseases*. Allergy 1998;5(Suppl):1-42.
- 2 Curtis HH. *The immunizing cure of hayfever*. Med News (NY) 1900;77:16-8.
- 3 Scadding GK, Brostoff J. *Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite*. Clin Allergy 1986;16:483-91.
- 4 Bousquet J, Van Cauwenberge P. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl 5):S240-5.

- ⁵ Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. *Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.* Chest 2008;133:599-609.
- ⁶ Ejrnaes AM, Svenson M, Lund G, et al. *Inhibition of rBet v 1-induced basophil histamine release with specific immunotherapy-induced serum immunoglobulin G: no evidence that Fc γRIIB signaling is important.* Clin Exp Allergy 2006;36:273-82.
- ⁷ Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. *Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial.* Clin Exp Allergy 2010;40:922-32.
- ⁸ Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. *Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy.* Pediatr Allergy Immunol 2010;21(1 Pt 2):e174-84.
- ⁹ Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. *Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:640-6.e1
- ¹⁰ Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. *Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:64-71.e4.
- ¹¹ Koberlein J, Mosges R. *Sublingual immunotherapy in daily medical practice: effectiveness of different treatment schedules-IPD meta-analysis.* Curr Med Res Opin 2010;26:925-32.
- ¹² Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino GM, et al. *Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization.* Allergy Asthma Proc 2010;31:227-31.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Pozzan M, Milani M. *Efficacy of sublingual specific immunotherapy in patients with respiratory allergy to Alternaria alternata: a randomised, assessor-blinded, patient-reported outcome, controlled 3-year trial.* Curr Med Res Opin 2010;26:2801-6.
- ¹⁵ Leonardi S, Arena A, Bruno ME, et al. *Olea sublingual allergoid immunotherapy administered with two different treatment regimens.* Allergy Asthma Proc 2010;31:e25-9.
- ¹⁶ Halcken 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.
- ¹⁷ Roger A, Justicia JL, Navarro LA, et al. *Observational study of the safety of an ultra-rush sublingual immunotherapy regimen to treat rhinitis due to house dust mites.* Int Arch Allergy Immunol 2011;154:69-75.
- ¹⁸ Mosges R, Graute V, Christ H, et al. *Safety of ultra-rush titration of sublingual immunotherapy in asthmatic children with tree-pollen allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2010;21:1135-8.
- ¹⁹ Lombardi C, Gani F, Landi M, et al. *Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:1219-20.
- ²⁰ Pajno GB, Vita D, Caminiti L, et al. *Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:1380-1.
- ²¹ Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, et al. *Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year).* Pediatr Allergy Immunol 2007;18:58-62.
- ²² Roder E, Berger MY, de Groot H, et al. *Sublingual immunotherapy in youngsters: adherence in a randomized clinical trial.* Clin Exp Allergy 2008;38:1659-67.

Esposizione a fumo di sigarette nel bambino e rischio di allergia: cosa sappiamo?

Giuseppe Liotta*, Annalisa Ferlisi*, Velia Malizia*, Giuliana Ferrante*, Umberto Pelosi**, Stefania La Grutta***



Parole chiave: fumo di sigaretta, allergia, atopia, fattori di rischio

Abstract

Il fumo di sigaretta costituisce la principale fonte di inquinamento indoor. L'associazione tra esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica e rischio di sensibilizzazione atopica è stata ampiamente studiata. È dimostrato che l'esposizione a fumo di sigaretta compromette le risposte immuni innate dell'epitelio bronchiale, alterando l'espressione/attivazione dei recettori dell'immunità innata e provocando la distruzione dei desmosomi e delle *tight junctions*, con aumento della permeabilità agli allergeni, inquinanti e agenti infettanti. Studi, in bambini di età scolare confermano che l'esposizione al fumo materno in gravidanza è un fattore di rischio indipendente per sibili, attacchi di dispnea, bronchite, bronchite asmatiforme, tosse notturna. L'esposizione esclusivamente post-natale è un fattore di rischio significativo per infezioni respiratorie acute ed allergie. I risultati degli studi sulla valutazione dell'associazione esposizione a fumo passivo e rischio di allergia nei bambini sono in conflitto tra loro: alcuni evidenziano una ridotta prevalenza della sensibilizzazione allergica tra i soggetti esposti, altri un aumento del rischio di sensibilizzazione, altri ancora nessuna associazione. Secondo diversi studi, il maggiore rischio atopico collegato al fumo sarebbe limitato ai figli di genitori allergici. Appare chiaro che il fumo passivo è in grado di determinare una sensibilizzazione solo per le fonti alle quali il bambino è esposto sin dai primi mesi di vita. Gli allergeni più frequentemente chiamati in causa sono quelli alimentari e i perenni, soprattutto acari della polvere ed epitelio di gatto. L'esposizione al tabacco nei primi mesi di vita (e non in gravidanza) è associata ad un aumentato rischio di atopia in modo dose-dipendente. Sono comunque necessari ulteriori studi multicentrici longitudinali, per stabilire in modo più preciso il nesso causale tra fumo e allergia.

Introduzione

Il fumo di sigaretta costituisce la principale fonte di inquinamento indoor e contiene più di 4.000 sostanze chimiche, alcune delle quali dotate di proprietà irritanti e altre riconosciute come cancerogene.

Gli effetti negativi sulla salute, attribuibili al fumo passivo, sono ampiamente noti, come è indiscutibile il fatto che i bambini abbiano una maggiore probabi-

lità di soffrire di patologie respiratorie fumo-correlate rispetto agli adulti.

Gli studi trasversali in bambini di età prescolare hanno confermato che l'esposizione al fumo in gravidanza e in epoca postnatale è un fattore di rischio indipendente che si associa significativamente con un maggior rischio di probabilità (Odds Ratio, OR) di respiro sibilante (OR = 1,4), asma (OR = 2,46-3,51),

* Istituto Biomedicina Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo; ** UOC di Pediatria, Ospedale S. Barbara Iglesias. ASL7 Carbonia; *** UOS Ambiente e Salute, ARPA Sicilia, Palermo

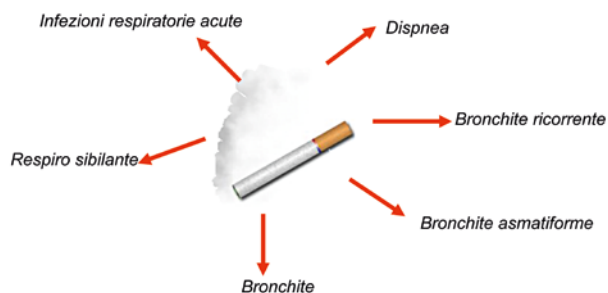


Fig. 1. Effetti negativi sulla salute respiratoria da esposizione al fumo in gravidanza e in epoca postnatale

dispnea (OR = 1,8), bronchite (OR = 2,1), bronchite asmatiforme (OR = 1,8). Se consideriamo soltanto la condizione di esposizione postnatale, essa costituisce un fattore di rischio significativo per bronchite ricorrente (OR = 1,4) e infezioni respiratorie, specialmente quelle acute (OR = 3,39)¹⁻³ (Fig. 1).

