RIAP

Rivista Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico
Salvatore Barberi

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

04

2014 • anno XXVIII

SIAIP

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Roberto Bernardini

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Giovanni Battista Pajno

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

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

PACINI EDITORE MEDICINA

Sommario RIAP 04

EDITORIALE 1

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi, Roberto Bernardini

VACCINI

Il nuovo vaccino antimeningococco B: implicazioni e prospettive di prevenzione vaccinale 2

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP
Caterina Rizzo, Paolo Bonanni, Rita Carsetti, Marta Ciofi degli Atti, Susanna Esposito, Francesca Lippi, Milena Logiudice, Luciana Nicolosi

PNEUMOALLERGOLOGIA

Ossigenoterapia ad alti flussi in età pediatrica: quali prospettive? 9

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

IMMUNOLOGIA

Ipereosinofilia e sindromi ipereosinofile 14

Giovanni Rolla, Monica Fornero

PNEUMOALLERGOLOGIA

Consensus internazionale sull'asma in età pediatrica (ICON) 25

LETTO E COMMENTATO DA

Francesca Saretta

Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review 34

S. Kuyucu, F . Mori, M. Atanaskovic-Markovic, et al.

2014 • anno XXVIII

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

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:
Manuela Mori, Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacinieditore.it

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

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

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

- Autori stranieri o argomenti internazionali
- Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie
- <40 Autore/i di età inferiore a 40 anni
- Revisione della letteratura
- Materiale iconografico
- Contributo originale
- Caso clinico
- Commissione SIAIP
- Pb Pediatra di base
- pai Pediatric Allergy and Immunology

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

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
04/2014 • 1

Editoriale

Numero IV, ultimo del 2014. Chiudiamo con un inserto speciale: la Consensus di Lipari sulla "Immunoterapia con allergeni". Coordinato da Giovanni B. Pajno, il gruppo di lavoro ha raccolto i risultati e le osservazioni emerse durante l'incontro: il risultato è una Consensus facilmente fruibile sia per il pediatra allergologo sia per il pediatra generalista, una sintesi documentata sull'evidenza di efficacia di questa terapia, con le indicazioni per avere un'appropriatezza delle prescrizioni in età pediatrica. È un lavoro complesso, attestato da informazioni minuziose; ci sono box e tabelle di sintesi che possono servire per chi vuole arrivare subito a conclusioni operative. In questo numero sono da segnalare due lavori.
Il lavoro della Commissione Vaccini, coordinata da Caterina Rizzo, sul nuovo vaccino antimeningococco B con relative implicazioni, legate soprattutto alle prospettive di prevenzione con alcune considerazioni: la più alta incidenza di malattia invasiva da Meningococco B si registra nel primo anno di vita specie tra i 4 e gli 8 mesi di vita; il 30% dei decessi si verifica in bambini di età inferiore ai 12 mesi; la vaccinazione è l'unico mezzo sicuro ed efficace per la protezione verso la malattia invasiva meningococcica.
Altro lavoro di elevato interesse è la "review" sull'Ipereosinofilia e le sindromi ipereosinofile di Giovanni Rolla e Monica Fornero: è un viaggio articolato dove attraverso la genetica, in particolare lo studio dei riarrangiamenti che coinvolgono i geni PDGFR alfa e beta, si cominciano a identificare quadri clinicamente simili ma prognosticamente differenti.
Infine segnaliamo la traduzione sintetica, in lingua Italiana, da Allergy della Consensus Internazionale relativo all'asma bronchiale nel bambino con lo scopo di rendere facilmente fruibile questo documento alla nostra comunità scientifica nazionale e condividere la appropriatezza gestionale di questo quadro clinico

Per il nuovo anno speriamo di portarvi, con il lavoro del nuovo Comitato Editoriale e della nuova Direzione della RIAP, alcune novità sul piano editoriale, trasferendo la rivista on line con libero accesso per tutti, riservando una copia cartacea soltanto per i nostri soci. È un cambiamento di rilievo cui stiamo lavorando con attenzione.
Sempre in tema di novità prossime ci sono due eventi che ci interessa proporvi, due eventi diretti **soprattutto** ai **"**giovani**"**. Il primo, a carattere nazionale, in ordine temporale, è stato organizzato a Bologna il 26 febbraio 2015 dagli stessi "Junior Members" ed è associato al Congresso Regionale SIAIP dell'Emilia Romagna. Questa iniziativa può essere quindi considerata una vera e propria "palestra" per le giovani promesse dell'allergologia pediatrica italiana. Dare loro voce, presentare le loro ricerche, confrontarsi da parte loro anche con chi "non più giovane" è uno stimolo e un arricchimento per tutti e per progetti futuri. Troverete nel nostro sito SIAIP l'intero programma dell'incontro.
Il secondo evento si terrà dal 5 al 7 marzo 2015 a Taormina in Sicilia: "Allergy School on Early Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases in Childhood". È un evento di livello Internazionale, il primo sotto l'egida dell'EAACI in Italia e in collaborazione con la SIAIP. È un'occasione da non perdere, soprattutto per i "giovani"; anche per questo sul sito SIAIP ed EAACI sono presenti tutte le informazioni opportune.
Questo numero vi arriverà dopo le festività natalizie: speriamo siano state serene, fonte di recupero di energie, proficue per i nuovi progetti di lavoro finalizzati alla "promozione" della salute nei bambini; finalizzati alla prevenzione, alla diagnosi e al trattamento dei bambini con patologia, in particolare quelli con patologia immuno-allergologica.

Cordialmente

Giampaolo Ricci	*Salvatore Barberi*	*Roberto Bernardini*
Direttore RIAP	Co-Direttore RIAP	Presidente SIAIP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

04/2014 • 2-8

Il nuovo vaccino antimeningococco B: implicazioni e prospettive di prevenzione vaccinale

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo[1] (*coordinatore*), Paolo Bonanni[2], Rita Carsetti[3], Marta Ciofi degli Atti[3], Susanna Esposito[4], Francesca Lippi[5], Milena Logiudice[6], Luciana Nicolosi[3]

Parole chiave: Meningococco B, vaccino; sicurezza, efficacia, meningite

Abstract

La *Neisseria meningitidis,* sierogruppo B, rappresenta oggi una delle principali cause di meningite e sepsi in età pediatrica. Recentemente è stato licenziato un nuovo vaccino. Lo scopo di questo articolo è quello di valutare implicazioni e prospettive di prevenzione della malattia invasiva da meningococco B attraverso il nuovo vaccino disponibile.

I dati disponibili dimostrano come la più alta incidenza di malattia invasiva da meningococco B si registra nel primo anno di vita, raggiungendo un picco di incidenza tra i 4 e gli 8 mesi di vita; il 30% dei decessi inoltre si verifica in bambini di età inferiore ai 12 mesi.

La vaccinazione rappresenta l'unico mezzo sicuro ed efficace per la difesa verso la malattia invasiva meningococcica. Attualmente, sono disponibili vaccini tetravalenti coniugati contro i ceppi A, C, W- 135 e Y. Il piano nazionale di prevenzione vaccinale 2012-2014 prevede una singola dose di vaccino antimeningococco C coniugato al compimento del primo anno di vita; è prevista anche la vaccinazione della coorte dei 12-14 anni ed il recupero dei bambini non vaccinati tra il secondo e il sesto anno di vita somministrando una singola dose. Il vaccino 4CMenB ha dimostrato un profilo beneficio rischio accettabile nei bambini e negli adolescenti, ma rimangono ancora aperte le domande legate alla persistenza ed efficacia del vaccino. Tuttavia, va evidenziato che fino ad ora contro le patologie invasive da meningococco B non esisteva alcuna possibilità di prevenzione e che questo vaccino apre un nuovo scenario per la prevenzione di una delle principali cause di meningite e sepsi in età pediatrica.

[1] Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma; [2] Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; [3] Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; [4] Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano,, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [5] Ospedale "Meyer", Università di Firenze; [6] Pediatra di Famiglia, Palermo

caterina.rizzo@iss.it

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

Introduzione

La *Neisseria meningitidis* rappresenta, a livello mondiale, una delle principali cause di meningite batterica e sepsi [1 2]. La trasmissione del meningococco avviene per via respiratoria, per aerosolizzazione o contatto di secrezioni del tratto respiratorio. L'unico serbatoio del meningococco è l'uomo, che ospita *la Neisseria meningitidis* nella mucosa delle vie aeree superiori (nasofaringe). I meningococchi possono essere classificati in 12 sierogruppi (A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), di cui i primi 3 sono responsabili di oltre il 90% dei casi di malattia meningococcica [1].

La prevalenza di portatori sani della malattia varia con l'età ed è maggiore negli adolescenti e nei giovani adulti. Circa il 5-10% degli adulti (in periodi non epidemici) sono portatori sani di meningococco [2] e questa percentuale può arrivare fino al 25% negli adolescenti sani [3]. La colonizzazione delle vie respiratorie è un fattore necessario ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia meningococcica. Fattori legati all'ospite, al patogeno, fattori ambientali e comportamentali concorrono allo sviluppo della malattia. Condizioni di immunocompromissione, come l'asplenia o il deficit del complemento, aumentano la suscettibilità dell'ospite all'infezione [2].

Il periodo d'incubazione della malattia varia da 1 a 10 giorni, anche se di solito i sintomi si sviluppano nell'arco di 3-4 giorni. La meningite è il quadro clinico più rappresentato (80-85% di tutti i casi riportati di malattia meningococcica), con o senza sepsi.

La malattia invasiva meningococcica continua a rappresentare la principale causa di meningite e, per quanto riguarda i casi di sepsi, è seconda solo alle infezioni pneumococciche. La malattia meningococcica inoltre, è associata a una significativa mortalità (10-20%) [4], soprattutto in età pediatrica. Inoltre, nel 20% dei casi si verificano sequele di tipo neurologico permanenti [5-7]. La letalità della sepsi raggiunge invece il 20% in età pediatrica [8 9].

I vaccini attualmente in uso in Italia sono costituiti da polisaccaridi capsulari purificati a elevato peso molecolare di sierogruppo A,C, Y, e W135. Esistono in commercio tre tipi di vaccino antimeningococcico:

- il vaccino monovalente antimeningococco C coniugato;
- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y coniugato;
- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y non coniugato.

In Italia il vaccino antimeningococco C è stato offerto dal 2005-2006, con strategie diverse, dalle diverse regioni. Dal 2012 è stato inserito nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 [10] e il vaccino viene offerto gratuitamente a tutti i nuovi nati a partire dal 13° mese d'età, tuttavia già dal 2009-2010 alcune regioni erano partite con la vaccinazione di tutti i nuovi nati [11].

A partire dall'introduzione del vaccino coniugato antimeningococco C, si è registrato un calo dell'incidenza dei casi di malattia invasiva da tale sierogruppo in tutte le classi di età [12 13].

In Europa e in Italia, nel gennaio 2013, è stato licenziato e autorizzato al commercio un nuovo vaccino contro il Meningococco B [14 15]. Le implicazioni e le prospettive di prevenzione attraverso questo vaccino sono di seguito descritte.

Patogenesi e prognosi

La meningite meningococcica, vista l'ampia variabilità di spettro clinico, ha una prognosi che dipende dal tipo e dalla severità della presentazione: il tasso di mortalità è infatti più elevato per la sepsi fulminante (fino al 55%), seguito dalla meningite associata a setticemia (quasi 25%) e in ultimo dalla meningite senza sepsi (nei paesi industrializzati < 5%) [16].

Nonostante siano disponibili procedure diagnostiche che permettono una più precoce diagnosi e terapie antibiotiche efficaci, la malattia meningococcica è comunque associata a una rilevante mortalità (10-20%) e morbidità a lungo termine (sequele permanenti in circa il 20% dei casi), soprattutto in età pediatrica. Inoltre, circa il 20% dei soggetti colpiti presenta sequele neurologiche permanenti. La letalità della sepsi è ancora maggiore, raggiungendo tassi di mortalità del 40% [16].

Una delle complicanze più temibili in corso di sepsi meningococcica è la Sindrome di Waterhouse-Friderichsen, forma caratterizzata da collasso cardiocircolatorio acuto, grave ipotensione che evolve rapidamente in shock, coagulazione intravascolare disseminata (CID) con grave ed estesa porpora cutanea, emorragia surrenalica bilaterale che comporta insufficienza surrenalica. Tale sindrome ha maggiore incidenza nei soggetti al di sotto dei 2 anni di età (Fig. 1).

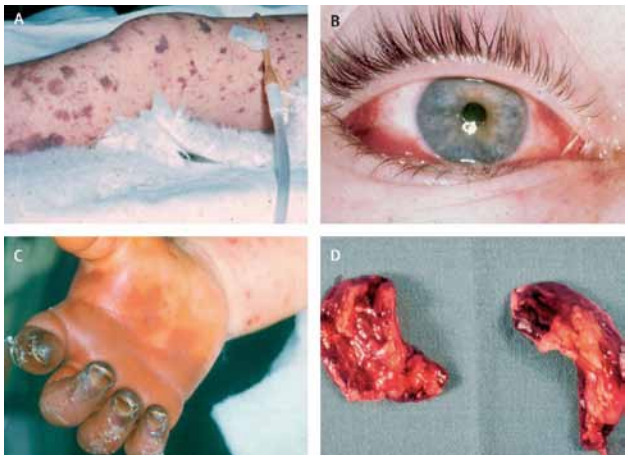


Fig. 1. Sepsi meningococcica fulminante. A = ecchimosi. B = emorragia intraoculare. C = trombosi e gangrena delle dita. D = emorragia surrrenalica (S. di Watherhouse-Friderichsen).

Impatto della malattia in europa e in italia

È difficile compiere una corretta valutazione dell'incidenza della malattia meningococcica al livello globale sia perché in molte nazioni mancano efficaci sistemi di sorveglianza e di conseguenza, sono dati incompleti, sia perché si riscontra una variabilità nell'incidenza e nei sierogruppi predominanti secondo l'area geografica.

In Europa esiste un sistema di sorveglianza delle malattie invasive meningococciche coordinato dal Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) raccoglie dati da tutti i paesi Europei [17].

La maggior parte dei casi di malattia segnalati prima del 1999, in Europa, era causata dai sierogruppi B e C, con un'incidenza complessiva di malattia pari a 1,67/100000 abitanti (prima dell'introduzione della vaccinazione antimeningococco C) e di 1,01/100000 nel 2006 con una letalità del 6-8%. Nel periodo 2006-2009 si è rilevata un'incidenza totale pari a 0,89/100000 [17].

Il tasso di letalità per tutte le malattie invasive da meningococco è pari a 8,7%, più alto in caso di setticemia (18,5%). Il tasso di letalità per le malattie da meningococco B (7,1%) è inferiore al tasso di letalità delle malattie invasive da sierogruppo C (15,5%).

Il picco d'incidenza della malattia si rileva al di sotto dei 5 anni di età (7,3/100000), seguito da un secondo picco nell'età adolescenziale (1,44/100000 nella fascia 15-24 anni). Negli altri gruppi di età invece la malattia è più rara.

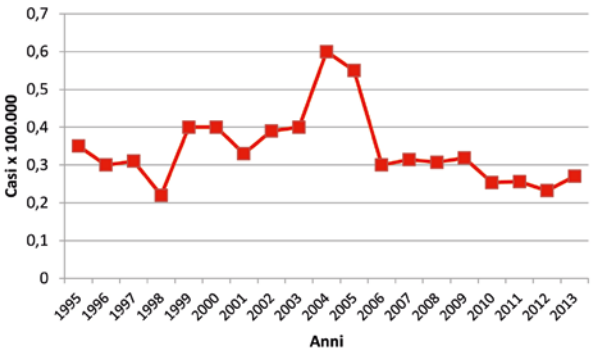


Fig. 2. Incidenza della malattia invasiva meningococcica in Italia nel periodo 1995-2013 (Fonte: Sorveglianza MIB, ISS).

In Italia, è stato istituito nel 1994, un sistema di sorveglianza delle meningiti da tutti gli agenti batterici e delle sepsi da *Neisseria meningitidis* [13]. L'andamento dell'incidenza della malattia da meningococco dal 1994 al 2013 è descritto in Figura 2.

L'incidenza nel 2013 è stata di 0,27 casi/100.000 abitanti con una distribuzione per fascia di età pari a: 3,2/100000 nei bambini < 1 anno di età; 1,1/100000 nei bambini tra 1 e 4 anni e 0,4/100000 negli adolescenti/giovani adulti (15-24 anni) per ridursi progressivamente nella fasce di età più adulte. Andamento del tutto sovrapponibile si osserva anche per il 2011 e 2012 (Tab. I).

In Figura 3 è mostrato l'andamento dei diversi sierotipi di meningococco responsabili di malattie invasive in Italia dal 1994 al 2013. Il sierogruppo B è sempre

Tab. I. Casi e incidenza di malattia invasiva da meningococco per età e anno 2011-2013 (Fonte: Sorveglianza MIB, ISS).

Fascia di età	Anno		
	2011	2012	2013
< 1	18 *(3,24)*	16 *(3,01)*	17 *(3,24)*
1-4	23 *(1,00)*	25 *(1,13)*	24 *(1,08)*
5-9	19 *(0,67)*	13 *(0,47)*	11 *(0,39)*
10-14	14 *(0,5)*	9 *(0,32)*	15 *(0,54)*
15-24	29 *(0,48)*	21 *(0,36)*	23 *(0,39)*
25-64	36 *(0,11)*	35 *(0,11)*	50 *(0,15)*
> 64	13 *(0,11)*	18 *(0,15)*	22 *(0,17)*
Totale	**152 *(0,52)***	**137 *(0,23)***	**162 *(0,27)***

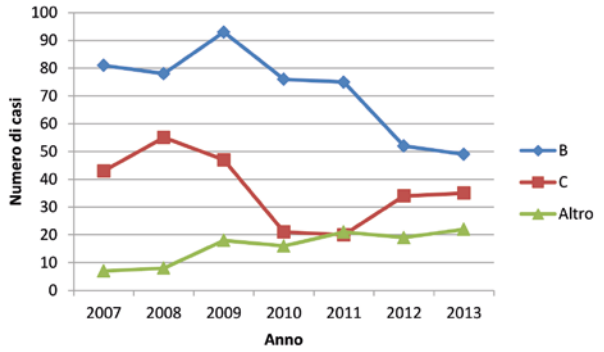


Fig. 3. Numero di casi di malattia invasiva da meningococco per sierogruppo e anno. Italia, 1994-2013 (Fonte: Sorveglianza MIB, ISS).

stato più frequente rispetto al sierogruppo C. Nonostante il sierogruppo B sia il più frequente, dal 1994 al 2005 il sierogruppo C è andato progressivamente aumentando mentre dal 2006 il numero di casi si è notevolmente ridotto, presumibilmente grazie all'introduzione del vaccino coniugato contro il meningococco C in Italia.