La sintomatologia respiratoria è significativamente aumentata nei bambini di età compresa tra 18 mesi e

5 anni conviventi con madri fumatrici nell'ambiente domestico⁴.

Per quanto riguarda i bambini di età scolare, una recente metanalisi ha chiaramente indicato che la durata di esposizione è il più importante fattore che condiziona la salute respiratoria in soggetti di età compresa tra 6 e 18 anni. In particolare, i riscontri per bambini in età scolare, di elevati valori di rischio relativo (RR 1,48; 95% CI: 1,32-1,65) per asma *ever*, per asma *current* (RR 1,25; 95% CI: 1,21-1,30) e per asma *incident* (RR 1,21; 95% CI: 1,08-1,36), sottolineano la necessità di applicare estensivamente e precocemente gli interventi di prevenzione in questa popolazione vulnerabile⁵.

Fumo e allergia (Fig. 2)

L'associazione tra esposizione al fumo di tabacco in età pediatrica e rischio di sensibilizzazione atopica è stata ampiamente studiata, ma i dati della letteratura non si esprimono in modo univoco. Il primo studio del

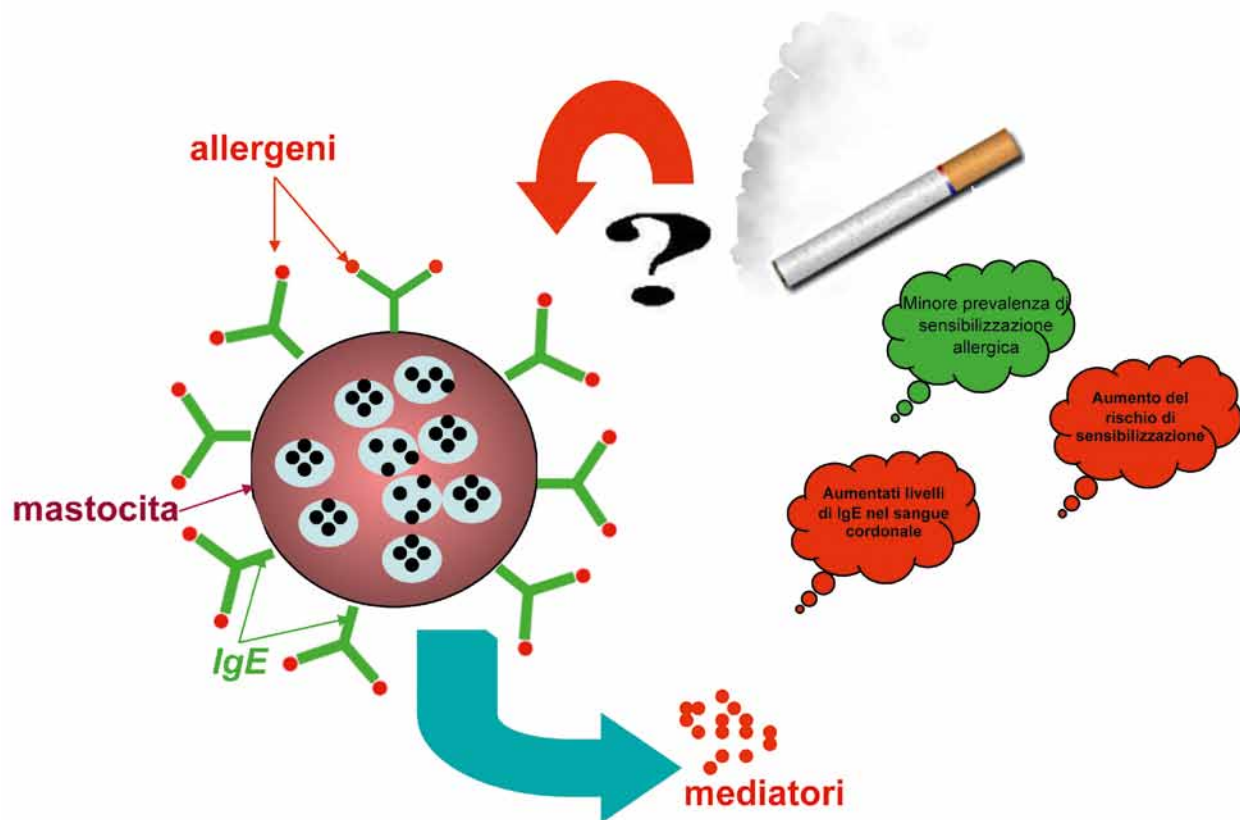


Fig. 2. Controversie sulla relazione tra esposizione al fumo di tabacco e rischio di sensibilizzazione atopica.

1986⁶ ha evidenziato come il fumo in gravidanza sia associato ad aumentati livelli di IgE nel sangue cordonale. Dal momento che le IgE non passano la placenta, questo riscontro costituisce una delle prime prove degli effetti del fumo materno sul sistema immune fetale. Tale risultato è stato confermato nelle indagini effettuate in seguito, dimostrando che il sangue del cordone ombelicale può essere utilizzato per valutare i neonati esposti passivamente al fumo materno⁷.

Negli anni successivi diversi studi sono stati condotti per stabilire l'esistenza di un nesso causale tra fumo e allergia, ma la meta-analisi di Strachan e Cook nel 1998⁸ non ha individuato prove convincenti.

Anche gli studi più recenti sono in conflitto tra loro; alcuni hanno evidenziato una ridotta prevalenza della sensibilizzazione allergica tra i soggetti esposti al fumo⁹⁻¹⁰, altri, al contrario, un aumento del rischio di sensibilizzazione¹¹⁻¹⁴, e altri ancora nessuna associazione¹⁵⁻¹⁸.

Nemmeno gli studi sugli adulti sono riusciti a stabilire una chiara relazione tra fumo di sigaretta e sensibilizzazione atopica. Diverse indagini trasversali hanno trovato una minore prevalenza di allergie nei fumatori attivi¹⁹⁻²³. Tuttavia, molti di questi studi hanno un pesante fattore confondente (*healthy-smoker bias*): poiché il fumo e l'allergia sono fattori di rischio per patologie respiratorie, molti soggetti allergici non fumano per evitare un peggioramento dei loro sintomi.

Più recentemente, due studi longitudinali hanno appurato che i soggetti fumatori avevano non solo una

Gli studi più recenti sono in conflitto tra loro: alcuni evidenziano una ridotta prevalenza della sensibilizzazione allergica tra i soggetti esposti al fumo, altri un aumento del rischio di sensibilizzazione, altri ancora nessuna associazione.

minore prevalenza di sensibilizzazione allergica al basale, ma anche una minore incidenza di atopica dopo più di 8 anni di follow-up²⁴⁻²⁵.

Fumo e allergia: le basi fisiopatologiche (Tab. I)

Numerosi studi hanno cercato di comprendere i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali il fumo di sigaretta potrebbe determinare un incremento delle sensibilizzazioni atopiche.

Tab. I. Effetti da esposizione a fumo nella relazione fumo-allergia.

Autore	Effetto
Magnusson CG 1986 ⁶	Aumento IgE cordonali di neonati esposti al fumo passivo durante la gravidanza
Jarvis D et al. 1999 ²¹	Alterazione del rapporto Th1-Th2 • Incremento della risposta Th2 • Sensibilizzazione soprattutto nei soggetti predisposti
Lødrup Carlsen KC et al. 1998 ²⁷	Aumento serico della proteina cationica degli eosinofili Riduzione dei livelli di sCD14
Olivera DS et al. 2007 ²⁸	Aumento della permeabilità delle vie aeree Risposta citotossica a livello delle <i>tight junctions</i>
Gangl K et al. 2008 ²⁹	Alterazione della funzione di barriera dell'epitelio Passaggio di grandi quantità di allergeni
Rusznak C et al. 1999 ³⁰	Aumento di permeabilità dell'epitelio respiratorio indotta da Der p Maggiore penetrazione di allergeni
Rusznak C et al. 2001 ³¹	Azione sinergica di Der p e del fumo di sigaretta sulla liberazione dei mediatori di infiammazione (IL-8, IL-1 β , ICAM-1)
Sopori M 2002 ³²	Effetto immunosoppressore Minor rischio di sensibilizzazione atopica

Dopo lo storico studio di Magnusson⁶ sulle IgE cordonali di neonati esposti al fumo passivo durante la gravidanza, diversi lavori hanno indagato gli effetti del fumo sul sistema immune.

Dapprima studi su animali di laboratorio hanno evidenziato un incremento delle sensibilizzazioni nelle cavie esposte al fumo di sigaretta²⁶.

Successivamente questo effetto è stato dimostrato anche nell'uomo, evidenziando elevati livelli di IgE totali e specifiche in soggetti fumatori. In considerazione dell'evidente rapporto dose-dipendente, gli Autori hanno riconosciuto che il fumo è un fattore causale per l'aumento sierico delle IgE. Sono state fatte diverse speculazioni sull'argomento in parte spiegato dall'alterazione del rapporto Th1-Th2 indotta dal fumo, che potrebbe contribuire, attraverso un incremento della risposta Th2, ad una successiva sensibilizzazione, soprattutto nei soggetti predisposti²¹.

Altri meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare l'aumento delle risposte allergiche nei soggetti esposti al fumo di sigaretta.

Uno studio di coorte, ad esempio, ha evidenziato che, in bambini di 2 anni non asmatici esposti al fumo materno pre e post-natale, vi è un aumento sierico della proteina cationica degli eosinofili ed una riduzione dei livelli di sCD14, suggerendo che tali aspetti siano espressione di alterazioni del sistema immune favorevoli la comparsa delle malattie allergiche²⁷.

Un altro meccanismo mediante il quale il fumo è in grado di influenzare lo status atopico è la maggiore penetrazione degli allergeni attraverso l'epitelio respiratorio.

Le sostanze contenute nel fumo di sigaretta determinano un aumento della permeabilità delle vie aeree, attraverso un meccanismo complesso (comprendente anche una risposta citotossica), che si estrinseca soprattutto a livello delle *tight junctions*²⁸.

Gangl et al. hanno studiato, in vitro, l'effetto del fumo di sigaretta sulla permeabilità dell'epitelio delle vie aeree nei confronti dei tre principali allergeni respiratori: Der p2, Bet v1 e Phl p7. In questo studio è stato dimostrato che concentrazioni di fumo, comparabili a quelle trovate nei soggetti esposti, determinano un'alterazione della funzione di barriera dell'epitelio, che facilita il passaggio di grandi quantità di allergeni attraverso le vie aeree. Tutto ciò, secondo gli Autori, potrebbe contribuire all'esacerbazione di patologie allergiche e all'aggravamento dei sintomi respiratori²⁹.

Due lavori di Ruznack et al.^{30 31} hanno dimostrato

come il fumo di tabacco possa agire in maniera sinergica con gli allergeni, in particolare con Der p.

Nel primo studio gli Autori hanno evidenziato che il fumo aumenta in maniera esponenziale la permeabilità dell'epitelio respiratorio indotta da Der p, facilitandone la penetrazione.

Nel secondo studio viene sottolineata l'azione sinergica di Der p e del fumo di sigaretta sulla liberazione dei mediatori dell'infiammazione, in particolare di IL-8, IL-1 β e ICAM-1.

Altri studi invece sottolineano l'effetto immunosoppressore del fumo nel contribuire a diminuire il rischio di sensibilizzazione atopica³²; questo potrebbe spiegare, ad esempio, la minore prevalenza delle polmoniti da ipersensibilità nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Fumo e allergia: le prove contro (Tab. II)

Come anticipato, i dati relativi all'associazione tra fumo di sigaretta e allergia sono discordanti.

Tra i lavori che evidenziano l'incertezza e l'entità di tale associazione nel determinare un aumentato rischio di atopia nei bambini esposti al fumo citiamo la metanalisi di Strachan e Cook⁸, che pur in presenza di una notevole eterogeneità e numerosità dei soggetti in studio, riporta che gli effetti sono più consistenti, soltanto quando vengono separatamente considerati gli studi da esposizione perinatale a fumo passivo. Gli Autori hanno comunque sottolineato la debolezza di molti dei lavori oggetto della revisione, la loro eterogeneità e la mancata eliminazione di numerosi fattori confondenti.