Il vaccino

Il 14 gennaio 2013 l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA) ha autorizzato l'immissione sul mercato del vaccino contro il meningococco B (Bexero®) [10 11].

L'approccio utilizzato per lo sviluppo di questo nuovo vaccino è stato diverso da quello utilizzato per lo sviluppo degli altri vaccini contro i meningococchi disponibili. Il vaccino è stato preparato a partire dal genoma del meningococco B, individuando i geni che codificano le proteine che fungono da antigene attraverso una tecnica conosciuta come "*reverse vaccinology*", sviluppata verso la fine degli anni '90 [18].

Si tratta di una tecnica innovativa per lo sviluppo di nuovi vaccini tramite il sequenziamento del genoma dei patogeni. Secondo questa nuova metodica le migliaia di geni codificate in tutta la sequenza di DNA sono sottoposte a un'analisi sofisticatissima al computer che identifica le proteine che potrebbero essere utilizzate per la messa a punto del vaccino. Questo tipo di analisi è in grado di scartare le proteine innocue e di concentrarsi sulle proteine secrete o espresse sulla superficie esterna del microbo, cioè quelle più facilmente riconoscibili dal sistema immunitario. Generalmente questo processo porta all'identificazione di poche centinaia di geni interessanti ai fini ricerca dello sviluppo del vaccino. Questi geni vengono poi rapidamente clonati al fine di produrre le proteine da essi codificate. Successivamente tali proteine sono esaminate in modelli animali per verificare la loro capacità di suscitare una risposta immunologica. Tramite questo screening si riesce a isolare una dozzina circa di antigeni candidati da sottoporre a ulteriore analisi.

Il nuovo vaccino contro il meningococco B (Bexero®), allo scopo di garantire la più ampia cross-protezione possibile, include 4 diversi antigeni di superficie del microrganismo (4CMenB): una proteina subcapsulare altamente conservata nota come PorA, varianti del *factor H binding protein* (fHbp), l'antigene meningococcico legante l'eparina (NHBA) e l'adesina A della *Neisseria* (NadA) [18]. Il legame all'eparina, può aumentare la resistenza del batterio nel siero [19-21].

Ogni antigene di superficie è importante per la sopravvivenza e la virulenza del batterio:

- **NZ PorA:** principale proteina delle Outer Membrane Vesicles (OMV) – produce una robusta risposta anticorpale;
- **fHbp: factor H binding protein:** lega il fattore H consentendo la sopravvivenza del batterio [22 23];
- **NHBA: Neisserial Heparin-Binding Antigen:** presente virtualmente in tutti i ceppi;
- **NadA: neisserial adhesin A:** promuove l'aderenza e l'invasione delle cellule epiteliali umane [24 25].

Secondo la scheda di registrazione il nuovo vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi, non è indicato il limite superiore, secondo la posologia indicata in Tabella II. Il vaccino 4CMenB ha dimostrato un profilo beneficio rischio accettabile nei bambini e negli adolescenti. Nei bambini di età ≤ 6 mesi, tre dosi di vaccino hanno dimostrato nella maggioranza dei bambini trattati una risposta anticorpale contro i quattro antigeni del vaccino. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riporta che Bexsero® può essere somministrato in concomitanza il vaccino esavalente, pneumococcico eptavalente coniugato, anti morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Purtroppo, essendo un vaccino nuovo, dal punto di vista della persistenza della risposta immunitaria non sono disponibili dati solidi di letteratura. Vi è evidenza di una riduzione dei i titoli anticorpali, a distanza di circa 3 anni dopo il completamento del ciclo primario, e che una dose booster in età prescolare è

Tab. II. Posologia e modo di somministrazione del vaccino contro il meningococco B (Fonte: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

Gruppo di età	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Lattanti di età compresa tra 2 a 5 mesi	3 dosi da 0,5 ml ciascuna con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi[a]	Non meno di 1 mese	Si, una dose tra i 12 ed i 15 mesi[b,c]
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Si, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno due mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo[c]
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Si, una dose nell'intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo[c]
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo[d]
Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti	2 dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo[d]

[a] La prima dose deve essere somministrata all'età di 2 mesi. La sicurezza e l'efficacia di Bexsero nei lattanti di età inferiore alle 8 settimane di vita non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.
[b] In caso di ritardo, la dose di richiamo deve essere somministrata entro i 24 mesi di età.
[c] Vedere paragrafo 5.1. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.
[d] Vedere paragrafo 5.1.
* Non sono disponibili dati in adulti di età pari o superiore ai 50 anni.

risultata ben tollerata e in grado di indurre una buona risposta [26]. Inoltre, non sono disponibili dati di letteratura circa l'effetto del vaccino sullo stato di portatore sano e sulla reale efficacia.
Il vaccino mostra un buon profilo di sicurezza, anche se solo l'utilizzo su larga scala permetterà di confermare quanto evidenziato dai trial clinici. L'RCP riporta che la reazione indesiderata più frequente è stata la febbre (≥ 38°C) riportata nel 69%-79% dei bambini vaccinati con 4CMenB insieme ai vaccini di routine. Episodi di febbre ≥ 39°C sono stati riportati nel 15-17% dei casi [27].

Discussione

La malattia invasiva da meningococco B ha una letalità di circa il 5% in tutte le fasce di età [28], e del 12,9% nella popolazione pediatrica. L'incidenza maggiore e di conseguenza la maggiore letalità, è stata osservata nei bambini al di sotto dei 5 anni e soprattutto nel primo anno di vita (3,2 per 100.000 nel primo anno e 1,1 per 100.000 tra 1-4 anni). La letalità è stata anche maggiore in pazienti con sepsi rispetto alla meningite, raggiungendo il 25% [16].
Anche in Italia, come in altri paesi Europei [28-30], il numero di casi si concentra nel primo anno di vita, con un picco tra i 4 e gli 8 mesi, suggerendo la necessità di concentrare le strategie vaccinali nei bambini nei primi mesi di vita.
Inoltre, è stato recentemente dimostrato che il vaccino recentemente licenziato 4CMenB (Bexero®) è altamente immunogeno anche nei bambini dopo 3 dosi [14 15].
In ogni caso, come dimostrato per altri vaccini (sia polisaccaridici coniugati sia proteici), per indurre una buona memoria immunologica e una protezione a lungo termine è sempre raccomandato somministrare una dose booster [31]. Tuttavia, a oggi non esistono raccomandazioni specifiche per questo vaccino, in quanto non sono ancora disponibili dati solidi che stimino la persistenza della risposta immunitaria, ma vi è evidenza che una dose booster è in grado di indurre una buona risposta [32].
Inoltre, gli effetti del nuovo vaccino sullo stato di portatore sono ancora in studio ma, se gli studi dimostreranno l'efficacia di tale trattamento, allargare ad altre fasce di età i programmi di vaccinazione potrebbe determinare un vantaggio per i soggetti di età inferiore ai 6 mesi che potrebbero essere non protetti non avendo compiuto il ciclo primario di vaccinazione.
Non si può tuttavia escludere che una singola dose somministrata dopo il primo anno possa proteggere i bambini attraverso il meccanismo della immunità di gregge (*herd immunity*), ma tale ipotesi per questo vaccino non è ancora stata dimostrata.

La riduzione dei portatori sani è considerata uno dei principali fattori determinanti il successo della vaccinazione antimeningococco C in Gran Bretagna [31] che, dal 1999, ha introdotto la vaccinazione di tutti i nuovi nati con il vaccino antimeningococco C osservando una progressiva riduzione del numero dei casi di meningite e sepsi da sierogruppo C, che storicamente si presentava con occasionali epidemie per la diffusione di un ceppo particolarmente virulento [33]. Tale traguardo è stato ottenuto vaccinando contemporaneamente i bambini, gli adolescenti e gli adulti.

A oggi, il vaccino contro il meningococco B è stato utilizzato, al livello internazionale, come strategia per controllare epidemie da meningococco di tipo B negli Stati Uniti e in Francia ed è in fase di introduzione in tutti i nuovi nati in Gran Bretagna [34]. Al livello nazionale, attualmente, il Sistema sanitario italiano deve ancora esprimersi circa l'opportunità di inserire il vaccino 4CMenB tra i vaccini offerti gratuitamente a tutti i nuovi nati. Anche se, alcune regioni (Basilicata, Puglia, Toscana e Veneto), a oggi, lo hanno inserito nel calendario vaccinale offrendolo, a tutti i nuovi nati, attivamente e gratuitamente.

Va tuttavia ricordato che il vaccino disponibile è costituito da 4 proteine sottocapsulari del meningococco B, che potrebbero non essere presenti in tutti gli isolati di meningococco B (attualmente il vaccino contro il meningococco B protegge verso il l'87% dei ceppi circolanti in Italia). È quindi fondamentale continuare rigorosi studi epidemiologici e molecolari per valutare se, sotto la selezione indotta dalla vaccinazione, nuovi ceppi che non esprimono una delle 4 proteine target del vaccino riescano a emergere [35].

La disponibilità di questo vaccino rappresenta sicuramente l'arma più efficace per la prevenzione delle malattie invasive da meningococco B. Rimangono aperte le domande legate alla persistenza, sicurezza ed efficacia del 4CMenB e sicuramente l'esiguo numero di casi annui a fronte di un elevato costo del vaccino potrebbe rendere sfavorevole il rapporto costi-benefici dal punto di vista della Sanità Pubblica. Tuttavia, il fatto che già alcune regioni (Basilicata, Puglia, Toscana e Veneto) abbiano introdotto il vaccino gratuitamente nel loro calendario, per tutti i nuovi nati, permetterà di disporre di dati utili per valutare l'impatto del vaccino nella popolazione.

Va, tuttavia, sottolineato che l'introduzione di questo vaccino nel calendario vaccinale, a causa dell'aumentato rischio di febbre elevata quando co-somministrato con altri vaccini, presuppone delle sedute aggiuntive per i neonati che potrebbero non essere sempre positivamente accolte dai genitori. Il ruolo del pediatra rimane fondamentale per comunicare ai genitori l'importanza di tutte le vaccinazioni, in quanto il mantenimento di coperture vaccinali elevate è fondamentale per proteggere la popolazione contro importanti malattie infettive, prevenire epidemie e evitare che si ripresentino malattie che sono state eliminate in Italia.

Bibliografia

1 D'Amelio R, Biselli R. *Meningococco*. In: *Le vaccinazioni*. Pisa: Pacini Editore 2000, pp. 359-77.

2 Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. *Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention*. Clin Epidemiol 2012;4:237-45.

3 Public Health England. *Immunisation against infectious disease - The Green Book*. UK Government 2014 [Ultimo accesso 2014 Sept 26]; URL: https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book

4 Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, et al. *The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease*. Vaccine 2011;29:3363-71.

5 Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. *Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years*. BMJ 2001;323:533-6.

6 Halket S, de Louvois J, Holt DE, et al. *Long term follow up after meningitis in infancy: behaviour of teenagers*. Arch Dis Child 2003;88:395-8.

7 de Louvois J, Halket S, Harvey D. *Effect of meningitis in infancy on school-leaving examination results*. Arch Dis Child 2007; 92:959-62.

8 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med 2001;29:1303-10.

9 Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. *The epidemiology of severe sepsis in children in the United States*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:695-701.

10 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Presidenza del Consiglio dei Ministri 2012 February 22 [Ultimo accesso 2014 May 30]; URL: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_035260_54%20csr%20punto%204.pdf

11 Alfonsi V, D'Ancona F, Giambi C, et al.; Regional Coordinators for Infectious Diseases and *Vaccinations. Current immunization policies for pneumococcal, meningococcal C, varicella and rotavirus vaccinations in Italy*. Health Policy 2011;103:176-83.

12 Bechini A, Levi M, Boccalini S, et al. *Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up*

vaccination strategy against Neisseria meningitidis C in Tuscany, Italy. Vaccine 2012;30:6396-401.

13 Istituto Superiore di Sanità. *Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive.* http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf; Accesso effettuato Novembre 2014.

14 Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. *Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial.* JAMA 2012;307:573-82.

15 Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. *Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study.* Lancet 2012;379:617-24.

16 Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al.; Italian Group for the Study of Invasive Bacterial Disease. *Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing.* Vaccine 2014;32:1187-91.

17 European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe.* ECDC 2011 [Ultimo accesso 2014 May 28]; URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf

18 Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, et al. *The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens.* Vaccine 2012;30 (Suppl 2):B87-97.

19 Serruto D, Spadafina T, Ciucchi L, et al. *Neisseria meningitidis GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans.* Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:3770-5.

20 Welsch JA, Moe GR, Rossi R, et al. *Antibody to genome-derived neisserial antigen 2132, a Neisseria meningitidis candidate vaccine, confers protection against bacteremia in the absence of complement-mediated bactericidal activity.* J Infect Dis 2003;188:1730-40.

21 Plested JS, Granoff DM. *Vaccine-induced opsonophagocytic immunity to Neisseria meningitidis group B.* Clin Vaccine Immunol 2008;15:799-804.

22 Madico G, Welsch JA, Lewis LA, et al. *The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance.* J Immunol 2006;177:501-10.

23 Schneider MC, Exley RM, Chan H, et al. *Functional significance of factor H binding to Neisseria meningitidis.* J Immunol 2006;176:7566-75.

24 Comanducci M, Bambini S, Brunelli B, et al. *NadA, a novel vaccine candidate of Neisseria meningitidis.* J Exp Med 2002;195:1445-54.

25 Capecchi B, Adu-Bobie J, Di Marcello F, et al. *Neisseria meningitidis NadA is a new invasin which promotes bacterial adhesion to and penetration into human epithelial cells.* Mol Microbiol 2005;55:687-98.

26 Snape MD, Philip J, John TM, et al. *Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial.* Pediatr Infect Dis J 2013;32:1116-21.

27 Institut national de santé publique du Québec. *Initial Dose of a Multicomponent Serogroup B Meningococcal Vaccine in the Saguenay–Lac-Saint-Jean Region, Québec, Canada: An Interim Safety Surveillance Report.* Disponibile su: http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1902_SerogroupB_Meningococcal_Vaccine.pdf

28 Ladhani SN, Flood JS, Ramsay ME, et al. *Invasive meningococcal disease in England and Wales: implications for the introduction of new vaccines.* Vaccine 2012;30:3710-6.

29 Levy C, Taha MK, Weil OC, et al. *Association of meningococcal phenotypes and genotypes with clinical characteristics and mortality of meningitis in children.* Pediatr Infect Dis J 2010;29:618-23.

30 Hershey JH, Hitchcock W. *Epidemiology and meningococcal serogroup distribution in the United States.* Clin Pediatr (Phila) 2010;49:519-24.

31 Trotter CL, Edmunds WJ. *Modelling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales.* Br Med J 2002;324:809.

32 Snape MD, Philip J, John TM, et al. *Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial.* Pediatr Infect Dis J 2013;32:1116-21.

33 Gray S, Campbell H, Marsh J, et al. Poster P041. 17th International Pathogenic Conference (IPNC). 2010. Available at: http://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC 2010 abstracts.pdf [Accessed March 27, 2013].

34 Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). *JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK.* JCVI 2014 March https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf

35 Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. *Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment.* Lancet Infect Dis 2013;13:416-25.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
04/2014 • 9-13

Ossigenoterapia ad alti flussi in età pediatrica: quali prospettive?

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Lorenza Serradori[1] Raffaele Amelio[2], Claudia Calogero[3], Iolanda Chinellato[4], Piera Catania[5], Vincenzo Ragazzo[5], Michele Miraglia del Giudice[6] (*coordinatore*)

Parole chiave: ossigenoterapia ad alti flussi, distress respiratorio, bronchiolite

Abstract
L'ossigenoterapia ad alti flussi (OAF), è un metodo di supporto ventilatorio a circuito aperto, sicuro, non invasivo e ben tollerato che negli ultimi anni è sempre più impiegato nel paziente pediatrico con distress respiratorio. Il razionale di tale metodica consiste nel lavaggio della CO2 nello spazio morto naso-faringeo, nel riscaldamento e umidificazione ottimale dei gas respiratori e nel fornire una pressione positiva che riduce il lavoro dei muscoli respiratori, mantiene l'apertura degli alveoli, previene le microatelectasie riducendo il mismatch ventilo-perfusorio, cioè la mancata corrispondenza fra ventilazione e perfusione. Nel trattamento della bronchiolite, ci sono molte osservazioni che suggeriscono risultati favorevoli mentre nell'asma non vi sono attualmente indicazioni.

Introduzione

L'ossigenoterapia ad alti flussi (OAF), cioè con flussi maggiori del picco inspiratorio del bambino, è un metodo di supporto ventilatorio a circuito aperto, sicuro, non invasivo e ben tollerato che negli ultimi anni è sempre più impiegato nel paziente pediatrico con distress respiratorio [1] perché, riducendo il lavoro muscolare [2], ne migliora la gestione delle fasi più critiche con minor necessità di intubazione [3].

Per il supporto ventilatorio ad alti flussi si utilizzano dei dispositivi che sono in grado di:

- erogare una miscela di gas riscaldati ed umidificati (a 37°C la miscela presenta il 100% di umidità relativa) con flusso variabile da 5 a 45 l/min;
- consentire di impostare in maniera certa la frazione di ossigeno inspirata (FiO_2) variabile da 21% fino al 60% permettendo di somministrare ossigeno in base al fabbisogno del bambino;

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

michele.miraglia@unina2.it

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

- utilizzare apposite cannule nasali che, non occludendo le narici per più del 50%, mantengono il circuito aperto.