Uno studio successivo condotto su 4.472 bambini³³ ha evidenziato un minor rischio di atopia nei soggetti esposti al fumo. Tuttavia questa indagine presenta un pesante *bias* in quanto la diagnosi di atopia veniva desunta non dall'esecuzione di un test diagnostico, ma dalla somministrazione di un questionario.

Lo studio più valido dal punto di vista metodologico è quello condotto da Murray et al.¹⁵, in cui sono stati selezionati in utero soggetti esposti al fumo e ad alto rischio di sviluppare patologie allergiche. Nei 369 bambini reclutati in utero non è stato evidenziato un aumentato rischio atopico correlato al fumo passivo. L'esposizione è stata desunta dalla somministrazione di un questionario e dalla determinazione della cotinina nel sangue cordonale alla nascita e nel sangue periferico ad un anno di vita (non effettuata in tutti i soggetti).

Tab. II. Fumo e allergia: le prove *contro*.

Autore	Numero bambini studiati	Tipo di studio	Vantaggi	Limiti	Conclusioni
Strachan DP et al. 1998 ⁸	46-13.315	Metanalisi	Metanalisi	Gli studi valutati sono datati, eterogenei tra loro e deboli dal punto di vista metodologico	È improbabile che il fumo dei genitori durante la gravidanza o la prima infanzia aumenti notevolmente il rischio di sensibilizzazione allergica
Hjern A et al., 2001 ³³	4472	Studio trasversale	Numero di pazienti	Diagnosi di atopia ottenuta con somministrazione di un questionario	Minor rischio di atopia nei soggetti esposti al fumo
Murray CS et al. 2004 ¹⁵	369	Longitudinale	Valutazione dell'esposizione al fumo mediante determinazione di: • cotinina plasmatica nel sangue cordonale alla nascita • cotinina nel sangue periferico ad un anno di vita	Numero limitato di pazienti	Non evidenza di un aumentato rischio atopico correlato al fumo passivo
Raherison C et al. 2007 ¹⁷	7798	Studio trasversale	Numero di pazienti	Età dei bambini al reclutamento (9 e 11 anni)	Non evidenza di un aumentato rischio atopico correlato al fumo passivo
Hancox RJ et al. 2008 ³⁵	1037	Studio di coorte	Numero di pazienti	• Prick test a 13 anni sono stati eseguiti soltanto nel 70% dei pazienti e sono stati ripetuti a 32 anni con estratti differenti • I dati dell'esposizione al fumo durante l'infanzia sono stati ottenuti solo per l'età compresa tra i 7 e i 13 anni • I dati sono stati ottenuti solo da ricordi a posteriori alla valutazione effettuata all'età di 9 anni	Minore rischio di sviluppare atopia rispetto ai non esposti

Un lavoro francese¹⁸, condotto su 7.798 bambini è giunto alle medesime conclusioni. I soggetti sono stati reclutati ad un'età compresa tra 9 e 11 anni, e questo costituisce il fattore di maggior debolezza dello studio, visto che i danni del fumo potrebbero avvenire durante la gravidanza e nella primissima infanzia. Tuttavia solo un anno più tardi, gli stessi Autori con la stessa popolazione sono giunti a conclusioni diametralmente opposte³⁴, affermando che il fumo materno è collegato ad un aumentato rischio di sensibilizzazione atopica. Più recentemente, Hancox et al.³⁵ hanno pubblicato uno studio di coorte condotto su 1037 individui se-

guiti dalla nascita fino all'età di 32 anni. Gli Autori concludono che i soggetti esposti al fumo presentano un minore rischio di sviluppare atopia rispetto ai non esposti. I risultati sono stati confermati anche per la popolazione a maggior rischio (figli di genitori allergici), che era stata esposta al fumo passivo o che aveva successivamente fumato in modo attivo ($p < 0,001$). Inoltre la riduzione del rischio è rimasta significativa anche dopo l'eliminazione dei fattori confondenti. Questo lavoro ha tuttavia dei limiti ammessi dagli stessi Autori: i prick test, effettuati per la prima volta a 13 anni, sono stati eseguiti solo nel

Secondo alcuni studi i soggetti esposti al fumo non presentano un rischio maggiore di sviluppare atopia rispetto ai non esposti, o addirittura presentano un rischio minore.

70% dei pazienti e ripetuti all'età di 32 anni con degli estratti differenti. Inoltre i dati dell'esposizione al fumo durante l'infanzia sono stati ottenuti solo per l'età compresa tra i 7 e i 13 anni; gli Autori non hanno considerato il fatto che in alcuni casi i soggetti avevano avuto una significativa esposizione al fumo di tabacco in altre età, e anche da fonti non parentali. Infine anche per quanto riguarda le informazioni relative all'esposizione al fumo in epoca prenatale, vi sono debolezze, in quanto i dati sono stati ottenuti solo sulla base dei ricordi, a posteriori rispetto alla valutazione effettuata all'età di 9 anni.

Fumo e allergia: le prove a favore (Tab. III)

Dopo la metanalisi di Strachan e Cook pubblicata su *Thorax*⁸, è stato condotto, su 342 bambini, lo studio *German Multicentre Allergy Study* (MAS), uno studio longitudinale che ha valutato, nei primi tre anni di vita, l'effetto dell'esposizione al fumo pre e post-natale sulla sensibilizzazione ad aero-allergeni ed allergeni alimentari. I risultati hanno evidenziato negli esposti un rischio significativamente più elevato di sensibilizzazione agli allergeni alimentari (OR = 2,3); tale riscontro non è stato però confermato per gli allergeni respiratori.

Gli Autori spiegano questo risultato con l'ipotesi che il fumo possa determinare un maggiore rischio di atopia soprattutto nella primissima infanzia, quando il bambino sviluppa delle sensibilizzazioni prevalentemente alimentari. L'esposizione al fumo durante lo svezzamento potrebbe dunque alterare le normali tappe dell'acquisizione della tolleranza alimentare¹³.

Un fattore importante nell'interazione tra fumo e sensibilizzazione allergica risiede sicuramente nella familiarità per atopia dei bambini esposti al fumo passivo. Secon-

do diversi studi, il maggiore rischio atopico collegato al fumo sarebbe limitato ai figli di genitori allergici, segno che una predisposizione genetica è fondamentale per lo sviluppo della sensibilizzazione atopica¹².