L'uso di tali apparecchi consente quindi di pre-selezionare in maniera certa la FiO_2 desiderata e di erogare ossigeno in una miscela di gas (aria e ossigeno) con flusso tale che sia maggiore del picco di flusso inspiratorio del bambino al fine di mantenere adeguati valori di saturazione periferica di O_2 e accettabili valori di pCO_2. Erogando flussi inferiori al suo picco inspiratorio, il bambino respirerebbe, nel corso dei suoi spontanei atti respiratori, anche aria ambiente con l'effetto di abbassare la concentrazione di O_2 nella miscela inspirata pre-impostata nell'apparecchio. Con tale sistema siamo pertanto sicuri, attraverso anche uno stretto monitoraggio, che stiamo somministrando, a quel bambino, una FiO_2 a concentrazione certa.
Il calcolo del flusso da erogare (consigliato anche dalle case produttrici) è il seguente:

Flusso in l/min = peso del bambino in kg + 1

In alternativa il flusso inspiratorio può essere calcolato con formule più precise (Appendice 1). Si ricorda che flussi di molto eccedenti il picco inspiratorio possono causare pneumotorace iatrogeno [4].
Tali dispositivi, come detto, erogano ossigeno umidificato e riscaldato e possono offrire vantaggi rispetto ai metodi convenzionali (ossigeno in cappetta o occhialini per O_2) [5 6] anche se ciò è variabile e può dipendere dalla diversa realtà clinica [7]. Il circuito termoregolato dell'apparecchio permette di somministrare livelli ottimali di calore e umidità evitando la formazione della condensa. Il vantaggio d'inspirare una miscela di gas correttamente umidificata e riscaldata (34°-37°C), consente alle ciglia di esprimere meglio le proprie capacità funzionali di clearance [8].
Il rinofaringe inoltre viene liberato dai gas grazie alle dimensioni delle naso-cannule che non occludendo uno spazio superiore al 50% delle narici permettono l'uscita dei gas contenuti nello spazio morto.

Meccanismo d'azione

Il razionale dell'impiego dell' OAF (Box 1) dipende dal suo meccanismo d'azione che consente:

- **Wash out della CO_2 nello spazio morto naso-faringeo**
  Il "lavaggio" dello spazio morto delle vie aeree superiori si realizza grazie alla somministrazione di elevati flussi di gas all'ingresso e alla presenza di abbondanti quantità di gas appena erogato che riducono il rebreathing della CO_2. La riduzione inoltre dello spazio morto, considerato nella sua totalità, comporta un aumento della ventilazione alveolare che migliora l'efficienza respiratoria [9]. Val la pena ricordare che lo spazio morto anatomico è il volume di aria intrappolata nelle vie aeree di conduzione (dalla bocca ai bronchioli terminali) che non partecipa alla diffusione dell'O_2 e della CO_2 fra gas e globuli rossi ed ha la sola funzione di conduzione.

- **Condizionamento ottimale dei gas respiratori**
  Il riscaldamento e l'umidificazione dei gas inspirati consentono di: ridurre la broncocostrizione reattiva agli stimoli secchi e freddi, aumentare la compliance polmonare e favorire il lavoro di clearance muco-ciliare.

- **Riduzione dell'attività metabolica**
  Il processo di riscaldamento e addizione di vapore acqueo ai gas respiratori nelle prime vie aeree richiede un'importante quota di energia. Dal momento che tale lavoro viene fornito in parte dal device abbiamo un notevole risparmio sul lavoro metabolico del bambino.

- **Riduzione resistenze inspiratorie e pressione positiva di distensione**
  A differenza della CPAP, costituita da un circuito chiuso che consente l'impostazione ed il controllo delle pressioni somministrate, l'OAF non consente il monitoraggio dell'entità delle pressioni erogate. Intuitivamente a flussi crescenti le pressioni saranno più elevate tuttavia, pur riconoscendo una relazione di incremento lineare tra i due parametri, si ravvede in tale campo un'ampia variabilità di comportamento tra paziente e paziente. Si può comunque ritenere che l'OAF generi

Box 1. Razionale degli alti flussi.

- EVITARE O_2 freddo che aumenta la lesività sulla mucosa, le resistenze polmonari e la reattività muscolare
- EVITARE O_2 non umidificato che causa disidratazione delle secrezioni, riduzione dello spessore del film liquido e riduzione della clearance ciliare
- FORNIRE una pressione positiva (anche se non conosciuta) che riduce il lavoro dei muscoli respiratori, mantiene l'apertura degli alveoli, previene le microatelectasie riducendo il mismatch ventilo-perfusorio, cioè la mancata corrispondenza fra ventilazione e perfusione

un effetto pressione. È stato evidenziato che su neonati e prematuri, flussi di 4-6 l/min generano pressioni medie rispettivamente di 4 e 6 cmH_2O, analoghe a quelle comunemente utilizzate con la CPAP.

Indicazioni e controindicazioni generali all'oaf

I comuni sistemi di erogazione di ossigeno (mascherina, "occhialini" con cannule nasali" ecc.) sono abitualmente poco tollerati dal lattante e dal bambino. L'OAF é, fra i sistemi non invasivi di ossigenoterapia, quello meglio tollerato permettendo di ridurre il ricorso all'intubazione evitando così anche farmaci per la sedazione [10]. Tale supporto ventilatorio non invasivo, in età pediatrica, trova diverse indicazioni anche al di fuori della classica bronchiolite del lattante, infatti il suo utilizzo è previsto per casi **di ipossiemia con distress respiratorio e lieve ipercapnia**. È quindi utilizzabile in alcune polmoniti con decorso clinico severo, nelle malattie neuromuscolari, nell'insufficienza cardiaca secondaria a miocardiopatie [11] e non, nelle ostruzioni non transitorie delle prime vie respiratorie, nei traumi e nelle condizioni post-chirurgiche. L'OAF è stata impiegata anche con successo nelle apnee del sonno del bambino [12] e può prevenire le reazioni infiammatorie ed il riflesso broncocostrittore naso-polmonare provocato dall'inalazione di aria fredda e secca [13]. L'OAF inoltre previene le apnee secondarie all'ipercapnia [14] e garantisce dei tempi di ventilazione e di ospedalizzazione più brevi riducendo, come detto, anche la probabilità che si debba ricorrere all' intubazione in relazione ad un peggioramento clinico e dei parametri vitali [3].
Esistono peraltro delle controindicazioni all'impiego dell'OAF che sono elencate nel Box 2.

Box 2. Criteri di esclusione all'utilizzo dell'OAF.

- Ritenzione di CO_2
- Acidosi severa (respiratoria e/o metabolica)
- Apnee ricorrenti/persistenti
- Necessità di FiO_2 > 60% per mantenere adeguate saturazioni di O_2

Indicazioni nella bronchiolite

Il trattamento della bronchiolite, oltre che alla corretta idratazione, è orientato al supporto respiratorio in quanto nessun trattamento farmacologico ha mostrato di migliorare in maniera significativa l'outcome clinico. Alcuni ~~lavori~~ studi del 2011 e del 2013 non hanno dimostrato efficacia per i beta 2-agonisti per via inalatoria come pure per gli steroidi per via inalatoria e sistemica[15 16]. Altri studi hanno dimostrato che l'adrenalina nebulizzata non è significativamente efficace nel migliorare l'outcome clinico e la permanenza in ospedale così come nessuna efficacia è stata dimostrata per gli anti-leucotrienici, DNase inalata o furosemide nebulizzata [17]. L'ossigeno umidificato può essere somministrato usando naso-cannule o maschera attraverso i tradizionali erogatori di O_2 [18]. Una recente osservazione ha comparato l'efficacia dell'OAF verso la nCPAP in una terapia intensiva pediatrica per il trattamento del bambino con bronchiolite [19]. I lattanti avevano fra 2 e 6 settimane di vita con peso da 3,7 a 5 kg. Il flusso iniziale era 1 l/kg/min nella prima ora. Se lo stato iniziale non migliorava si aumentava di 1 l/kg/min fino a 3 l/kg/min (con massimo flusso consentito di 8 l/min complessivi). In caso di necessità di porre la FiO_2 a valori > 40%, si passava a nCPAP considerando fallito il tentativo con l'OAF. Il flusso erogato (massimo di 8 l/min) è stato sufficiente a raggiungere e mantenere una saturazione di ossigeno > 94%. Dopo riduzione graduale, se il lattante rimaneva stabile a 2 l/min, l'alto flusso veniva sospeso.
Tutti i piccoli lattanti venivano monitorati per FC-FR-PA-SpO_2 in maniera continua con trascrizione oraria dei parametri. L'emogas capillare veniva eseguita all'ingresso e ripetuta ogni 24 ore. Tutti i pazienti avevano un catetere venoso periferico per l'infusione di soluzione glucosata e.v. ed erano nutriti con alimentazione oro gastrica continua.
Lo svezzamento dall'ossigenoterapia iniziava quando la FiO_2 era < a 25% e la pCO_2 < 45 mmHg.
Gli Autori giungono alla conclusione che l'OAF è efficace come la nCPAP nel migliorare il distress respiratorio nei lattanti con bronchiolite acuta, garantendo migliore maneggevolezza.
In un'altra osservazione relativa a 13 lattanti, ricoverati con bronchiolite in terapia intensiva per pregresse patologie mediche o chirurgiche, la OAF erogata a 8 l/min determinava un incremento nel volume polmonare di fine espirazione ed un aumento della SpO_2 [20].
Benché ci sia un'insufficiente validazione per i punteggi clinici nella dispnea acuta del bambino [21], ci sono osservazioni sull'utilizzo dell'OAF nelle bronchioliti moderate-severe anche al di fuori delle terapie intensive pediatriche. Uno studio pilota suggerisce che la

somministrazione può essere effettuata con OAF riscaldato e umidificato erogati attraverso cannule nasali applicabili anche in ambiente non intensivo [16]. Gli Autori dello studio applicano questa metodica nelle bronchioliti moderate-severe con Sp O_2 < 92% in lattanti dai 3 agli 8 mesi con flussi di 7-8 l/min.
Nonostante tali incoraggianti segnalazioni, una recente review Cochrane afferma che non ci sono evidenze sufficienti per confermare la reale efficacia dell'OAF nella terapia della bronchiolite nei bambini con età inferiore a 24 mesi [22]. Sono sicuramente necessari nuovi studi per identificare dei diversi fenotipi di bronchiolite (per età, per tipologia di virus coinvolto ecc.) in relazione all'efficacia della terapia con OAF.
La terapia con OAF richiede sempre stretto monitoraggio infermieristico e medico come riportato nel Box 3.

Box 3. Criteri per un corretto monitoraggio in corso di terapia con OAF.

- FC- FR - SpO_2: monitoraggio continuo
- Emogasanalisi cap/venosa/arteriosa all'ingresso a seguire su indicazione clinica
- PA all'ingresso e su indicazione clinica
- Corretto posizionamento delle cannule nasali che non devono occupare più del 50% della narice, rimozione con garza delle secrezioni nasali ogni 30 minuti se ostruiscono lo spazio in narice attorno alla cannula e/o la cannula stessa.
- Valutazione della distensione gastrica (può causare vomito)
- Valutazione della pressione esercitata dai tubi che reggono i naselli sui padiglioni auricolari e sul viso
- Trascrizione dei parametri ogni 4 ore oppure, più ravvicinata, in base all'andamento clinico

Conclusione

L'OAF è una metodica ventilatoria, non invasiva che potrà avere discreto seguito, benché in situazioni cliniche ben definite, per la maneggevolezza, i pochissimi effetti collaterali e la buona tolleranza del piccolo paziente a questa terapia. Nel trattamento delle bronchioliti, ci sono molte osservazioni che suggeriscono risultati favorevoli in termini di riduzione dei tempi di degenza, minor probabilità del ricorso all'intubazione e ricovero in terapia intensiva con la possibilità quindi di proseguire l'assistenza ventilatoria nel reparto di degenza con minor disagio per il piccolo paziente e conseguente contrazione dei costi gestionali. Nell'asma le osservazioni sono inconsistenti per formulare indicazioni precise.
Come affermato nella recente metanalisi della Cochrane, in relazione alla sicurezza ed efficacia della terapia con OAF23, i dati disponibili non orientano inequivocabilmente verso l'efficacia che potrebbe essere dimostrata solo in alcune tipologie di bambini o in specifiche eziologie. Pertanto nuove osservazioni, mirate a questi aspetti, potranno fare luce sul fenotipo di distress respiratorio che potrà meglio giovarsi della terapia con OAF.

Bibliografia

1 Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. *High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation.* Pediatr Emerg Care 2013;29:888-92.

2 Nievas IF, Anand KJ. *Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit.* J Pediatr Pharmacol Ther 2013;18:88-104.

3 Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, et al. *Reduced intubation rates for infants after introduction of high flow nasal prong oxygen delivery.* Intensive Care Med 2011;3:847-52.

4 Hegde S, Prodhan P. *Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases.* Pediatrics 2013;131:e939-44.

5 Duke T. *CPAP: a guide for clinicians in developing countries.* Paediatr Int Child Health 2014;34:3-11.

6 Metge P, Grimaldi C, Hassid S, et al. *Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit.* Eur J Pediatr 2014;173:953-8.

7 Kubicka ZJ, Limauro J, Darnell RA. *Heated humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure?.* Pediatrics 2008;121:82-8.

8 Stannard W, O'Callaghan C. *Ciliary function and the role of cilia in clearance.* J Aerosol Med 2006;19:110-5.

9 Rubin S, Ghuman A, Deakers T, et al. *Effort of breathing in children receiving high-flow nasal cannula.* Pediatr Crit Care Med 2014;15:1-6.

10 Beggs S, Wong ZH, Kaul S, et al. *High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis.* Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD009609.

11 Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Bogossian F. *A case series of paediatric high flow nasal cannula therapy.* Aust Crit Care 2013;26:189-92.

[12] McGinley B, Halbower A, Schwartz AR, et al. *Effect of a high-flow open nasal cannula system on obstructive sleep apnoea in children.* Pediatrics 2009;124:179-88.

[13] Spentzas T, Minarik M, Patters AB, et al. *Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula.* J Intensive Care Med 2009;24:323-8.

[14] Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. *Reserach in high flow therapy: mechanisms of* action. Respir Med 2009;103:1400-5.

[15] Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, et al. *Steroid and bronchodilatators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis.* BMJ 2011; 342:d1714.

[16] Bressan S, Balzani M, Krauss B, et al. *High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study.* Eur J Pediatr 2013;172:1649-56.

[17] Hartling L, Bialy LM, vandermeer B, et al. *Epinephrine for bronchiolitis.* Cochrane Database Syst Rev 2011;15:CD003123.

[18] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and management of Brochiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis.* Pediatrics 2006;118:1774-93.

[19] Metge P, Grimaldi C, Hassid S, et al. *Comparison of a hig-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit.* Eur J Pediatr 2014l;173:953-8.

[20] Hough JL, Pham TM, Schibler A. *Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis.* Pediatr Crit Care Med 2014;15:e214-9.

[21] Bekhof J, Reimink R, Brand PL. *Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children.* Paediatr Respir Rev 2014;15:98-112.

[22] Beggs S, Wong ZH, Kaul S, et al. *High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis.* Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD009609.

[23] Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, et al. *High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children.* Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD009850.

Appendice 1. Come si calcola il flusso inspiratorio

- Flusso inspiratorio (l/min) = Ventilazione minuto/Tempo di frazione inspiratoria
- Ventilazione minuto (ml) = Tidal Volume (Vt)(circa 5-10 ml/kg) x FR (atti/min)
- Tempo di frazione inspiratoria (sec) = Tempo di inspirazione (TI)/Tempo per un ciclo respiratorio totale
- Tempo per un ciclo respiratorio totale = 60 sec/FR

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
04/2014 • 14-24

Ipereosinofilia e sindromi ipereosinofile

Giovanni Rolla, Monica Fornero

Parole chiave: Eosinofilia, DRESS, sindrome ipereosinofila, polmonite eosinofila, gastroenterite eosinofila, strongiloidiasi, aspergillosi broncopolmonare allergica, mepolizumab

Abstract
L'eosinofilia è motivo frequente di consulto medico, sia quando rappresenti un dato laboratoristico isolato, sia quando accompagni manifestazioni patologiche. Il significato clinico dell'eosinofilia è quanto mai variabile, dipendendo dalla sua entità e dalle eventuali concomitanti manifestazioni cliniche. Il percorso diagnostico dell'eosinofiliam muove da una anamnesi accurata e strutturata, per articolarsi in indagini volte da una parte a definire eventuali patologie associate e dall'altra parte a valutare il danno d'organo prodotto dall'eosinofilia stessa. La review fornisce informazioni utili a guidare l'approccio clinico all'eosinofilia, suggerendo un percorso diagnostico-terapeutico che tiene conto delle più recenti acquisizioni sul tema.

L'eosinofilia periferica è frequente motivo di consulto medico, sia quando sia riscontrata occasionalmente in corso di accertamenti aspecifici, sia quando si presenti associata a patologie d'organo e/o sistemiche. Questa review si propone di fornire uno schema di approccio clinico e laboratoristico al paziente con ipereosinofilia, in accordo con le recenti raccomandazioni della letteratura internazionale.

1. Definizione di ipereosinofilia

Il limite superiore del range di normalità della conta degli eosinofili nel sangue periferico è pari a un valore assoluto di 500 cellule/mm^3. Un aumento dei valori degli eosinofili tra 600-1500 cellule/mm^3 viene classificato come lieve, tra 1500-5000 cellule/mm^3 moderato e al di sopra di 5000 cellule/mm^3 grave.
L'eosinofilia periferica può essere transitoria, episodica o persistente.
Nei pazienti in cui si riscontra un'eosinofilia persistente, l'infiltrazione tissutale e la produzione di molecole effettrici da parte degli eosinofili può risolversi in patologie clinicamente rilevanti con danno d'organo, talora irreversibile. Per contro, alcuni pazienti con pari ipereosinofilia persistente non sviluppano nessuna di-

Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino e A.O. Ordine Mauriziano, Torino

giovanni.rolla@unito.it

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

sfunzione d'organo documentabile. In questi pazienti la storia naturale e la prognosi rimangono incerti ed è quindi opportuno che essi vengano regolarmente seguiti nel tempo.
Diverse patologie infettive, allergiche o neoplastiche possono essere associate a eosinofilia circolante e/o tessutale, di gravità molto variabile, che va dalla eosinofilia asintomatica, al danno d'organo, all'ipereosinofilia pericolosa per la vita.
La definizione di ipereosinofilia (HE) dovrebbe essere applicata qualora si riscontrino più di 1500/mm^3 eosinofili nel sangue periferico nel corso di due accertamenti intervallati da almeno 1 mese (escluse quelle condizioni cliniche che richiedano un intervento terapeutico immediato) e/o ipereosinofilia tissutale definita dai seguenti criteri:

1. percentuale di eosinofili > 20% di tutte le cellule nucleate in una sezione di midollo osseo e/o
2. estesa infiltrazione eosinofila del tessuto (secondo il referto istopatologico) e/o
3. una marcata deposizione extracellulare di proteine dei granuli eosinofili (come la proteina basica maggiore) nei tessuti analizzati, segno di un'importante e persistente attivazione eosinofila locale.

L'eosinofilia tissutale non è necessariamente sempre accompagnata da eosinofilia periferica, come bene esemplificato dalla polmonite eosinofila acuta, dalla cistite interstiziale eosinofila o dalla NARES (rinite eosinofila non allergica).
La valutazione completa del paziente consente di classificare l'ipereosinofilia (HE) in diversi cluster:

- HE secondaria o reattiva (HE_R);
- HE ereditaria (HE_{FA});
- HE neoplastica (HE_N);
- HE di incerto significato (HE_{US}).

1.1. HE_R

Classifica pazienti in cui l'ipereosinofilia è chiaramente reattiva a un processo infiammatorio, neoplastico o ad altra condizione/patologia collegabile a un aumento della conta eosinofila. È importante sottolineare che l'ipereosinofilia reattiva non deriva mai da espansione clonale degli eosinofili.

1.1.1. Parassiti elmintici

L'eosinofilia è una manifestazione comune delle malattie parassitarie. Le infezioni parassitarie che determinano la comparsa di eosinofilia sono quelle sostenute dai parassiti pluricellulari, come gli elminti, che scatenano, attraverso la stimolazione di risposte Th2-like, una produzione di IL-4 e IL-5 che stimolano la differenziazione eosinofila delle cellule mieloidi. Contrariamente, le infezioni provocate da parassiti unicellulari non sono accompagnate da eosinofilia, a eccezione di due protozoi: Dientamoeba fragilis e Isospora belli.
Il livello di eosinofilia è solitamente proporzionale al grado di invasione dei tessuti da parte delle larve degli elminti o delle loro forme adulte. La migrazione delle larve o delle forme più mature nei tessuti è maggiore nelle fasi iniziali dell'infezione, periodo in cui l'entità dell'eosinofilia raggiunge i livelli maggiori.
A questo proposito, nelle infezioni croniche, l'infiltrazione tessutale eosinofila è limitata ai tessuti circostanti gli elminti, senza eosinofilia ematica significativa. L'eosinofilia può infatti mancare nelle infezioni elmintiche ben contenute all'interno dei tessuti (ad es., le cisti intatte di echinococco) o limitate al lume del tratto grastrointestinale (ad es., infezioni da tenie e da ascaridi, dopo la migrazione polmonare).
Tra gli elminti, i principali parassiti che devono essere considerati nei casi di grave ipereosinofilia sono lo Strongyloides stercoralis, l'Anchilostoma e la Toxocara canis, ma l'epidemiologia è alquanto varia a seconda dell'area geografica (Tab. I).
L'infezione da Strongyloides stercoralis è particolarmente importante da escludere, specie nei casi di grave ipereosinofilia, perché può evolvere in una diffusa e spesso fatale malattia (la sindrome da iperinfezione) nei pazienti trattati con glucocorticosteroidi.
Nei bambini, per la loro propensione a mettere le dita in bocca, dopo aver toccato terreni frequentati da animali, è importante escludere l'infezione da Ascaride del cane o da Toxocara canis, anche mediante test sierologico ELISA.
È ancora dibattuto il trattamento ottimale dei pazienti con eosinofilia e sospetta parassitosi. Alcuni studi, partendo dalla osservazione che circa il 50% dei pazienti con infezione da elminti altamente probabile non riceve una diagnosi, nonostante test diagnostici esaustivi, suggeriscono di effettuare empiricamente una terapia antielmintica (più spesso l'albendazolo), valutandone l'effetto sull'eosinofilia.

1.1.1.2. Infezioni da funghi

Due malattie fungine possono essere associate a eosinofilia. L'aspergillosi è accompagnata da eosinofilia caratteristicamente nella forma dell' aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA, vedi in seguito), mai nella forma invasiva, tipica dell'immunodepresso. La coccidioidomicosi si accompagna spesso a

Tab. I. Le principali situazioni cliniche suggestive di una parassitosi intestinale (non tutte accompagnate da ipereosinofilia, vedi testo).

Situazione clinica	Parassiti
Viaggiatori di ritorno da una zona tropicale	
Dissenteria	Amebiasi
Diarrea cronica	Giardiasi, amebiasi, strongiloidiasi, criptosporidiosi, distomatosi intestinali
Malessere generale con sintomi dispeptici	Ascaridiasi, anchilostomiasi, strongiloidiasi, trichinellosi, toxocariasi
Quadro dispeptico	Giardiasi, ascaridiasi, anchilostomiasi, teniasi
Migranti	
Dispepsia, diarrea, epatopatia, HE	Tutti i parassiti, più comunemente lo Strongyloides e lo Schistosoma.
Non evidenza di soggiorno in clima tropicale	
Diarrea e deficit immunitario	Giardiasi, criptosporidiosi, microsporidiasi, isosporiasi Trichinellosi, toxocariasi
Sintomatologia generale severa e disturbi dispeptici in pazienti immunodepressi	Anisakiasi
Sindrome pseudo occlusiva o pseudo ulcerosa	
Bambini	Ossiuriasi, giardiasi

ipereosinofilia, potendo causare anche una meningite eosinofila.

1.1.1.3. HIV e infezioni retrovirali

L'eosinofilia, di solito modesta, può accompagnare talora l' infezione da HIV per diversi motivi: in modo spurio nei casi di leucopenia, dove ad aumentare è in realtà solo la percentuale di eosinofili rispetto al conteggio dei leucociti; per effetto di terapie granulocito-stimolanti, come GM-CSF; per effetto di reazioni avverse a farmaci, particolarmente antibiotici e sulfametossazolo (Bactrim). L'eosinofilia può associarsi inoltre alle infezioni da HTLV-1 e HTLV-2.

1.1.2. Malattie allergiche associate a eosinofilia

Le patologie allergiche IgE-mediate, come la rinite e l'asma allergiche e alcune forme di dermatite atopica sono sostenute da una flogosi guidata da linfociti Th2, caratterizzati dalla produzione delle citochine IL-4 e IL-5, particolarmente importanti nel promuovere la differenziazione, la sopravvivenza e l'infiltrazione tessutale degli eosinofili. Generalmente nell'oculorinite e nell'asma allergiche, l'eosinofilia periferica è lieve (< 1500 cellule/mm^3). Nei pazienti asmatici con maggiore eosinofilia (> 1500 cell/mm^3) è necessario considerare altre patologie concomitanti, come l' ABPA o la sindrome di Churg-Strauss. L'ABPA è caratterizzata da asma non controllato, eosinofilia, netto aumento delle IgE totali, positività del prick-test per Aspergillo e/o presenza di IgE specifiche per Aspergillo, presenza delle IgG (precipitine) specifiche per Aspergillo, infiltrati polmonari espressione di ateletta-sie secondarie a ostruzione bronchiale legata a tappi di muco, formazione di bronchiectasie dei grossi bronchi. La sindrome di Churg Strauss è una vasculite dei vasi di piccolo-medio calibro associata, nel 50% dei casi, alla presenza degli anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA), più spesso del tipo perinucleare (p-ANCA), con presenza dell'anticorpo anti mieloperossidasi (MPO). I criteri diagnostici della sindrome di Churg-Strauss prevedono, oltre all'eosinofilia, solitamente grave, l'asma, la rinosinusite, infiltrati polmonari legati a polmonite eosinofila e/o capillarite emorragica, polineuropatia ed evidenza di vasculite con infiltrazione eosinofila tessutale.

1.1.3. Eosinofilia indotta da farmaci

È probabilmente la causa più comune di eosinofilia secondaria. I farmaci più frequentemente coinvolti sono l'aspirina, i sulfamidici, la nitrofurantoina, le penicilline e le cefalosporine.

L'eosinofilia si può sviluppare senza altre manifestazioni (ad es. in assenza di eruzioni cutanee o febbre), oppure può essere associata a quadri clinico-patologici che coinvolgono un singolo organo (ad es. nefrite interstiziale eosinofila da beta-lattamine, infiltrato polmonare semplice, il primo caso anche senza eosinofilia periferica, ma con eosinofiluria) o più organi, in modo drammatico, come nel caso della DRESS (sin-

drome ipereosinofila con manifestazioni sistemiche correlata a farmaci, particolarmente gli anticonvulsivanti e l'allopurinolo).

1.1.4. Malattie immuno-reumatologiche

L'eosinofilia può raramente accompagnare alcune malattie immunoreumatologiche, come la dermatomiosite, l'artrite reumatoide grave, la sclerosi sistemica progressiva, o la sindrome di Sjögren complicata da polimiopatia e vasculite.

1.1.5. HE paraneoplastica

Nel contesto di patologia neoplastica l'ipereosinofilia è un fenomeno reattivo alla liberazione di citochine eosinofilopoietiche rilasciate da cellule non mieloidi in maniera non regolata. Il 15% circa di pazienti con linfoma di Hodgkin e il 5% circa dei pazienti con linfoma non-Hodgkin presentano una lieve eosinofilia periferica.
Nella sindrome di Sézary, dovuta a un linfoma T con manifestazione eritrodermica, l'ipereosinofilia e l'aumentata produzione di IgE sono dovute alla produzione di alti livelli di citochine Th2 (IL-5, IL-4). Anche alcuni tumori solidi possono essere associati a eosinofilia paraneoplastica; tra questi il carcinoma a cellule transizionali della vescica, l'adenocarcinoma dello stomaco, del colon e dell'utero, il carcinoma polmonare a grandi cellule e il carcinoma timico.

1.1.6. Miscellanea

L'insufficiente sintesi di glucocorticoidi endogeni nell'insufficienza surrenalica da qualsiasi causa (morbo di Addison, emorragia surrenalica o secondaria a ipopituitarismo) si accompagna a eosinofilia, generalmente lieve. I glucocorticoidi, infatti, riducono il numero degli eosinofili stimolandone l'apoptosi. L'irritazione delle sierose può indurre eosinofilia, come nei casi di sindrome di Dressler, di eosinofilia cronica associata alla dialisi peritoneale e di eosinofilia secondaria a radioterapia. Una eosinofilia periferica, generalmente lieve, è infine riscontrabile anche nel corso di malattie infiammatorie croniche quali, ad esempio, le malattie infiammatorie intestinali.

1.2. HE_{FA}

Sono noti alcuni casi di ipereosinofilia a trasmissione autosomica dominante e in una famiglia il gene è stato mappato sul cromosoma 5q31-33. L'eosinofilia è presente alla nascita e nella maggior parte dei membri familiari affetti rimane asintomatica, sebbene sia stata segnalata, in alcuni soggetti, la progressione a fibrosi miocardica fatale.

1.3. HE_N

La variante mieloproliferativa delle sindromi ipereosinofile (vedi in seguito) costituisce una patologia chiaramente definita, caratterizzata da splenomegalia, incremento dei livelli sierici di vitamina B_{12}, infiltrazione midollare eosinofila ed è considerata una patologia clonale eosinofila all'interno delle malattie mieloproliferative croniche.
La classificazione WHO del 2008 ha distinto quali forme a se stanti le neoplasie mieloidi caratterizzate da specifici riarrangiamenti genici:

- riarrangiamento del PDGFRA, gene che codifica la tirosina chinasi attivata dal recettore α del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRα);
- riarrangiamento del PDGFRB, gene che codifica la tirosina chinasi attivata dal recettore β del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRβ);
- riarrangiamento del FGFR1, geneche codifica il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti [1].

I riarrangiamenti che coinvolgono i geni PDGFRalfa e beta portano alla formazione di proteine con attività tirosin-chinasica che determinano un'attivazione costitutiva di vie di segnalazione intracellulare (tra cui la via di MAP chinasi, fosfatidilinositolo trifosfato e PKCγ) che sostengono la proliferazione cellulare.
L'aberrazione cromosomica meglio caratterizzata e più frequentemente osservata è una delezione sul cromosoma 4q12 con conseguente fusione di due geni: Fip1-like1 (FIP1L1) e PDGFRA; la prevalenza della fusione cromosomica FIP1L1-PDGFRA tra i pazienti che soddisfano i criteri HE_N è stimata tra il 10 e il 14%.
Per ragioni ancora sconosciute, la maggior parte dei pazienti risulta di sesso maschile e il picco d'incidenza della malattia viene raggiunto verso la quarta decade. La complicanza più temuta è la fibrosi endomiocardica, con conseguente cardiomiopatia restrittiva. In alcuni di questi pazienti il disordine mieloproliferativo può evolvere in leucemia mieloide acuta o in leucemia linfoblastica.
La classificazione WHO del 2008 include inoltre, tra le neoplasie mieloproliferative, la leucemia eosinofila cronica (CEL-NOS), i criteri diagnostici della quale sono elencati di seguito:

1. eosinofilia periferica > 1500/mm^3;
2. non evidenza del gene di fusione BCR-ABL (cromosoma Philadelphia) o di altra neoplasia mieloproliferativa (policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi, mastocitosi sistemica);
3. non evidenza del gene di fusione FIP1L1-PDGFRA o altro riarrangiamento che includa PDGFRA ed

esclusione del riarrangiamento di PDGFRB e di FGFR1;
4. valore di mieloblasti nel sangue periferico e a livello del midollo osseo inferiore al 20% e assenza inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22) o altre caratteristiche diagnostiche della Leucemia mieloide acuta;
5. riscontro di un valore di mieloblasti > 2% nel sangue periferico e > 5% nel midollo osseo.

1.3.1. L-HE

La variante linfocitaria clonale della HE è caratterizzata clinicamente da una predominanza di coinvolgimento della cute e dei tessuti molli. In questa variante, sono state identificate nel sangue periferico popolazioni di cellule T anomale, che producono IL-5. Il fenotipo delle cellule T più frequentemente riportato nelle L-HE è $CD3^{-}CD4^{+}$.

1.4. HE_{US}

Si riferisce a pazienti che presentano un'ipereosinofilia persistente e inspiegabile, che non si accompagna ad alcuna sintomatologia. Per questi pazienti la prognosi rimane incerta e risulta così appropriato definirli con la denominazione di ipereosinofilia di incerto significato, *HE of uncertain significance*. Questi pazienti soddisfano infatti i criteri per definire una HE, ma non hanno sintomi o dati di laboratorio che rivelino una patologia ereditaria, una risposta infiammatoria reattiva, una sottostante patologia immunologica o una neoplasia e non mostrano inoltre alcuna evidenza di danno d'organo eosinofilo-mediato. È importante sottolineare che questa condizione può perdurare anche per anni, in assenza di terapia, e che non sempre evolve verso una HES o verso una malattia ematologica o immunoreumatologica.

2. HES – sindrome ipereosinofila

Il termine *sindrome ipereosinofila* è stato coniato nel 1968 per definire vari quadri clinici, tutti caratterizzati da un incremento degli eosinofili circolanti e dai danni correlati all'infiltrazione tessutale eosinofila. Oggi si definisce sindrome ipereosinofila (HES) qualsiasi ipereosinofilia, riconducibile alle definizioni precedenti, che presenti la chiara evidenza di danno o disfunzione d'organo eosinofilo-mediata. La sindrome è classificata come HES_{FA}, HES_{N} o HES_{R} a seconda dell'eziologia, rispettivamente familiare, neoplastica e reattiva. Nel non raro caso (fino al 75%) di eziologia non accertata, la HES è definita idiopatica.
Nel caso si riscontri un danno e/o disfunzione interessante un singolo organo (ad es., polmonite, gastroenterite), la sindrome si classifica come HES associata al coinvolgimento di un singolo organo, o *eosinophil-associated single-organ disease*.

2.1. Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza della sindrome ipereosinofila non è nota con sicurezza, con una stima dell'incidenza intorno a 0.036 per 100.000 persone/anno. Sebbene la HES sia più frequentemente diagnosticata a un'età media compresa tra i 20 e i 50 anni, l'HES idiopatica o la HES_{N} in particolare possono comparire a ogni età, inclusa quella pediatrica, sebbene questi ultimi casi siano decisamente infrequenti.
Alcune varianti di HES (quelle PDGFRA associate) si verificano quasi esclusivamente nei maschi, mentre le altre sembrano distribuirsi equamente tra i generi.

2.2. Caratteristiche cliniche

I pazienti possono presentare varie combinazioni di sintomi e di segni di danno d'organo mediato dagli eosinofili. In molti pazienti l'insorgenza dei sintomi è insidiosa e l'eosinofilia viene rilevata incidentalmente. Talora, per contro, le manifestazioni iniziali possono essere anche gravi e pericolose per la vita a causa della rapida evoluzione delle complicanze cardiache e/o neurologiche.
Le manifestazioni cliniche possono essere sia aspecifiche (tosse, sudorazione notturna, astenia, inappetenza, perdita di peso) che direttamente correlate all'organo e/o agli organi colpito/i.
Nel 1994 uno studio sulle manifestazioni cliniche dei pazienti con recente diagnosi di HES riportava che il 100% dei pazienti aveva manifestazioni ematologiche (per definizione), il 58% manifestazioni cardiovascolari, il 56% cutanee, il 54% neurologiche, il 49% polmonari, il 43% spleniche, il 30% epatiche, il 23% oculari e il 23% gastrointestinali (Fauci, 1982).
Nel 2009 uno studio multicentrico retrospettivo su 188 pazienti ha confermato le stesse percentuali di interessamento d'organo, a parte che per il coinvolgimento cardiovascolare, rilevato in questo studio solamente nel 5% dei pazienti (Ogbogu, 2009).