Tali riscontri sono confermati da un recente lavoro tedesco su 1.314 bambini³⁶, che evidenzia come l'esposizione continua al fumo materno determini in modo inequivocabile un aumento significativo del rischio allergico rispetto ai soggetti non esposti, ma solo nei bambini con entrambi i genitori allergici (OR = 4,8, 95% CI: 1,3-18,2) o con un solo genitore allergico (OR = 1,8, 95% CI: 1,1-2,9). Il rischio è inoltre significativamente maggiore per i maschi rispetto alle femmine, soprattutto per i bambini con un solo genitore allergico (OR = 2,1).

Nei bambini senza familiarità per atopia, gli Autori non hanno riscontrato nessun effetto del fumo sulla sensibilizzazione allergica (OR = 0,7, 95% CI: 0,4-1,3).

Il maggiore rischio atopico è collegato solo ad una regolare e continua esposizione al fumo durante la gravidanza e nella primissima infanzia^{34 37}, piuttosto che ad un'esposizione irregolare. Numerosi studi concordano sul fatto che sia soprattutto il fumo materno a determinare un aumento delle sensibilizzazioni nei bambini a rischio atopico^{34 36 37}; solo un lavoro nega questa associazione identificando nel fumo paterno il maggiore responsabile³⁸.

È importante, per spiegare i dati discordanti relativi all'associazione fumo-allergia, considerare separatamente i diversi allergeni. Appare chiaro che il fumo passivo è in grado di determinare una sensibilizzazione solo per le fonti alle quali il bambino è esposto sin dai primi mesi di vita.

Gli allergeni più frequentemente chiamati in causa sono quelli alimentari e i perenni, soprattutto acari della polvere ed epitelio di gatto^{12 34}.

Gli stessi risultati sono confermati dal recente lavoro di Lannero et al. effettuato su 2.965 bambini. In questo studio gli Autori sottolineano come l'esposizione al tabacco nei primi mesi di vita (e non in gravidanza) sia

Secondo diversi studi, il maggiore rischio atopico collegato al fumo sarebbe limitato ai figli di genitori allergici.

Tab. III. Fumo e allergia: le prove a favore.

Autore	Numero bambini studiati	Tipo di studio	Vantaggi	Limiti	Conclusioni
Studio MAS ¹³	342	Longitudinale	Studio longitudinale	Numero limitato di pazienti	Rischio significativamente più elevato di sensibilizzazione per allergeni alimentari (OR 2,3)
Krämer U et al. 2004 ¹²	369	Longitudinale	• Studio longitudinale • Determinazione della cotinina plasmatica	Numero limitato di pazienti	Maggiore rischio atopico collegato al fumo limitato ai figli di genitori allergici
Keil T et al. 2009 ³⁶	1314	Longitudinale	Studio longitudinale		Aumento significativo del rischio allergico nei bambini: • con entrambi genitori allergici (OR = 4,8, 95% CI, 1,3-18,2) • con un solo genitore allergico (OR = 1,8, 95% CI, 1,1-2,9) Rischio significativamente maggiore per i maschi (OR = 2,1).
Raherison C et al. 2008 ³⁴	7798	Studio di coorte		Età dei bambini al reclutamento (9 e 11 anni)	Il fumo materno determina un aumento delle sensibilizzazioni nei bambini a rischio atopico
Larsson ML et al. 2005 ¹⁸	692	Trasversale		Soggetti reclutati in età adulta	Il fumo paterno determina un aumento delle sensibilizzazioni
Krämer U et al. 2004 ¹²	1669	Trasversale	Determinazione della cotinina urinaria		Il fumo passivo determina sensibilizzazione solo per le fonti alle quali il bambino è esposto sin dai primi mesi di vita
Lannerö E et al. 2008 ³⁸	2965	Longitudinale	• Grandezza del campione • Separazione degli effetti della esposizione al fumo materno durante la gravidanza da quelli da esposizione postnatale • Differenziazione dell'impatto tra allergeni perenni e stagionali		Aumentato rischio di atopia in modo dose dipendente

associata ad un aumentato rischio di atopia in modo dose-dipendente. La probabilità di sviluppare allergie è dunque più elevata se entrambi i genitori sono fumatori e se fumano più di 10 sigarette al giorno ³⁸. I fattori di maggiore forza dello studio sono la grandezza del campione e la separazione degli effetti della esposizione al fumo materno durante la gravidanza da quelli da esposizione postnatale così come la differenziazione dell'impatto tra allergeni perenni e stagionali.

Conclusioni

Gli studi sull'associazione tra esposizione a fumo di sigaretta e rischio di sensibilizzazione atopica non giungono a conclusioni univoche.

Tuttavia, guardando nel dettaglio i dati della letteratura appare chiaro come sia necessario distinguere l'impatto del fumo sul bambino rispetto a quello sull'adulto.

Per quanto riguarda i bambini con familiarità per atopica, ci sono prove convincenti sul fatto che l'esposizione al fumo passivo possa determinare in maniera dose-dipendente un aumento del rischio di sensibilizzazione allergica.

Sono comunque necessari ulteriori studi multicentrici longitudinali per stabilire in maniera definitiva il nesso causale tra fumo e allergia.