2.2.1. Manifestazioni cardiache

La miocardite eosinofila è una causa importante di morbilità e mortalità nei pazienti con HES, soprattutto

in quelli che presentano la mutazione del gene PDGFRA. Il coinvolgimento cardiaco nei pazienti con HES è imprevedibile, tanto più che la sua gravità non è chiaramente correlata con il grado di eosinofilia periferica. Alcuni pazienti con eosinofilia anche grave, ad esempio, non sviluppano mai un danno cardiaco. Il danno cardiaco nella HES avviene in tre fasi: una fase acuta necrotizzante, una fase intermedia caratterizzata dalla formazione di trombi a livello dell'endocardio danneggiato, e una terza fase fibrotica. I pazienti diventano più spesso sintomatici durante la fase trombotica e fibrotica. I sintomi più comuni includono dispnea, dolore toracico, segni di insufficienza ventricolare sinistra e/o destra, insufficienza valvolare mitralica, aortica o tricuspidale, cardiomegalia e inversione dell'onda T all'elettrocardiogramma.
L'aumento dei livelli di troponina correla con la presenza della cardiomiopatia e può essere considerato un indicatore di interessamento miocardico già nelle prime fasi di infiltrazione e infiammazione eosinofila del cuore.

2.2.2. Manifestazioni neurologiche

La HES può essere complicata da tromboembolie cerebrali, da encefalopatia, da neuropatia periferica o dalla trombosi dei seni venosi della dura madre.
La neuropatia periferica è la manifestazione neurologica più comune e rappresenta più della metà delle manifestazioni neurologiche dei pazienti con HES. La neuropatia può essere simmetrica o asimmetrica, può coinvolgere i nervi motori isolatamente o assieme ai nervi sensitivi, e può manifestarsi come mono-neurite multipla o come radicolopatia e atrofia muscolare.
La fisiopatologia della neuropatia periferica nei pazienti con HES rimane in gran parte inspiegata. Le biopsie dei nervi interessati in genere mostrano una neuropatia assonale con vari gradi di perdita assonale, ma senza evidenza di vasculite o di infiltrazione eosinofila.
Le tromboembolie cerebrali possono derivare da trombi intracardiaci e si manifestano come ictus embolico o come episodi ischemici transitori.
L'encefalopatia, probabilmente dovuta a occlusione microvascolare, si può presentare con alterazioni del comportamento, confusione, atassia e perdita di memoria. I pazienti affetti possono avere anche sintomi compatibili con lesioni dei motoneuroni superiori, quali l'aumento del tono muscolare, l'accentuazione dei riflessi tendinei profondi e il segno di Babinski.

2.2.3 Manifestazioni oculari

I sintomi oculari, in particolare l'offuscamento della vista, possono essere collegati a microemboli o a una trombosi locale.

2.2.4 Manifestazioni cutanee

Le manifestazioni cutanee più comuni nella HES sono l'eczema (che spesso coinvolge le mani o le zone di flessione), l'eritrodermia, la lichenificazione, il dermografismo, l'orticaria ricorrente e l'angioedema. Le biopsie delle lesioni papulari o nodulari mostrano una infiltrazione perivascolare eosinofila associata a neutrofilia perivascolare lieve-moderata e a infiltrati di cellule mononucleate, ma senza segni di vasculite.
Meno frequentemente si sviluppano ulcere della mucosa orale, nasale, faringea, esofagea o genitale, spesso difficili da trattare. La biopsia di queste ulcere dimostra la presenza di un infiltrato cellulare misto, senza eosinofilia, vasculite, o microtrombi.

2.2.5 Manifestazioni polmonari

Il coinvolgimento polmonare è comune nelle HES e può derivare da un'infiltrazione eosinofila del tessuto polmonare con conseguente fibrosi, insufficienza cardiaca o embolia polmonare. In uno studio retrospettivo su 49 pazienti, i sintomi respiratori sono stati riportati nel 63% dei pazienti con HES. I sintomi più comuni alla presentazione erano dispnea (45%), tosse (39%) e sibili (24%). Nel 43% dei pazienti sono state osservate alterazioni radiologiche (Dulohery, 2011).

2.2.6 Manifestazioni gastrointestinali

La gastrite eosinofila, l'enterite e/o la colite possono verificarsi in corso di HES e possono causare perdita di peso, dolori addominali, vomito e/o diarrea grave. Il coinvolgimento epatico può assumere la forma di epatite cronica attiva, di lesioni focali epatiche, di colangite eosinofila, o di sindrome di Budd-Chiari.

3. HES associata a coinvolgimento di singolo organo

I pazienti con sindrome ipereosinofila associata a coinvolgimento di singolo organo, definita da alcuni Autori come *HES overlap*, presentano spesso eosinofilia periferica $\geq 1500/mm^3$ e il coinvolgimento flogistico eosinofilo di un singolo organo. Le sindromi ipereosinofile organo-specifiche caratteristicamente non si estendono oltre i tipici organi bersaglio, a differenza delle altre forme di HES, che tipicamente coinvolgono

molteplici organi. Inoltre, le eosinofilie organo-specifiche non causano danno cardiaco. Di seguito sono brevemente descritte alcune delle più frequenti HES organo specifiche.

3.1. Polmonite eosinofila

Sono riconosciute due forme di polmonite eosinofila idiopatica.
La polmonite eosinofila semplice (infiltrato polmonare di Loeffler) è caratterizzata dalla fugace comparsa di addensamenti polmonari (durata di 5-10 giorni, in assenza di terapia). La causa più comune è una reazione a farmaci, soprattutto FANS e antimicrobici. La prognosi è ottima. Il problema clinico può essere quello della diagnosi differenziale con le cause infettive degli addensamenti polmonari. La polmonite eosinofila acuta, per contro, che si manifesta con febbre, infiltrati polmonari e insufficienza respiratoria acuta, non rientra nelle HES, in quanto l'eosinofilia è solo tessutale. Questa forma di eosinofilia polmonare è diagnosticabile solo ricercando gli eosinofili nel liquido di lavaggio broncoalveolare o nella biopsia polmonare.
La polmonite eosinofila cronica è caratterizzata dalla comparsa di dispnea, tosse e febbre nell'arco di tempo che va da tre settimane a diversi mesi e dalla presenza di un marcato accumulo di eosinofili a livello polmonare. Raramente, la polmonite eosinofila cronica precede la sindrome di Churg-Strauss. L'eosinofilia periferica è presente nel 90% dei casi. Questa malattia, a eziologia sconosciuta, è sensibile ai corticosteroidi, raramente si risolve spontaneamente e spesso recidiva. Il lavaggio broncoalveolare è un'ulteriore conferma della diagnosi e spesso mostra una eosinofilia superiore al 25%.

3.2. Gastroenteriti eosinofile

I segni e i sintomi della gastroenterite eosinofila sono correlati al grado e al tipo di coinvolgimento della parete intestinale da parte dell'infiltrazione eosinofila.
La gastroenterite **mucosa** è la varietà più comune e si presenta con caratteristiche di malassorbimento e di enteropatia protido-disperdente. I sintomi più comuni sono il dolore addominale, la nausea, il vomito, la diarrea e la perdita di peso. Si possono anche riscontrare ritardo di crescita e anemia.
La gastroenterite può inoltre essere caratterizzata da interessamento flogistico eosinofilo coinvolgente prevalentemente lo strato **muscolare** del tratto gastrointestinale. L'infiammazione ha come risultato l'ispessimento e la rigidità intestinale, con sintomi di ostruzione intestinale quali nausea, vomito e distensione addominale. Sono stati registrati anche alcuni casi di insorgenza con quadro clinico di addome acuto.
La gastroenterite con interessamento prevalente della **sottosierosa** si presenta invece con ascite eosinofilo isolato oppure associato con i sintomi caratteristici del coinvolgimento mucosale o muscolare. La colite eosinofila isolata non si accompagna a ipereosinofilia periferica.
L'esofagite eosinofila non è considerata tra le HES organo specifiche in quanto l'eosinofilia ematica è lieve o assente.

4. Sindromi specifiche accompagnate da HE

L'eosinofilia può accompagnare alcune sindromi di immunodeficienza primaria, tra le quali la sindrome iper-IgE, caratterizzata da deformità scheletriche, eczema e infezioni cutanee e polmoniti necrotizzanti da Stafilococco; la sindrome di Omenn, caratterizzata da grave immunodeficienza combinata, eritrodermia, linfoadenomegalia, epatosplenomegalia ed espansione di un clone T linfocitario produttore di IL-5 e IL-4, che bene spiega l'eosinofilia e l'aumento delle IgE totali; la sindrome di Gleich, che consiste in ipereosinofilia ciclica (circa mensile) con imponente edema generalizzato e la vasculite di Churg Strauss, già precedentemente citata.

5. Approccio diagnostico

Un paziente che presenta eosinofilia > 1500/mm^3 deve essere sottoposto con metodo ad accertamenti riguardanti da un lato l'eziologia dell'ipereosinofila e dall'altro l'eventuale presenza di danno a carico di organi/apparati, che, laddove esista, conduce alla diagnosi di sindrome ipereosinofila. L'algoritmo diagnostico inizia con il considerare le cause che più comunemente sono responsabili dell'ipereosinofilia.

5.1. Diagnosi di HE_R

Prima di tutto vanno considerate le cause di ipereosinofilia reattiva mediante:

- anamnesi e/o studio della documentazione in possesso del paziente di condizioni patologiche tipicamente associate con HE, come la rinosinuiste/asma, ricercandone le complicanze che si as-

sociano a HE moderata/grave, come l'ABPA e la sindrome di Churg Strauss;
- anamnesi farmacologica, ricercando la correlazione cronologica tra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza dell'HE, associata o meno ad altre manifestazioni sistemiche. I farmaci non essenziali dovrebbero essere sospesi;
- anamnesi di viaggi, recenti o meno recenti, in luoghi dove le infestazioni parassitarie associate a HE siano endemiche. La ricerca ripetuta (almeno 3 volte) di uova e parassiti nelle feci e la ricerca anticorpale mediante ELISA per parassiti specifici (es. Strongyloides) è imprescindibile per identificare eventuali infestazioni;
- evidenza di patologie che possono essere responsabili di HE reattiva, come linfomi, neoplasie solide e malattie infiammatorie intestinali.

5.2. Diagnosi di HE_N

Escluse le cause di HE secondaria, il processo diagnostico deve considerare le neoplasie ematologiche. L'analisi dello striscio di sangue periferico può fornire indizi (anemia, cellule displastiche, blasti), come è di aiuto il riscontro di elevati livelli di triptasi e/o di vitamina B12, nel sospettare una mielodiplasia/neoplasia mieloide, che dovrà trovare conferma nella biopsia osteo-midollare. L'analisi morfologica, citogenetica e immunofenotipica di campioni di midollo osseo definirà la diagnosi differenziale, in accordo con la classificazione WHO, delle svariate mielodisplasie/neoplasie mieloidi associate a HE. Esempi sono la mastocitosi sistemica, la leucemia mieloide cronica, la leucemia mieloide acuta, la sindrome mielodisplastica, la leucemia mielomonocitica cronica.

La valutazione della presenza di eosinofilia clonale, HE_N, dovrebbe iniziare con lo screening della presenza sul sangue periferico del gene di fusione FIP1L1-PDGFRA tramite RT-PCR o FISH durante l'interfase/metafase.

Le sonde FISH che legano la regione compresa tra i geni FIP1L1 e PDGFRA sono usate per evidenziare la presenza della delezione di una regione che fisiologicamente contiene il gene CHIC2, dimostrando così la fusione FIP1L1-PDGFRA. Il test è dunque clinicamente riconosciuto come "FISH per la delezione di CHIC2". Se lo screening sul sangue periferico per la mutazione FIP1L1/PDGFRA risulta negativo, il passo successivo è quello di effettuare la biopsia ossea, per poter effettuare gli studi di citogenetica per la ricerca di mutazioni e di riarrangiamenti dei geni PDGFRA, PDGFRB o FGFR1 compatibili con eosinofilia clonale.

Un risultato negativo per la ricerca di ri-arrangiamenti coinvolgenti i geni descritti, porta a prendere in considerazione la diagnosi di CEL-NOS, *chronic eosinophilic leukemia – non otherwise specified*, qualora ci sia l'evidenza citogenetica e/o morfologica della presenza di una neoplasia mieloide eosinofila non classificabile diversamente.

5.3. Diagnosi di L-HE

La variante linfocitaria, o L-HE, è caratterizzata dalla presenza di una popolazione di cellule T anormali; l'anormalia viene dimostrata tramite immunofenotipizzazione delle cellule T del sangue periferico e/o tramite lo studio dei riarrangiamenti dei geni che codificano per la catena gamma del recettore delle cellule T (TCR-gamma). La popolazione linfocitaria anomala produrrebbe elevati livelli di citochine eosinofilopoietiche (es. IL-5). L'immunofenotipo di questi linfociti è variabile e include popolazioni doppio-negative, cellule T immature ($CD3^+CD4^-CD8^-$), doppio-positive ($CD3^+CD4^+CD8^+$) o l'assenza del CD3 ($CD3^-CD4^+$). Il clone di cellule T inoltre presenta spesso un immunofenotipo attivato, con espressione del CD5 e/o dell'HLA-DR.

Non vi è accordo sui criteri minimi per la diagnosi di L-HE. Attualmente si ritiene che il ritrovamento isolato di una clonalità delle cellule T mediante PCR del TCR-gamma, in assenza di anomalie immunofenotipiche, non sia sufficiente per porre la diagnosi di L-HE, a meno che vi sia dimostrazione della produzione di citochine Th2 *in vitro*.

In tabella II viene riportato uno schema che elenca gli elementi più suggestivi per la diagnosi di L-HE/L-HES.

5.4. Diagnosi di ipereosinofilia di incerto significato (HEUS)/HES idiopatica

Infine, se non è evidenziabile nessuna delle condizioni a ora descritte, la diagnosi è di Ipereosinofilia

Tab. II. Caratteristiche più comuni della variante linfocitaria di HE o HES.

Elementi a supporto della diagnosi
1. Aumentati livelli di TARC nel siero
2. Aumentati livelli di IgE nel siero
3. Se presenti, manifestazioni prevalentemente cutanee
4. Storia di atopia
5. HE responsiva alla somministrazione di corticosteroidi

di incerto significato; o, nel caso sia presente danno d'organo, di sindrome ipereosinofila idiopatica.

6. Accertamento del danno eosinofilo-correlato

L'algoritmo sino a ora proposto ha trattato dell'eziologia dell'ipereosinofilia. Parallelamente è necessario predisporre accertamenti per capire se siano presenti alterazioni di organi/apparati correlabili all'HE. Certamente l'anamnesi costituisce un buon punto di partenza, evidenziando l'eventuale sintomatologia lamentata dal paziente (dispnea, tosse, sinusite, dispepsia, diarrea, parestesie, astenia, ecc.).
Alcuni esami sono consigliabili in tutti i pazienti, sintomatici o meno, perché possono rilevare un'alterata funzione d'organo ancora clinicamente silente e sono riportati in Tabella III.

Se gli accertamenti dimostrano anomalie e/o il paziente lamenta sintomi organo specifici, ulteriori e specifici accertamenti saranno eseguiti a seconda dell'organo/apparato coinvolto (Tab. IV).

7. Storia naturale della HES

L' eterogeneità clinica è ampia e la prognosi è estremamente variabile per le diverse forme di HES. Sebbene la prognosi della HES fosse molto grave quando la sindrome venne descritta per la prima volta (88% di mortalità a 3 anni), i dati più recenti indicano una migliore sopravvivenza e qualità di vita. Esistono tuttavia quadri clinici fatalmente evolutivi, in cui l'exitus sopraggiunge per insufficienza cardiaca congestizia o leucemia acuta. La recente distinzione tra varianti mielo- *versus* linfoproliferative ha consentito di definire

Tab. III. Accertamenti di funzionalità d'organo da richiedere nei pazienti con ipereosinofilia, anche se asintomatici.

Valutazione d'organo	
Ematochimici di routine	Emocromo con formula leucocitaria, VES, QPE
Funzionalità epatica	ALT, γGT e ALP
Funzionalità renale	Creatinina, urea Esame orine (ev. proteinuria delle 24 h)
Funzionalità cardiaca	NT-proBNP e troponine cardiache Ecocardiogramma
Accertamenti utili per la diagnosi differenziale delle varianti di HE	Triptasi, vit. B_{12}, IgE, ANCA
Funzionalità respiratoria	Spirometria, DLCO
Imaging (specie se indizi di coinvolgimento)	Rx/TC torace TC addome superiore e inferiore

Tab. IV. Ulteriori esami da richiedere sulla base della sintomatologia e/o delle anomalie riscontrate nei primi accertamenti.

Organo interessato	
Cuore	RMN nucleare
GI, pancreas, fegato	Endoscopia con biopsie
Polmone	BAL Broncoscopia con biopsie
SNC e/o SNP	RMN o TC con mezzo di contrasto Elettroencefalogramma Elettroneuronografia
Cute	Biopsia
Vasi sanguigni	Angiografia
Rene e/o vie urinarie	Biopsia di rene e/o vescica

sottogruppi prognosticamente più omogenei. Infatti, i pazienti con HES associata a riarrangiamenti F/P+ presentano spesso interessamento cardiaco e tendono a sviluppare forme cliniche a rilevante morbidità e mortalità e sono a rischio di sviluppare precocemente leucemie eosinofile o mieloidi, mentre i pazienti con L-HES presentano prevalentemente malattie meno gravi. Si può dire che la prognosi dipenda essenzialmente da due aspetti: il coinvolgimento cardiaco e lo sviluppo di un disordine mielo- o linfoproliferativo maligno.

8. Terapia

Nonostante l'algoritmo diagnostico presentato, la determinazione dell'esatta causa di ipereosinofilia non è spesso raggiunta, ma ciò non deve ritardare la decisione di iniziare un trattamento di riduzione dell'eosinofilia, quando indicato.

La necessità di iniziare il trattamento eosinofilo-riduttivo è data dal riscontro di eosinofili circolanti $\geq 1500/mm^3$ e dall'evidenza di compromissione di organi/apparati in conseguenza dell' ipereosinofilia. È importante sottolineare che i pazienti che presentino isolata HE, in assenza cioè di danno d'organo, non devono essere trattati.

Ovviamente, nelle forme di HES_R il trattamento consiste innanzitutto nel trattamento della causa dell'ipereosinofilia (ad es. trattamento della parassitosi, del linfoma o di altra neoplasia, sospensione del farmaco in causa, ecc.).

Per quanto riguarda le opzioni terapeutiche a disposizione, i **glucocorticosteroidi** rappresentano il trattamento di prima scelta. Il trattamento con glucocorticosteroidi garantisce una risposta (completa o parziale) nell'80-85% dei pazienti trattati, soprattutto nelle fasi di acuzie della malattia, con riduzione degli eosinofili spesso evidente fin dal primo giorno di terapia. La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 0,5-1 mg/kg/die di prednisone, con dose media di mantenimento di circa 10mg/die. Le complicanze della terapia sono quelle note della terapia glucocorticosteroidea e dipendono dalla combinazione della dose media con la durata del trattamento, che è spesso necessariamente di anni.

Quando la dose di mantenimento di prednisone è > 10 mg/die, vengono prese in considerazione terapie dette *corticosteroid-sparing*. I farmaci di questa categoria più frequentemente usati sono l'idrossiurea e l'IFNα.

L'**idrossiurea** viene somministrata alla dose di 0,5-2 g/die. Il farmaco agisce a livello della produzione midollare degli eosinofili, non interferendo sugli eosinofili periferici. Per questo motivo l'idrossiurea non deve essere usato come farmaco per ridurre rapidamente la conta eosinofila durante la fase di acuzie della HES. In associazione a basse dosi di prednisone, e più raramente in monoterapia, l'idrossiurea è impiegata durante la fase di mantenimento del trattamento della HES. Gli effetti collaterali principali che costringono a ridurne la dose sono la mielotossicità e la tossicità gastrointestinale.

L'**IFNα** ha una latenza d'azione piuttosto prolungata, dovuta in parte alla necessità di raggiungere gradualmente la dose efficace, a causa della bassa tollerabilità del farmaco (provoca, come noto, una sindrome simil-influenzale). Le dosi di IFNα utilizzate nel trattamento delle HES sono di 1.000.000-8.000.000 unità per dose, 3-7 volte la settimana, somministrate per via sottocutanea. Non è raccomandata la somministrazione di IFNα in monoterapia nei pazienti con L-HES, dato che studi in vitro hanno dimostrato che IFNα impedisce l'apoptosi spontanea dei cloni T anomali.

Altri trattamenti segnalati in letteratura comprendono l'utilizzo di **citarabina**, **ciclosporina**, **metotrexate** e delle **immunoglobuline** ad alto dosaggio, oppure dell'anticorpo monoclonale anti-CD52, **alemtuzumab.** Alemtuzumab è stato impiegato in casi di HES con clonalità T linfocitaria o nelle HES idiopatiche. Tutti questi trattamenti sono considerati di seconda linea, meritevoli di utilizzo quando la terapia di prima linea fallisce.

Considerato il ruolo importante della citochina IL-5 per la differenziazione, lo sviluppo e la sopravvivenza degli eosinofili, numerosi studi clinici hanno valutato la potenzialità terapeutica di bloccarne l'effetto, mediante anticorpi monoclonali.

Il **mepolizumab**, un anticorpo monoclonale anti-IL-5, si è dimostrato un ottimo farmaco *steroid-sparing*, privo di importanti effetti collaterali, nei pazienti con HES idiopatica e L-HES, ma non è ancora in commercio in Italia.

Il **reslizumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IL-5 tuttora in sperimentazione. Uno studio effettuato su quattro pazienti pediatrici diagnosticati con HES idiopatica rivelava che una singola dose di Reslizumab migliorava la sintomatologia clinica e riduceva la conta eosinofila (Klion, 2004).

Il **benralizumab**, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la catena α del recettore dell'IL-5, *in vitro* ha mostrato una potente attività proapoptotica

su eosinofili in coltura ed è tuttora impiegato in due studi di fase 2 nei pazienti asmatici. Dopo somministrazione venosa è stata osservata una drammatica discesa della conta eosinofila, con un effetto duraturo fino a 12 settimane in tutti i pazienti. Al momento il benralizumab non è ancora stato testato nel trattamento della HES.

Per quanto concerne le neoplasie ematologiche presentanti HE nell'ultima decade sono stati identificati diversi target molecolari farmacologici.

Come detto, il difetto genetico più frequentemente rilevato è il gene di fusione FIP1L1-PDGFRA: il prodotto della fusione è un target per l'**imatinib mesilato** e per altri inibitori delle tirosin-chinasi (nilotinib, desatinib). L'imatinib mesilato lega la conformazione inattiva dei geni di fusione che includono ABL, c-KIT, PDGFRA e PDGFRB, occupando il sito di legame dell'ATP, interferendo così con la fosforilazione. La risposta all'Imatinib è rapida, nel giro di una settimana si osserva in genere un miglioramento della sintomatologia e una riduzione significativa della conta eosinofila. Non sono stati riscontrati miglioramenti nei casi di interessamento cardiaco irreversibile (quali la fibrosi endomiocardica e le alterazioni valvolari), né nelle sequele degli eventi trombotici.

La remissione citogenetica viene raggiunta nella maggior parte dei pazienti con HES e riarrangiamento P/F$^+$, in un periodo di tempo variabile da 1 mese a più di 1 anno.

La posologia ideale del trattamento è ancora in fase di definizione e, almeno in alcuni studi, sembra che possa essere efficace anche un dosaggio estremamente basso (100 mg/die, sebbene talora sia necessaria una dose di 400 mg/die), che comporta anche ridotti effetti collaterali. Tra questi è da segnalare la rara possibilità di insufficienza cardiaca acuta, che si instaura poco dopo l'inizio della terapia, dovuta probabilmente al drammatico rilascio di mediatori tossici da parte degli eosinofili. Tale complicanza è prevenibile, iniziando il trattamento con glucocorticosteroidi nei casi che presentino elevati livelli sierici di troponina. L'interruzione del trattamento comporta la ricomparsa del riarrangiamento P/F$^+$ e il riaccendersi delle manifestazioni dell'HES$_N$.

Seppur meno frequenti, i casi di HES secondari a riarrangiamenti di PDGFRA e PDGFRB rispondono agli inibitori delle tirosin-chinasi, mentre sono resistenti i casi sostenuti da prodotti di fusione del gene FGFR1.

Nei pazienti con neoplasie mieloidi associate con HE, il trattamento è quello della neoplasia mieloide.

8.1. Obiettivi della terapia di mantenimento

Quando viene raggiunta la remissione clinica e biologica della malattia, la terapia deve essere ridotta alla dose minima efficace per controllare la patologia. La conta degli eosinofili può guidare l'intensità del trattamento, tenendo conto che essa andrà mantenuta sempre ridotta nei casi con interessamento cardiaco, neurologico o con episodi tromboembolici ricorrenti, mentre nel caso di interessamento esclusivamente cutaneo la conta degli eosinofili potrà anche essere leggermente superiore alla norma.

Bibliografia essenziale

Dulohery MM, Patel RR, Schneider F, et al. *Lung involvement in hypereosinophilic sindrome.* Respir Med 2011;105:114-21.

Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. *NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations.* Ann Intern Med 1982;97:78-92.

Gotlib J. *World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management.* Am J Hematol 2012;87:903-14.

Klion AD, Law MA, Noel P, et al. *Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin- 5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome.* Blood 2004;103:2939-1.

Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. *Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1319.

Mejia R, Nutman TB. *Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia.* Semin Hematol 2012;49:149-59.

Roufosse F, Weller PF. *Practical approach to the patient with hypereosinophilia.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:39-44.

Tefferi A, Vardiman JW. *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms.* Leukemia 2008;22:14-22.

Valent P, Klion A, Horny HP, et al. *Contemporary consensus on criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes.* J Allergy Clin Immunol 2012;130:607-12.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
04/2014 • 25-33

Consensus internazionale sull'asma in età pediatrica (ICON)

Allergy 2012;67(8):976–997

N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.-H. Carlsen, A. Custovic, J. Gern, R. Lemanske, P. Le Souef, M. Mäkelä, G. Roberts, G. Wong, H. Zar, C.A. Akdis, L.B. Bacharier, E. Baraldi, H.P. van Bever, J. de Blic, A. Boner, W. Burks, T.B. Casale, J.A. Castro-Rodriguez, Y.Z. Chen, Y.M. El-Gamal, M.L. Everard, T. Frischer, M. Geller, J. Gereda, D.Y. Goh, T.W. Guilbert, G. Hedlin, P.W. Heymann, S.J. Hong, E.M. Hossny, J.L. Huang, D.J. Jackson, J.C. de Jongste, O. Kalayci, N. Ait-Khaled, S. Kling, P. Kuna, S. Lau, D.K. Ledford, S.I. Lee, A.H. Liu, R.F. Lockey, K. Lødrup-Carlsen, J. Lötvall, A. Morikawa, A. Nieto, H. Paramesh, R. Pawankar, P. Pohunek, J. Pongracic, D. Price, C. Robertson, N. Rosario, L.J. Rossenwasser, P.D. Sly, R. Stein, S. Stick, S. Szefler, L.M. Taussig, E. Valovirta, P. Vichyanond, D. Wallace, E. Weinberg, G. Wennergren, J. Wildhaber, R.S. Zeiger

Translators:

Mariangela Bosoni, MD
Pediatric Unit, G.Fornaroli Hospital, Magenta, Milan, Italy

Marco Caminati, MD
Allergy Unit, Verona University Hospital, Italy
Referral Center for prevention, diagnosis and treatment of allergic diseases GA2LEN Collaboration Center

Arianna Dondi, MD
Pediatric Unit, B.Ramazzini Hospital, Carpi, Modena, Italy

Davide Firinu, MD
Department of Internal Medicine, Allergy and Clinical Immunology, University of Cagliari, Italy

Laura Losappio, MD, PhD
Allergy Unit, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italy

Validation:

Roberto Bernardini, MD
Pediatric Unit, San Giuseppe Hospital, Empoli, Florence, Italy
President of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology

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

Prefazione

L'asma è la patologia cronica delle basse vie respiratorie più diffusa nel mondo in età pediatrica. Nei bambini l'asma spesso presenta problematiche peculiari a causa del sistema immunitario e respiratorio ancora in via di sviluppo, dell'evoluzione naturale della malattia e della mancanza di chiari sintomi con la conseguente difficoltà a determinarne la diagnosi e un efficace trattamento. Sono disponibili linee guida e documenti validati per la diagnosi e il trattamento dell'asma in età pediatrica; tuttavia, l'attuazione di queste raccomandazioni è ancora problematica. **L'International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAAL)**, costituita nel 2012 da **EAACI, AAAAI, ACAAI** e **WAO**, ha redatto il documento **International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma**, i cui obiettivi sono:

- evidenziare i messaggi chiave comuni alle numerose linee guida esistenti;
- analizzare in maniera critica le differenze così da definire un riferimento sintetico.

Definizione di asma

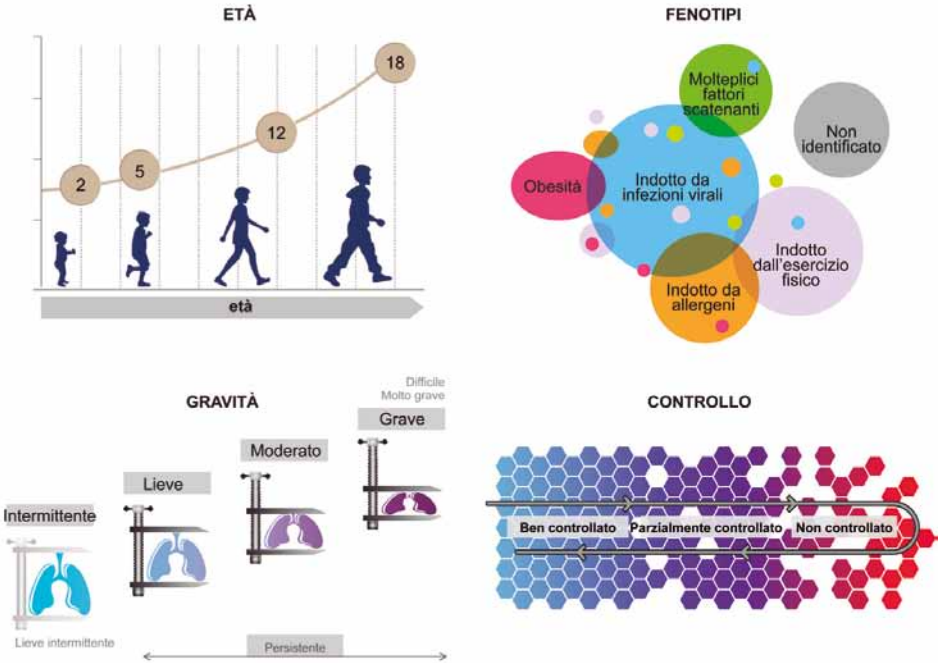
L'asma è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da livelli variabili di ostruzione delle vie aeree e iperreattività bronchiale. Clinicamente si manifesta con episodi ricorrenti di dispnea, tosse, affanno e senso di costrizione toracica.

Classificazioni

La classificazione dell'asma è utile per la gestione della patologia:

Età: esistono delle differenze a seconda dell'età (infanzia, età prescolare, età scolare e adolescenza) nella patogenesi e nella presentazione clinica dell'asma che si riflettono sulla gestione.

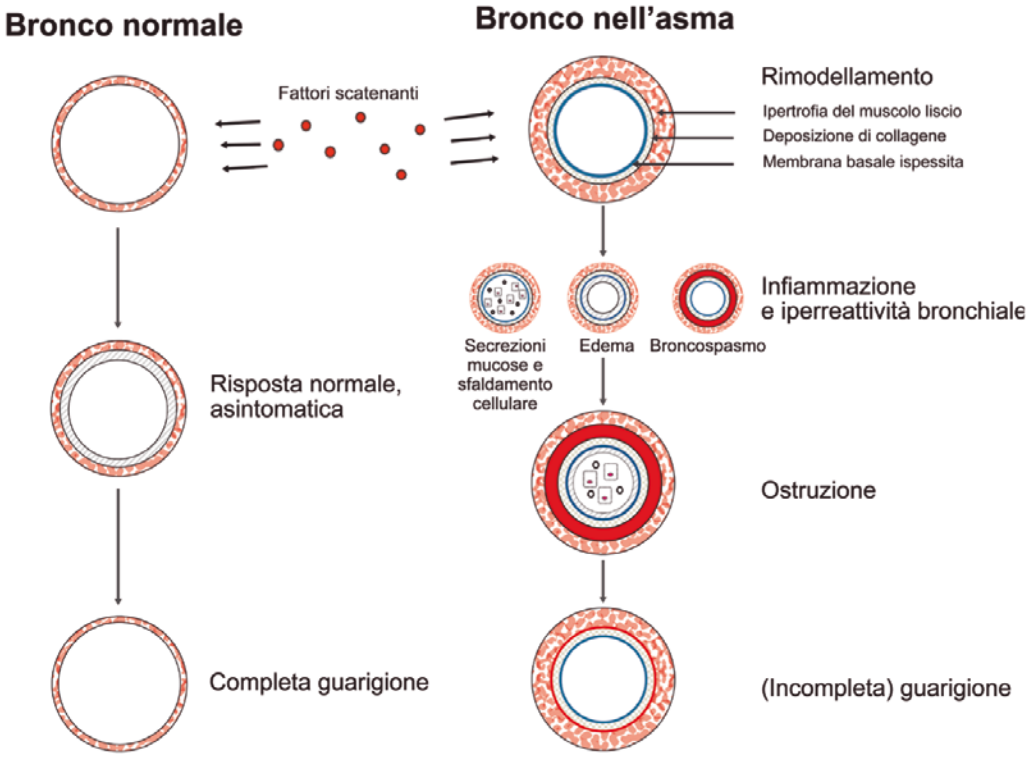
Fenotipi: differenti meccanismi patofisiologici (endofenotipi) possono essere responsabili di fenotipi asmatici diversi. Tuttavia, c'è una frequente sovrapposizione e possono esserci dei cambiamenti nel tempo. I fenotipi dovrebbero essere tenuti in considerazione nella gestione dei bambini con asma a causa delle differenti risposte alle varie modalità di trattamento.



Grado di severità: l'asma può essere da lieve a persistente; nella fase di valutazione iniziale del paziente è utile che il medico segua un approccio terapeutico a gradini. Le riesacerbazioni asmatiche possono essere letali.
Controllo: il controllo dei sintomi asmatici e di eventuali riesacerbazioni future costituiscono l'obiettivo clinico per una gestione ottimale dell'asma.

Fisiopatologia

L'asma è una sindrome infiammatoria cronica. Nei bambini, come negli adulti, sono presenti modificazioni patologiche a livello delle vie aeree (rimodellamento). Gli allergeni, i virus e fattori irritanti possono scatenare un restringimento delle vie respiratorie con edema, infiltrazione cellulare, ipersecrezione delle mucose, contrazione muscolare, desquamazione epiteliale. Questi cambiamenti sono reversibili, tuttavia, con l'avanzamento della malattia, il restringimento delle vie aeree può peggiorare e diventare irreversibile.



Storia naturale

Molti bambini con *wheezing* (respiro sibilante) in età precoce superano la malattia con l'età. Tuttavia, i bambini con *wheezing* ricorrente hanno un rischio maggiore di sviluppare asma persistente e i bambini atopici hanno maggiori probabilità di continuare a manifestare *wheezing* e sviluppare asma persistente. Inoltre, un peggioramento della funzionalità polmonare entro i sei anni di età, in particolare nei bambini in cui i sintomi di asma esordiscono nei primi tre anni di vita, la gravità/frequenza dei sintomi di asma durante i primi anni di vita e l'atopia sono fortemente legati alla prognosi. L'*Asthma Predictive Index* è un indice predittivo che può essere un utile strumento per formulare una prognosi.