Bibliografia

- 1 Jedrychowski W, Flak E. *Maternal smoking during pregnancy and postnatal exposure to environmental tobacco smoke as predisposition factors to acute respiratory infections*. Environ Health Perspect 1997;105:302-6.
- 2 Hajnal BL, Braun-Fahländer C, Grize L, et al. *Effect of environmental tobacco smoke exposure on respiratory symptoms in children*. SCARPOL Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. Schweiz Med Wochenshr 1999;129:723-30.
- 3 Złtkowska R, Zejda JE. *Fetal and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory health in children*. Eur J Epidemiol 2005;20:719-27.
- 4 Kukla L, Hrubá D, Tyrlik M. *Trends in respiratory morbidity of children in relation to their passive smoking exposure*. Cent Eur J Public Health 2006;14:180-5.
- 5 Vork KL, Broadwin RL, Blisdell RJ. *Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insight from meta-regression*. Environ Health Perspect 2007;115:1394-400.
- 6 Magnusson CG. *Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy*. J Allergy Clin Immunol 1986;78:898-904.
- 7 Oryszczyn MP, Godin J, Annesi I, et al. *In utero exposure to parental smoking, cotinine measurements and cord blood IgE*. J Allergy Clin Immunol 1991;87:1169-74.
- 8 Strachan DP, Cook DG. *Health effects of passive smoking.5. Parental smoking and allergic sensitisation in children*. Thorax 1998;53:117-123.
- 9 Burr ML, Merrett TG, Dunstan FD, et al. *The development of allergy in high-risk children*. Clin Exp Allergy 1997;27:1247-53.
- 10 Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, et al. *Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: effects of pre and post-natal events and maternal atopy*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:62-71.
- 11 Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, et al. *Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:755-62.
- 12 Krämer U, Lemmen CH, Behrendt H, et al. *The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children*. Br J Dermatol 2004;150:111-8.
- 13 Kulig M, Luck W, Lau S, et al. *Effect of pre- and post-natal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life*. Multicenter Allergy Study Group, Germany. Allergy 1999;54:220-8.
- 14 Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, et al. *Asthma, type-1 allergy and related conditions in 7- and 8-year-old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern*. Respir Med 1998;92:316-24.
- 15 Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, et al. *Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy*. Pediatr Pulmonol 2004;37:492-8.
- 16 Thomsen SF, Ulrik CS, Porsbjerg C, et al. *Early life exposures and risk of atopy among Danish children*. Allergy Asthma Proc 2006;27:110-4.
- 17 Raherison C, Penard-Morand C, Moreau D, et al. *In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren*. Respir Med 2007;101:107-17.
- 18 Larsson ML, Magnuson A, Montgomery SM. *Parental smoking and allergic sensitization in offspring defined by skin prick testing*. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:449-52.
- 19 Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, et al. *Factors related to allergic sensitization to aeroallergens in a cross-sectional study in adults: the Copenhagen Allergy Study*. Clin Exp Allergy 2001;31:1409-17.
- 20 Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, et al. *Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors*. Clin Exp Allergy 1994;24:530-9.
- 21 Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, et al. *The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:934-40.
- 22 Wüthrich B, Schindler C, Medici TC, et al. *IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population*. SAPALDIA Team. Int Arch Allergy Immunol 1996;111:396-402.
- 23 Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, et al. *Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample*. J Allergy Clin Immunol 1987;79:16-24.

- ²⁴ Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, et al. *Smoking and the development of allergic sensitization to aeroallergens in adults: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study.* Allergy 2001;56:328-32.
- ²⁵ Nielsen GD, Olsen O, Larsen ST, et al. *IgE-mediated sensitisation, rhinitis and asthma from occupational exposures: smoking as a model for airborne adjuvants?* Toxicology 2005;216:87-105.
- ²⁶ Rumold R, Jyrala M, Diaz-Sanchez D. *Secondhand smoke induces allergic sensitization in mice.* J Immunol 2001;167:4765-70.
- ²⁷ Lødrup Carlsen KC, Halvorsen R, Carlsen KH. *Serum inflammatory markers and effects on age and tobacco smoke exposure in young non-asthmatic children.* Acta Paediatr 1998;87:559-64.
- ²⁸ Olivera DS, Boggs SE, Beenhouwer C, et al. *Cellular mechanisms of mainstream cigarette smoke-induced lung epithelial tight junction permeability changes in vitro.* Inhal Toxicol 2007;19:13-22.
- ²⁹ Gangl K, Reininger R, Bernhard D, et al. *Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory.* Allergy 2009;64:398-405.
- ³⁰ Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL, et al. *Cigarette smoke potentiates house dust mite allergen-induced increase in the permeability of human bronchial epithelial cells in vitro.* Am J Respir Cell Mol Bio 1999;20:1238-50.
- ³¹ Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL, et al. *Interaction of cigarette smoke and house dust mite allergens on inflammatory mediator release from primary cultures of human bronchial epithelial cells.* Clin Exp Allergy 2001;31:226-38.
- ³² Sopori M. *Effects of cigarette smoke on the immune system.* Nat Rev Immunol 2002;2:372-7.
- ³³ Hjern A, Hedberg A, Haglund B, et al. *Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of swedish residents.* Clin Exp Allergy 2001;31:908-14.
- ³⁴ Raherison C, Pénard-Morand C, Moreau D, et al. *Smoking exposure and allergic sensitization in children according to maternal allergies.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:351-7.
- ³⁵ Hancox RJ, Welch D, Poulton R, et al. *Cigarette smoking and allergic sensitization: A 32-year population-based cohort study.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:38-42.
- ³⁶ Keil T, Lau S, Roll S, et al. *Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years.* Allergy 2009;64:445-51.
- ³⁷ Hansen K, Mangrio E, Lindström M, et al. *Early exposure to secondhand tobacco smoke and the development of allergic diseases in 4 year old children in Malmö, Sweden.* BMC Pediatr 2010;10:61-8.
- ³⁸ Lannerö E, Wickman M, van Hage M, et al. *Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children.* Thorax 2008;63:172-6.

Le infezioni da virus della varicella zoster e la loro prevenzione vaccinale.

Parte I: le manifestazioni cliniche dell'infezione da virus della varicella zoster (VVZ)

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Ciofi degli Atti¹ (coordinatore), Chiara Azzari², Giorgio Bartolozzi³, Susanna Esposito⁴, Gaetano Maria Fara⁵, Milena Lo Giudice⁶, Caterina Rizzo⁷



Parole chiave: virus varicella zoster, varicella, manifestazioni cliniche

Abstract

La varicella rappresenta oggi la malattia esantematica più frequente in Italia. È causata dal virus della varicella zoster, che si trasmette sia per via aerea che per contatto diretto, con un'elevata contagiosità. Per la prevenzione della varicella è disponibile un vaccino vivo attenuato; la vaccinazione universale non è inclusa nel Piano Nazionale Vaccini vigenti al 20/7/2011, ma è stata avviata in alcune Regioni. La Commissione Vaccini della SIAIP ha quindi considerato utile far il punto sulle infezioni da virus della varicella zoster e sulle loro possibilità di prevenzione. Il tema viene affrontato in due articoli successivi. Il primo, pubblicato in questo numero, è dedicato alle manifestazioni cliniche delle infezioni da virus della varicella zoster (VVZ), mentre il secondo, che comparirà in un numero successivo della RIAP, sarà dedicato alla sua prevenzione.

La varicella

Trasmissione, contagiosità e incubazione

La varicella è una malattia infettiva ad elevata contagiosità. L'uomo è l'unico ospite del VVZ e la trasmissione avviene per via aerea mediante le goccioline

respiratorie diffuse nell'aria quando una persona affetta tossisce o starnutisce, o tramite contatto diretto con lesione da varicella o da herpes zoster. La contagiosità inizia da 1 o 2 giorni prima della comparsa dell'eruzione e può durare fino alla comparsa delle croste.

¹ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Ospedale Meyer, Università di Firenze; ³ Università di Firenze; ⁴ Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Università di Roma La Sapienza; ⁶ Pediatra di Famiglia, Palermo; ⁷ Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma

martal.ciofidegliatti@opbg.net

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

Durante la gravidanza, il virus può essere trasmesso all'embrione o al feto attraverso la placenta.

Il periodo di incubazione della varicella è in media di 14-16 giorni, con una variabilità che può andare da 10 a 21 giorni. Il periodo d'incubazione può essere prolungato nei pazienti immunocompromessi e in quelli che hanno ricevuto un trattamento post-esposizione con immunoglobuline.

Per limitare il rischio di trasmissione, si consiglia di isolare i pazienti. In particolare, è raccomandato che i bambini colpiti dalla malattia restino a casa da scuola per almeno cinque giorni dalla comparsa delle prime vescicole. Per i pazienti ricoverati in ospedale, oltre alle precauzioni standard è raccomandata l'adozione delle precauzioni per limitare la trasmissione per via aerea e da contatto.

L'infezione produce immunità permanente in quasi tutte le persone immunocompetenti: raramente una persona presenta due volte questa malattia. Tuttavia, il virus non viene eliminato dall'organismo, ma rimane latente nei gangli delle radici nervose spinali. In alcuni casi, il virus si risveglia a distanza di anni o di decenni, dando luogo all'herpes zoster.

Anche se il virus non viene eliminato dall'organismo e rimane latente nei gangli delle radici nervose spinali, l'infezione produce immunità permanente in quasi tutte le persone immunocompetenti.

Le manifestazioni cliniche della varicella

Prima della comparsa dell'esantema, possono presentarsi 1-2 giorni di febbre e malessere. L'esordio dell'esantema si può accompagnare a sintomi generalizzati, quali anoressia, malessere, cefalea, corizza, faringodinia, artromialgie, dolori addominali e disuria. In genere subito dopo l'inizio delle manifestazioni cutanee compare un rialzo termico, di maggiore entità nell'adulto, che assume spesso un andamento a poussée in concomitanza con le nuove gittate di lesioni cutanee.

L'esantema inizia con macule eritematose pruriginose che evolvono nel giro di poche ore in papule e in

vescicole, ripiene di liquido sieroso. La fase crostosa è l'ultimo stadio evolutivo, prima della guarigione. Uno degli aspetti più caratteristici dell'esantema è la presenza contemporanea di maculo-papule, vescicole e croste ("a cielo stellato"), le gittate si verificano per due-tre giorni; il loro numero medio va da 300 a 400, ma può variare da meno di 50 a più di 1500. Dopo cinque sei giorni sono presenti solo elementi crostosi. La malattia trasmessa in ambito familiare presenta in generale un quadro clinico più severo.

La conferma di laboratorio

La diagnosi di laboratorio di varicella non è richiesta routinariamente, ma può essere utile per confermare la diagnosi clinica o determinare la possibile suscettibilità di un individuo di contrarre l'infezione.

Il metodo più utilizzato per la diagnosi è la reazione polimerasica a catena (PCR) su liquido prelevato dalle vescicole; sul liquido vescicolare è possibile anche l'isolamento virale. Un significativo incremento delle IgG su due campioni di sangue raccolti a distanza di 4 settimane, in fase acuta e convalescente, è diagnostico di infezione, ma si tratta di un metodo che richiede due prelievi ematici e non è quindi utilizzato di routine. La ricerca delle IgG su un unico campione è utile per studi di siero epidemiologia, che valutano la proporzione di individui immuni in una popolazione, o per valutare lo stato di suscettibilità di un singolo individuo.

Le complicanze

La varicella è generalmente una malattia a decorso lieve, anche se possono insorgere complicanze, che interessano il 3-5% dei bambini, e hanno una maggiore frequenza nell'adolescente e nell'adulto.

Le complicanze più frequenti sono le superinfezioni batteriche delle lesioni cutanee, soprattutto da *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus piogene*, altre possibili complicanze interessano il sistema nervoso centrale (SNC), respiratorio, ematologico.

La meningoencefalite (1 caso su 20.000) riguarda prevalentemente pazienti di età superiore ai 5 anni. È caratterizzata da convulsioni, alterato stato di coscienza e rigidità nucale; può essere fatale. I pazienti con cerebellite (1 caso su 4.000) presentano il quadro dell'atassia; la prognosi è buona.

Altre complicanze neurologiche includono l'ADEM (Acute Disseminated Encephalo-Myelitis), la poliradicolonevrite (sindrome di Guillain-Barré), la neurite ottica, la paralisi dei nervi cranici e la sindrome ipotalamica.

Il coinvolgimento polmonare, raro nel bambino, è più

frequente nel neonato e soprattutto in età adulta, dove può interessare fino al 4% dei pazienti. Questa complicanza sembra ancora più frequente nei fumatori ed in corso di varicella in gravidanza.

La porpora piastrinopenica in genere esordisce a diversi giorni dall'inizio della malattia con epistassi, emorragie cutaneo-mucose, ematuria o melena.

La varicella gravissima, emorragica generalizzata è una complicanza estremamente rara, che esordisce al termine della prima settimana, la cui patogenesi è probabilmente secondaria a coagulazione intravascolare disseminata (CID), ed è più frequente nei pazienti immunocompromessi.

La sindrome di Reye (in bambini in trattamento con salicilati) varia molto in termini di gravità, l'encefalopatia si sviluppa di solito intorno al 4°-5° giorno dopo la comparsa delle manifestazioni cutanee. Le manifestazioni dell'interessamento del SNC vanno da una lieve amnesia e un'importante letargia a episodi intermittenti di disorientamento e di agitazione che spesso progrediscono rapidamente fino al coma. L'epatomegalia si ha in circa il 40% dei casi, l'ittero è raro.

Nelle nazioni industrializzate, la letalità della varicella è stimata essere di 2-4 casi su 100.000, ma è più elevata nell'adulto e nell'anziano in cui si riscontra una letalità circa 15/20 volte superiore rispetto a quella osservata nell'infanzia. In età neonatale la letalità può raggiungere valori più alti e può essere più elevata nel soggetto immunodepresso.