Diagnosi

Per diagnosticare l'asma, occorre confermare la presenza di sintomi ricorrenti di ostruzione reversibile delle vie aeree ed escludere altre condizioni.

I. Storia clinica

Sintomi: tosse, respiro sibilante, difficoltà respiratoria, senso di costrizione toracica.
Pattern: episodi ricorrenti (≥ 3) o sintomi persistenti innescati da irritanti (aria fredda, fumo passivo), allergeni (animali, pollini, ecc.), infezioni respiratorie, esercizio fisico, pianto o risata. Questi sintomi si verificano per lo più durante la notte o la mattina presto.
Anamnesi: storia personale di atopia (ad esempio eczema, rinite allergica, allergie alimentari) e storia familiare di asma.

II. Esame obiettivo

Utile durante i periodi sintomatici per confermare l'effettiva presenza di respiro sibilante. Segni di altre malattie atopiche possono essere di supporto.

III. Valutazione della funzione polmonare

Importante sia per la diagnosi che per il monitoraggio. Tuttavia, la normalità dei test di funzionalità polmonare non esclude la diagnosi di asma nei bambini.

- **Spirometria:** consigliata per bambini in grado di eseguirla in modo corretto (dai 5-7 anni di età). Gli attuali limiti di normalità sono estrapolati dagli adulti (FEV1: 80% del predetto, reversibile dopo broncodilatazione entro il 12%, 200 ml, o 10% del teorico).
- **Misurazione del Picco di Flusso Espiratorio (PEF):** il range di normalità per il PEF è ampio, rendendolo più adatto per il monitoraggio che per la diagnosi. La reversibilità e la variabilità possono essere più utili.
- Prove di funzionalità respiratoria che richiedono una minore collaborazione, come ad esempio l'**oscillometria** o la **misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree**, possono essere utilizzate nei bambini sotto i 5 anni; tuttavia, queste metodiche possono non essere disponibili.

IV. Valutazione dell'atopia

L'individuazione di specifiche sensibilizzazioni allergiche può supportare la diagnosi di asma, può aiutare a identificare fattori scatenanti che è possibile evitare e ha valore prognostico per la persistenza della malattia. Possono essere utilizzati test *in vivo* (test cutanei) e *in vitro* (IgE specifiche).

V. Valutazione dell'iperreattività bronchiale

La valutazione dell'iperreattività bronchiale ha un ruolo di supporto nella diagnosi di asma.

- Test di provocazione con metacolina, istamina, mannitolo, soluzione salina ipertonica e aria fredda sono utilizzati negli adulti per confermare la diagnosi di asma. Nei bambini, queste metodiche sono generalmente gravate da forti limitazioni a causa di problemi tecnici e di standardizzazione, tra cui la difficoltà nelle misure di funzionalità polmonare. L'iperreattività bronchiale può essere inoltre utilizzata per la prognosi.
- Anche l'esercizio fisico può essere utilizzato per valutare l'iperreattività bronchiale, ma a questo scopo è difficile determinare standard validi per bambini di età diverse.

V. Valutazione dell'infiammazione delle vie aeree

- La misurazione dell'Ossido Nitrico esalato (FENO) è utile per rilevare l'infiammazione eosinofila delle vie aeree, per confermare la diagnosi di asma, per determinare la probabilità di risposta ai corticosteroidi e per il monitoraggio e la dimostrazione di non aderenza al trattamento. Tuttavia, questo test può non essere universalmente disponibile e facile da interpretare correttamente.
- La ricerca di eosinofili nell'espettorato non è attualmente raccomandata per diagnosticare o monitorare l'asma infantile.

VII. Diagnosi differenziale

Sintomi simil-asmatici possono verificarsi in una varietà di patologie, anche di rara osservazione. La diagnosi differenziale deve essere sempre considerata, in particolare in casi atipici o non responsivi.

Malattie infettive e immunologiche
Aspergillosi broncopolmonare allergica
Anafilassi
Bronchiolite
Infezioni respiratorie ricorrenti
Rinite
Sinusite
Sarcoidosi
Tubercolosi

Patologie dei bronchi
Bronchiectasie
Displasia broncopolmonare
Fibrosi cistica
Discinesia ciliare primitiva

Ostruzione meccanica
Malformazioni congenite
Linfoadenopatie, tumori
Inalazione di corpo estraneo
Laringomalacia, tracheomalacia
Anelli o malformazioni vascolari
Disfunzione delle corde vocali

Altri apparati
Cardiopatie congenite
Malattia da reflusso gastroesofageo
Malattie neuromuscolari (che portano a inalazione)
Tosse psicogena

VIII. Considerazioni speciali

- **Diagnosi di asma nella prima infanzia:** La diagnosi di asma nei bambini più piccoli di 2-3 anni è difficile a causa della mancanza di misurazioni oggettive, di risposte non ottimali alla terapia e a una storia naturale variabile, che rendono la diagnosi formulata in quest'età, nella migliore delle ipotesi, provvisoria.
- **Tentativo terapeutico:** In caso di incertezza nella diagnosi, in particolare in bambini in età prescolare, è suggerito un breve periodo di prova (ad es. 1-3 mesi) con trattamento basato su corticosteroidi per via inalatoria. Un notevole miglioramento durante la terapia e un deterioramento quando essa viene interrotta è di supporto alla diagnosi di asma, anche se una risposta negativa non preclude questa diagnosi.
- Anche se la variabilità dell'asma infantile è generalmente riconosciuta, c'è ancora carenza di dati e di accordo sui criteri diagnostici per particolari fenotipi, con l'eccezione dell'asma/broncocostrizione indotti da esercizio fisico.

Principi di trattamento

La gestione dell'asma include tutti gli elementi necessari al raggiungimento del controllo: 1) **educazione** del paziente e dei genitori; 2) identificazione ed evitamento dei **fattori scatenanti**; 3) uso di **farmaci** appropriati, con un piano ben formulato (inclusa l'immunoterapia specifica in casi selezionati) e 4) **monitoraggio** regolare. Anche i costi dovrebbero essere tenuti in considerazione.

Controllo

L'obiettivo del trattamento dell'asma è di raggiungere il controllo utilizzando il minor numero di farmaci. Si tratta di un processo a lungo termine.

Ambito	Componenti	Livello di controllo			
		Completo	Buono	Parziale	Nessuno
Peggioramento	Sintomi - di giorno	Nessuno	≤ 2 volte/ settimana	> 2 volte/ settimana	Continui
	Sintomi - risvegli notturni	Nessuno	≤ 1 volta/mese	> 1 volta/mese	Settimanali
	Necessità di farmaci al bisogno	Nessuna	≤ 2 volte/ settimana	> 2 volte/ settimana	Quotidiana
	Limitazione delle attività	Nessuna	Nessuna	Parziale	Estrema
	Funzionalità polmonare - FEV1, PEF	> 80%	≥ 80%	60-80%	< 60%
Rischio	Riesacerbazioni (per anno)	0	1	2	> 2
	Effetti collaterali dei farmaci	Nessuna		Variabili	

Educazione

- L'educazione è un elemento chiave nella gestione dell'asma ed è un processo continuo e progressivo da ripetere in occasione di ogni visita. Include le informazioni essenziali riguardo la natura cronica della patologia, il bisogno di terapia a lungo termine, i diversi tipi di farmaci e le modalità di utilizzo dei dispositivi.
- Viene raccomandato l'utilizzo di un **piano di trattamento scritto personalizzato**, che includa i farmaci di uso quotidiano e le istruzioni specifiche per l'identificazione e il trattamento precoce delle riesacerbazioni o dei periodi di controllo non ottimale.
- Programmi educazionali scolastici possono migliorare la comprensione e l'accettazione in un ampio numero di bambini asmatici. In occasione di ricoveri ospedalieri potrebbero venire organizzati corsi educativi mirati per i pazienti e le loro famiglie. Anche programmi educazionali tramite computer, audiovisivi e internet possono essere utili, soprattutto per gli adolescenti.

Evitamento dei fattori scatenanti

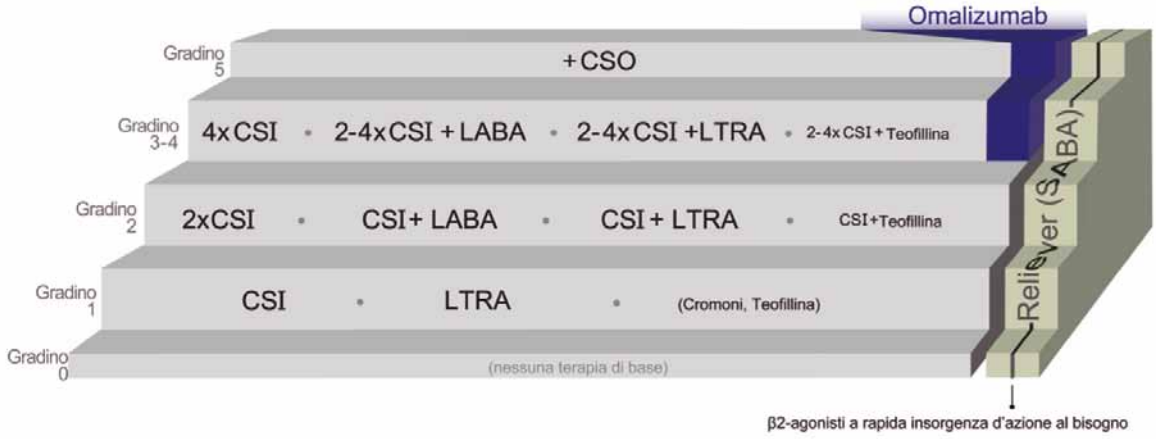
L'identificazione e l'evitamento di fattori scatenanti aspecifici (es. fumo di tabacco) o specifici (allergeni) può essere di beneficio.

- Prima di ogni intervento ambientale specifico è necessaria l'esecuzione di test allergici.
- Interventi singoli hanno efficacia limitata.
- Un approccio intensivo, su più fronti, può essere efficace per gli allergeni indoor come gli acari della polvere.
- Gli irritanti sono importanti fattori scatenanti, soprattutto nei paesi in via di sviluppo:
  - dovrebbero essere intraprese misure energiche per evitare l'esposizione al fumo di tabacco;
  - dovrebbe essere tentato l'evitamento di altri inquinanti indoor e outdoor.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica è la pietra miliare del trattamento; è a lungo termine e dovrebbe essere distinta dal trattamento dell'attacco acuto.

- Le decisioni sul trattamento si basano sul livello di controllo della malattia.
- Per la valutazione iniziale si può anche utilizzare la severità.
- È stato proposto un **approccio a gradini**:
  - si dovrebbe considerare di salire di un gradino se non si raggiunge il controllo dopo 1-3 mesi, dopo avere verificato la modalità di utilizzo dei dispositivi, la compliance, l'evitamento di fattori scatenanti, il trattamento di rinite concomitante ed eventualmente la diagnosi;
  - si dovrebbe considerare di scendere di un gradino (in base all'opinione di un esperto) quando il controllo è stato raggiunto e mantenuto per almeno 3 mesi.
- È importante considerare l'**età**. Nella prima infanzia l'evidenza per un trattamento a lungo termine è scarsa e la risposta è rara e spesso non ottimale. Negli adolescenti, si riscontra spesso una scarsa compliance al trattamento che influenza la gestione dell'asma.



Un modo rapido per memorizzare l'approccio a gradini è che il numero di ogni gradino suggerisce il numero di farmaci o il livello di corticosteroidi inalatori (CSI) da utilizzare.

Gradino 0: non è necessario alcun farmaco a lungo termine.

Gradino 1: utilizzare un farmaco a lungo termine.

- Si possono utilizzare un CSI a basse dosi, come prima opzione, oppure un antagonista dei recettori dei leucotrieni (LTRA). L'impiego dei cromoni e della teofillina, inclusi nei testi meno recenti, non viene più supportato dagli esperti e dalla letteratura.

Gradino 2: utilizzare due farmaci o raddoppiare la dose (media) di CSI.

Gradini 3-4: massimizzare il trattamento convenzionale (dose elevata di CSI, da soli o in combinazione con altri farmaci).

- Questo passaggio può includere due gradini distinti: nel primo, i beta2agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o gli LTRA vengono aggiunti ai CSI a dosaggio medio; nel secondo si aumenta il dosaggio dei CSI. Si può prendere in considerazione anche l'omalizumab.

Gradino 5: si aggiungono in ultima istanza i corticosteroidi orali.

I farmaci ad ogni gradino non sono identici, sia in efficacia che in sicurezza, ed esistono delle scelte preferibili

soprattutto per diversi gruppi di età e/o fenotipi. Tuttavia, c'è una variabilità considerevole nelle risposte individuali ad ogni farmaco, il che suggerisce l'esigenza di flessibilità nella scelta e l'opzione di tentare una diversa strategia se la prima non è efficace.

Dose equivalente di corticosteroidi inalatori.

Farmaco	Bassa dose µg/die
Beclometasone dipropionato HFA	100
Budesonide	100
Budesonide (nebulizzata)	250
Ciclesonide	80
Flunisolide	500
Flunisolide HFA	160
Fluticasone propionato HFA	100
Mometasone furoato	100
Triamcinolone acetonide	400

Corticosteroidi inalatori a basso dosaggio. La dose media si ottiene raddoppiando (x2); la dose elevata quadruplicando (x4) ad eccezione della flunisolide e del triamcinolone per i quali si triplica il dosaggio.

Dispositivi di erogazione

0-5 anni: bombolette spray pressurizzate (pMDI) con distanziatore e maschera (o boccaglio appena il bambino è in grado di utilizzarlo).
> 5 anni: scelta tra pMDI come sopra, inalatore di polvere secca (DPI) (con risciacquo o gargarismi dopo l'inalazione di CSI), pMDI azionato col respiro (in base alle capacità di utilizzo e alla preferenza).
Nebulizzatore: può essere utilizzato come seconda scelta a qualsiasi età.

Immunoterapia allergene–specifica (ITS)

L'ITS dovrebbe essere presa in considerazione nel caso di bambini i cui sintomi siano chiaramente riconducibili a uno specifico allergene.

- L'**immunoterapia sottocutanea (SCIT)** è efficace nel trattamento dell'asma allergico, quando si somministrino estratti allergenici standardizzati di acari della polvere, derivati epiteliali animali, pollini di piante erbacee e arboree. Nella pratica clinica, la SCIT viene generalmente somministrata per 3-5 anni.
  - La SCIT andrebbe somministrata solo da medici con esperienza nel suo utilizzo e adeguatamente preparati a identificare e trattare eventuali reazione anafilattiche.
  - La SCIT non è indicata nel caso di asma grave, per il potenziale rischio di reazioni gravi.
- L'**immunoterapia sublinguale (SLIT)** è indolore, adatta ai bambini e garantisce un eccellente profilo di sicurezza. La maggior parte delle attuali linee guida ribadiscono la necessità di ulteriori evidenze di efficacia prima di raccomandarne l'uso; comunque la sua efficacia è stata confermata in recenti meta-analisi.

Monitoraggio

- Una volta che la diagnosi sia stata confermata e il trattamento iniziato, un monitoraggio continuo è essenziale.
- L'intervallo suggerito è di 3 mesi, da valutare in base alla gravità e al decorso della malattia; un monitoraggio più frequente è indicato dopo una riesacerbazione o in caso di diminuzione o cessazione della terapia di base.

- I parametri da monitorare sono: controllo, funzionalità respiratoria (spirometria, PEF), aderenza al trattamento, tecnica di inalazione.
  - Altri parametri possono essere la qualità della vita e le reazioni avverse, e in particolare la velocità di crescita.
  - Può anche essere utile il monitoraggio dell'infiammazione bronchiale attraverso la misura del FENO.
- Il controllo è definito sulla base del maggior grado di disabilità o di rischio. Sono disponibili questionari convalidati per determinare il livello di controllo dell'asma nei bambini (ACT, TRACK e altri).

Riesacerbazioni dell'asma

Una riesacerbazione dell'asma è definita come un episodio, acuto o subacuto, caratterizzato da progressivo aumento dei sintomi dell'asma, associato a ostruzione delle vie aeree.
Il trattamento delle riesacerbazioni asmatiche è rimasto invariato negli ultimi anni. Consiste in broncodilatazione, ossigeno-terapia e corticosteroidi per via sistemica.

- **Broncodilatazione**: salbutamolo per via inalatoria, 2-10 inalazioni, o 2,5-5 mg nebulizzati ogni 20 minuti per la prima ora e successivamente in base alla risposta. Può essere aggiunto ipratropio, 2-8 inalazioni o 0,25-0,5 mg nebulizzati. Se non si osservano miglioramenti, il bambino dovrebbe essere inviato in ospedale.
- **Supplementazione di ossigeno**: con l'obiettivo di raggiungere una SO_2 > 95%.
- **Corticosteroidi per via sistemica**: prednisolone per via orale 1-2 mg/kg/24h (fino a un massimo di 20 mg nei bambini con meno di 2 anni, e un massimo di 60 mg nei bambini con più di 2 anni), solitamente per 3-5 giorni.
  - Alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria possono essere efficaci sia durante le riesacerbazioni, sia per prevenire la loro comparsa dopo un comune raffreddore; comunque, non è generalmente raccomandato di sostituirli ai corticosteroidi per via sistemica. C'è inoltre evidenza di un modesto effetto preventivo del montelukast, anche se non è ancora raccomandato.
- **In ospedale o in terapia intensiva**, se necessario, considerare: beta2agonisti endovena, aminofillina endovena, solfato di magnesio endovena, elio-ossigeno terapia.

Valutazione della severità dell'esacerbazione.