Le complicanze più frequenti sono le superinfezioni batteriche delle lesioni cutanee e le complicanze neurologiche, tra cui la meningoencefalite, l'ADEM, la poliradicolonevrite (sindrome di Guillain-Barré), la neurite ottica.

La malattia in gruppi specifici di popolazione

Varicella dell'adolescente, dell'adulto e dell'anziano
La varicella nell'adolescente, nell'adulto e nell'anziano

si caratterizza per una maggiore estensione dell'esantema e la maggior frequenza di complicazioni. I sintomi sistemici (febbre, anoressia, astenia, cefalea, mucositi, artro-mialgie) sono più intensi; inoltre la varicella in età adulta è gravata dalla più frequente incidenza di complicanze a carico delle vie aeree inferiori.

Varicella in gravidanza e varicella congenita

La varicella in gravidanza è gravata da un maggior rischio di complicanze, rispetto a quanto osservato nella popolazione generale. Inoltre, se la varicella viene contratta da una donna in gravidanza, il VVZ può causare un'embriopatia (sindrome della varicella congenita). Il quadro della varicella congenita è caratterizzato da rari difetti cutanei, atrofia di un'estremità, microcefalia, difetti oculari e danni al SNC. Il rischio di embriopatia è dell'1-2%, se l'infezione è acquisita nelle prime 20 settimane di gestazione. I bambini che sono stati esposti al virus della varicella in utero dopo la ventesima settimana di gestazione possono sviluppare una varicella asintomatica e successivamente herpes zoster nei primi anni di vita.

Varicella neonatale

Si parla di varicella neonatale, quando la malattia si manifesta prima del 28° giorno di vita. Le forme più gravi (tasso di letalità fino al 30%) si verificano quando la madre presenti la varicella da 5 giorni prima del parto a 2 giorni dopo il parto.

Varicella dell'immuno-compromesso

I pazienti immuno-compromessi presentano un esantema molto più esteso e prolungato e sono a più alto rischio per le sovrainfezioni batteriche, la disseminazione viscerale e il decesso.

La varicella in gravidanza è gravata da un maggior rischio di complicanze. Inoltre, se la varicella viene contratta da una donna in gravidanza, il VVZ può causare un'embriopatia

Il trattamento

Generalmente, la terapia della varicella è solo sintomatica. Per il prurito possono essere utilizzati an-

tistaminici, mentre per la febbre il paracetamolo. I bambini con varicella non devono essere trattati con salicilati (aspirina), perché questo aumenta il rischio di sindrome di Reye.

Nei casi a maggior rischio di complicanze (neonati, lattanti, adolescenti, adulti, anziani, persone con malattie croniche o in trattamento con steroidi) e nei casi secondari familiari si può ricorrere a farmaci antivirali come l'acyclovir. La terapia antivirale non è raccomandata nei bambini con varicella altrimenti sani, visto che, somministrata per via orale entro 24 ore dall'inizio dell'esantema, determina solamente una modesta riduzione dei sintomi. Nei pazienti immunodepressi è raccomandata la terapia antivirale per via venosa.

I pazienti immuno-compromessi presentano un esantema molto più esteso e prolungato e sono a più alto rischio per le sovrainfezioni batteriche, la disseminazione viscerale e il decesso.

L'herpes zoster

La riattivazione del VVZ, latente nei gangli dorsali vertebrali o nei gangli dei nervi cranici durante l'infezione primaria causa l'herpes zoster (HZ), caratterizzato da lesioni vescicolari a grappolo, distribuite in un dermatomero.

Manifestazioni cliniche

La localizzazione dell'HZ è nel 50-60% dei casi toracica, 10-20% trigeminale, 10-20% cervicale, 5-10% lombare e in < 5% sacrale; nel 99% dei casi è unilaterale. Le lesioni, a grappolo, sono quelle tipiche della varicella e diventano croste nell'arco di circa 5 giorni. Va tenuto presente che il virus presente nelle vescicole può essere trasmesso per contatto, finché le vescicole non sono diventate croste.

L'herpes zoster può comparire nella vita anche 2 volte (6%) ed eccezionalmente più di due.

L'età di acquisizione della prima infezione con VZV

influenza l'età in cui si può manifestare l'HZ. Un'infezione intrauterina o nella primissima infanzia comporta un aumento di circa 35 volte di rischio di zoster nei primi 12 anni di vita, rispetto alla prima infezione contratta dopo i 12 anni.

La più tipica complicanza dell'HZ è la nevralgia post-erpetica, definita come la persistenza del dolore oltre un mese, e la cui frequenza aumenta dopo i 50 anni, in rapporto all'età, ed è invece assai rara nell'infanzia. I pazienti gravemente immunodepressi, soprattutto quelli con infezione da HIV, possono presentare malattia cutanea cronica o recidivante, retinite o coinvolgimento del SNC senza esantema.

L'HZ è raro in gravidanza e, trattandosi della riattivazione di un'infezione in un soggetto che comunque ha sviluppato una propria immunità, l'infezione embrio-fetale è considerata del tutto eccezionale.

Conferma di laboratorio

La conferma di HZ può essere effettuata mediante PCR o isolamento virale su liquido vescicolare.

Il trattamento

La terapia dell'HZ ha tre obiettivi principali: 1) trattare l'infezione virale, 2) gestire il dolore, 3) prevenire la nevralgia post-erpetica. Per questo, la gestione terapeutica è basata sull'uso di antivirali, corticosteroidi per via orale e, se necessario, terapia antidolorifica individualizzata.

Le lesioni dello zoster vanno coperte, in modo da ridurre la diffusione del VVZ a soggetti suscettibili e minimizzare il rischio di sovra infezione batterica.

Bibliografia di riferimento

Bowsher D. *The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population*. Eur J Pain 1999;3:335-42.

Centers for Disease Control and Prevention. *Varicella treatment questions and answers*. <http://www.cdc.gov>.

Heininger U, Seward JF. *Varicella*. Lancet 2006;368:1365-76.

Leung AK, Robson WL, Leong AG. *Herpes zoster in childhood*. J Pediatr Health Care 2006;20:300-3.

Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. *Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia*. Am Fam Physician 2000;61:2437-44, 2447-8.

Thomas SL, Hall AJ. *What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?* Lancet Infect Dis 2004;4:26-33.