	Lieve	Moderata	Severa		Molto severa
Sibilo	Variabile	Moderato o forte	Forte, udibile in inspirio ed espirio		Spesso non udibile
Respiro corto	Camminando	A riposo		A riposo/seduto	
Eloquio	Frasi compiute	Frasi	Parole		Impossibile
Utilizzo muscoli accessori	No	Comune	Marcato		Paradosso
Livello di coscienza	Non alterata	Non alterata			
Frequenza respiratoria	Leggermente aumentata	Aumentata	Molto aumentata		Non valutabile
Frequenza cardiaca	< 100	< 140 (in relazione all'età)	>140		Bradicardia
PEF (% del predetto o del miglior valore personale)	> 60-70	40-70	40		< 25
Saturazione O2 (% in aria)	> 94-95	90-95		< 90	
PCO2 (mmHg)	< 42	< 42		≥ 42	

: letto e commentato da
Francesca Saretta
SOC Pediatria, Ospedale di Palmanova (UD), ASS 5 "Bassa Friulana"

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
04/2014 • 34-39

Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review

S. Kuyucu, F. Mori, M. Atanaskovic-Markovic, et al.

pai

La review in esame [1] presenta in modo dettagliato informazioni epidemiologiche, cliniche e diagnostiche sulle reazioni da ipersensibilità ad antibiotici non beta-lattamici (aNBL). Sebbene gli studi presenti in letteratura siano principalmente incentrati sugli antibiotici beta-lattamici, i più frequentemente utilizzati in età pediatrica, preme sottolineare che alcuni aNBL rappresentano ancora una terapia insostituibile in specifiche condizioni cliniche. Citiamo, ad esempio, i macrolidi (prima alternativa nei pazienti allergici ai beta- lattamici), gli antitubercolari o i sulfamidici (per le infezioni opportunistiche nell'AIDS).

Epidemiologia e aspetti clinici

Dal punto di vista epidemiologico, l'incidenza complessiva delle reazioni da ipersensibilità ad aNBL è stata stimata intorno allo 1-3% della popolazione generale. L'incidenza e la classe di aNBL maggiormente coinvolta dipende dai gruppi di pazienti analizzati. In un recente studio statunitense, che comprendeva anche un 25% di pazienti in età pediatrica, è stato evidenziato come le penicilline siano la prima causa di reazioni da ipersensibilità riferite dai genitori, ma che al secondo posto venivano riportati i sulfamidici (da 0 a 9 anni per lo 0,5%, e da 10 a 19 anni per il 2,2%) seguiti dai macrolidi (da 0 a 9 anni per lo 0,4%, e da 10 a 19% per lo 0,7%). Rare sono, invece, le reazioni a chinoloni e tetracicline.
Le reazioni da ipersensibilità da aNBL comprendono una vasta gamma di quadri clinici che vanno da lievi eruzioni cutanee a reazioni sistemiche severe, talvolta fatali, specialmente in gruppi ad alto rischio, come i pazienti affetti da neoplasie, quelli HIV positivi e i fibrocistici (Tab. I).

Sulfamidici

Le reazioni da ipersensibilità a sulfamidici sono di particolare importanza: colpiscono dal 2 al 4% della popolazione generale, il 12-40% dei pazienti con neoplasie ematologiche e fino al 30-60% dei pazienti con AIDS. Se consideriamo che la quasi totalità di pazienti HIV positivi sviluppano polmoniti da *Pneumocystis carinii* (che viene comunemente trattato con il sulfamidico trimetroprim-sulfametoxazolo), una così alta incidenza di ipersensibilità a questo farmaco rende fondamentale una corretta diagnosi e indispensabili i protocolli di desensibilizzazione. Raramente i sulfamidici causano reazioni IgE mediate, ma sono spesso responsabili di reazioni cutanee severe come la sindrome di Steven Johnson (SJS), la necroepidermolisi tossica (TEN) e la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). In particolare l'analisi comparata di due studi multicentrici (lo SCAR study e l'EuroSCAR study) ha evidenziato come i sulfamidici siano uno dei quattro farmaci più associati alla SJS/TEN nei pazienti con età inferiore a 15 anni.

Macrolidi

Le manifestazioni cliniche riportate sono in genere lievi e raramente vengono riportate reazioni gravi e in età pediatrica. Si ricordi che l'incidenza di anafilassi con la claritromicina è particolarmente bassa (1 su 1 milione). Tuttavia uno studio retrospettivo pediatrico spagnolo ha dimostrato che i macrolidi sono la causa più frequente di SJS/TEN, a causa del loro frequente uso.

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

Tab. I. Spettro clinico delle reazioni da ipersensibilità ad antibiotici non beta-lattamici [1].

Antibiotico	Reazioni ipersensibilità
Sulfamidici	Esantema maculo-papulare, eritema multiforme, sindrome Steven-Johnson, necroepidermolisi tossica, eritema fisso da farmaci, febbre da farmaci, orticaria, angioedema, anafilassi, pustolosi acuta generalizzata esantematosa, reazioni simil-malattia da siero, dermatite esfoliativa, discrasie ematiche, miocardite allergica, vasculite simil-periarterite nodosa, reazioni fotosensibilità, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Macrolidi	Orticaria, angioedema, esantema maculo-papulare, eritema fisso da farmaci, dermatite da contatto, reazioni fotosensibilità, sindrome Steven-Johnson, necroepidermolisi tossica, anafilassi, pustolosi acuta generalizzata esantematosa, epatite, vasculite, DRESS
Fluorchinoloni	Orticaria, angioedema, anafilassi, flushing, febbre, reazioni fotosensibilità, eritema nodoso
Vancomicina	Anafilassi, eruzioni cutanee, dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson, necroepidermiolisi tossica, febbre da farmaci, vasculite
Aminoglicosidi	Dermatite da contatto, anafilassi, orticaria, esantema maculo-papulare, dermatite esfoliativa, DRESS
Tetracicline	Eritema fisso da farmaci, orticaria, angioedema, DRESS
Antibiotico	**Reazioni ipersensibilità**
Antitubercolari	Esantema maculo-papulare, eritema fisso da farmaci, reazioni fotosensibilità, orticaria, fotodermatite, DRESS, pustolosi acuta generalizzata esantematosa, sindrome di Steven-Johnson, necroepidermolisi tossica

Aminoglicosidi

L'ipersensibilità ad aminoglicosidi sistemici è relativamente poco comune, ma è importante in determinati gruppi a rischio, come i pazienti affetti da fibrosi cistica, specialmente dopo ripetuti cicli di terapia. È invece più comune l'allergia da contatto, in particolare alla neomicina, tanto che la sensibilizzazione a questo aminoglicoside è stata dimostrata anche nel 5% di bambini con età inferiore ai 3 anni [2]. Nella casistica citata veniva rilevata una differenza nella prevalenza di sensibilizzazione da contatto, maggiore tra i bambini affetti da dermatite atopica (7%) rispetto a quelli senza dermatite atopica (3,3%). Inoltre gli Autori hanno rilevato una maggiore prevalenza nei bambini con età compresa tra i 24 e i 36 mesi (6.1%) rispetto a quelli con meno di 24 mesi (2,2%). Va evidenziato che l'ipersensibilità alla neomicina è più frequente negli Stati Uniti (10-11,8%) che in Europa (1,2-5,4%) dove probabilmente viene meno utilizzata. Sarebbe pertanto interessante verificare la prevalenza di ipersensibilità alla gentamicina nei paesi Europei dove viene più frequentemente utilizzata rispetto alla neomicina. Un aspetto particolare dell'ipersensibilità alla neomicina riguarda la presenza di questo aminoglicoside nei vaccini, anche se finora è stato riportato un solo caso di anafilassi. Nei pazienti con precedente anafilassi da neomicina (sia per via topica che sistemica) non devono pertanto essere utilizzati vaccini contenenti tale farmaco, che possono invece essere usati in caso di reazioni di tipo ritardato, poiché il contenuto di questo aminoglicoside non è sufficiente per scatenare la reazione.

Glicopeptidi

I glicopeptidi sono particolarmente importati nel trattare le infezioni severe da Gram positivi nei pazienti con precedenti ipersensibilità a beta-lattamici o in caso di resistenza batterica ai beta-lattamici. La vancomicina è soprattuto associata a reazioni modeste, tra cui ricordiamo la "red-man syndrome" (RMS) che si pensa sia correlata a una degranulazione aspecifica di istamina. I dati pediatrici a questo proposito sono scarsi: un recente studio in pazienti con età compresa tra 6 mesi e 21 anni ha rilevato un incidenza di RMS del 14.1% dei pazienti trattati. Gli autori hanno inoltre individuato alcuni fattori di rischio per la RMS: etnia caucasica, età ≥ 2 anni, precedenti RMS, dose vancomicina ≥10 mg/kg, concentrazioni di vancomicina ≥ 5 mg/mL e precedente uso di antiistaminico.

Fluorchinoloni

Al giorno d'oggi vi è un aumento dell'utilizzo e delle reazioni da ipersensibilità a fluorchinoloni anche nei bambini, specialmente quelli affetti da fibrosi cistica con infezioni da *Pseudomonas Aeruginosa*. In Spagna i fluorchinoloni sono la terza causa di reazioni da ipersensibilità, dopo gli antiinfiammatori e i beta-lattamici,

osservando un aumento dallo 0,53% nel 2005 al 5,96% nel 2009; non sono tuttavia disponibili dati analoghi in età pediatrica.

Tetracicline

L'uso infrequente di questi aNBL nei bambini determina un'incidenza molto bassa di reazioni da ipersensibilità. Tuttavia questi farmaci vengono utilizzati nell'adolescente per il trattamento dell'acne. Le tetracicline con causa di FDE (più nell'adulto che nel bambino) e in particolare la minociclina viene segnalata come causa frequente di DRESS.

Antitubercolari

Gli antitubercolari (antiTB) più utilizzati sono l'isoniazide (INH), la rifampicina (RIF), la pirazinamide (PZA), la streptomicina e l'etambutolo (EMB), anche se quest'ultimo viene meno utilizzato in età pediatrica per le possibili reazioni avverse. Per questi aNBL studi pediatrici hanno dimostrato tassi di reazioni avverse dall'11% al 65,7% nelle diverse popolazioni analizzate; gli studi evidenziano inoltre che i soggetti HIV positivi, sia adulti che bambini, presentano un rischio aumentato di reazioni avverse. Gli antiTB danno prevalentemente reazioni di tipo cutaneo, soprattutto MPE, ma vengono segnalati anche quadri cutanei più severi (SJS/TEN, DRESS, vasculiti). I meccanismi patogenetici sottostanti le reazioni da ipersensibilità agli antiTB non sono ancora ben conosciuti e anche i test diagnostici sono poco utilizzati. Nella pratica clinica infatti è spesso difficile lasciare il paziente senza uno o più farmaci per poter eseguire dei test allergologici che potrebbero non dare esito utile e pertanto è più pratico procedere direttamente con una desensibilizzazione. Tuttavia per tale procedura vi sono pochi casi riportati in età pediatrica, limitati alla RFA.

Clindamicina

In età pediatrica la clindamicina non viene comunemente usata, tranne alcune situazioni particolari, quali la profilassi chirurgica in caso di ipersensibilità ai beta-lattamici, nelle infezioni cutanee severe, nelle infezioni da anaerobi e nel trattamento delle infezioni da Stafilococco aureo multiresistente. Le reazioni avverse immediate da clindamicina sono poco comuni, con rari casi di anafilassi e per lo più di tipo cutaneo, più frequentemente MPE, anche se sono stati riportati quadri clinici più severi (AGEP, SJS/TEN, DRESS) [4]. Per la clindamicina i test cutanei non si sono finora dimostrati di utilità diagnostica e pertanto il DPT è l'unico test consigliato.

Approccio diagnostico

L'iter diagnostico non differisce rispetto a quello suggerito per altre classi di antibiotici [1]. È fondamentale raccogliere una dettagliata storia clinica, evidenziando fattori di rischio e condizioni concomitanti (infezioni, altre terapie, comorbidità), ed effettuare un accurato esame obiettivo.
Nel sospetto di una *reazione IgE mediata* vanno effettuati i test cutanei sia a lettura immediata (prick e reazione intradermica -IDT-) che ritardata (IDT e patch test).
Nel sospetto di una reazione cellulo-mediata, come gli esantemi maculo-papulari (MPE), l'eritema fisso da farmaci (*fixed drug eruption*, FDE), la pustolosi esantematosa generalizzata acuta (*acute generalized exanthematous pustolosis*, AGEP), la SJS, la TEN e la DRESS, va effettuata la lettura ritardata a 24-72 ore sia dei prick che dell'IDT, e per i FDE è importante applicare il patch test nella zona di comparsa del rash. Va ricordato che per le reazioni cutanee severe come la SJS, TEN e DRESS i test cutanei devono essere eseguiti con molta cautela, perché potrebbero riprodurre l'eruzione cutanea osservata durante la reazione. Per alcuni antibiotici NBL sono state proposte delle concentrazioni non irritanti da utilizzare per i test cutanei, ma non sono state confermate in età pediatrica (Tabb. II, III).

Tab. II. Concentrazioni per test cutanei per antibiotici non beta-lattamici [1].

Antibiotico	Concentrazione non diluita (mg/mL)	Concentrazione massima per test cutaneo (mg/mL) *	Concentrazione massima per test intradermico (mg/mL) *
Tobramicina	40	Non diluita	4 (diluizione 1/10)
Gentamicina	40	Non diluita	4 (diluizione 1/10)
Clindamicina	150	Non diluita	15 (diluizione 1/10)
Levofloxacina §	25	5 (diluizione 1/5)	0,025 (diluizione 1/1000)
Ciprofloxacina	2	Non disponibile	0,006 (diluizione 1/300)
Eritromicina §	10-50	Non diluita	0,01-0,05 (diluizione 1/1000)
Claritromicina	50	Non diluita	0,05 (diluizione 1/1000) o 0,5 (diluizione 1/100)
Azitromicina §	100	Non diluita	0,01 (diluizione 1/10000)
Vancomicina	50	Non diluita	0,005 (diluizione 1/10000)
Cotrimoxazolo	80	Non diluita	0,8 (diluizione 1/100)
Nafcillina	250	Non diluita	0,0025 (diluizione 1/10000)
Rifampicina	60	Non disponibile	0,002 (diluizione 1/30000)

* Concentrazioni massime non irritanti. In ogni caso iniziare con un concentrazione da 10 a 1000 volte più diluita, in base alla severità della reazione osservata/riferita
§ Farmaci con potenziale attività irritante non specifica

Tab. III. Concentrazioni per patch test per antibiotici non beta-lattamici [1].

Famiglia	Antibiotico	Concentrazione
Sulfonamidi	Cotrimaxozolo	5-30% in vaselina, 80 mg/mL in acqua, 10-50% in DMSO (dimethyl sulfoxide)
Macrolidi	Eritromicina	1-30% in vaselina Puro in polvere
Glicopeptidi	Vancomicina	10% in acqua
Aminoglicosidi	Neomicina Gentamicina, amikacina, tobramicina Streptomicina	20% in vaselina 20% in vaselina 1% in acqua
Chinoloni		10-25% in vaselina
Antituberculari	Rifampicina, etambutolo, isoniazide	Fino al 50% in vaselina o acqua

I test in vitro disponibili sono pochi e quasi tutti ancora di tipo sperimentale. Il dosaggi delle IgE specifiche non è disponibile per questa classe di antibiotici; il test di attivazione dei basofili (BAT) ha dato qualche risultato interessante [5] ma i dati devono essere confermati in età pediatrica. Il test di trasformazione linfocitaria (LTT) e il test di attivazione linfocitaria (LAT) possono essere di qualche ausilio diagnostico nelle reazioni cellulo- mediate [6].
Un test cutaneo negativo, tuttavia, non esclude una possibile ipersensibilità per cui va eseguito il *test di provocazione orale* (*drug provocation test*, DPT) sul quale si basa frequentemente la diagnosi di ipersensibilità agli antibiotici NBL. Viene suggerito di effettuare un DPT per quadri clinici di moderata gravità con test cutanei negativi; va invece evitato il DPT per i quadri clinici severi, come ad esempio SJS, TEN e DRESS, in caso di manifestazioni ematologiche, autoimmuni o con coinvolgimento d'organo.
Se invece i test cutanei risultano positivi, viene suggerito di sospendere l'iter diagnostico e di cercare invece un'alternativa farmacologica. Anche in età pediatrica in caso di necessità specifica di quell'aNBL è possibile effettuare una desensibilizzazione [7]. Questa procedura è stata proposta ed effettuata in quasi tutti gli aNBL, in

particolare quelli in cui si osserva una maggiore cross-reattività, come gli aminoglicosidi. La desensibilizzazione viene comunque sconsigliata in caso di reazioni cutanee severe (SJS, TEN e DRESS).

Commento

Gli studi di popolazione basati sui questionari compilati da genitori hanno evidenziato una prevalenza di reazioni da ipersensibilità ad aNBL dal 2,8 al 5,4%, con dati tuttavia limitati a case-series in diverse popolazioni. Nei paesi in via di sviluppo e in gruppi ad alto rischio, le reazioni da ipersensibilità al cotrimoxazolo e agli antitubercolari sembrano più frequenti e più importanti rispetto ad altri antibiotici aNBL, mentre nei paesi sviluppati sembrerebbero più frequenti le reazioni a sulfamidici e macrolidi. Sicuramente alcune classi di aNBL sono meno utilizzate in Italia rispetto ad altri paesi (come gli antiTB). Coerentemente, la letteratura riporta dati inerenti a popolazioni extraeuropee. Altri aNBL come gli aminoglicosidi sono di fondamentale importanza per determinati gruppi a rischio, quali i bambini affetti da fibrosi cistica. Il miglioramento dell'assistenza clinica ha determinato un aumento della sopravvivenza di tali pazienti, comportando la necessità di terapie continue, che, come riportato, è un fattore di rischio per lo sviluppo di ipersensibilità. L'aumento delle reazioni da ipersensibilità a beta-lattamici e la comparsa di resistenze batteriche ai beta- lattamici, associate a una scorretta diagnosi di allergia a questi antibiotici, ha portato a un maggiore utilizzo di degli aNBL ed è possibile che nei prossimi anni si assista a un aumento delle reazioni da ipersensibilità a essi anche nei paesi sviluppati.
Studi in età pediatrica hanno dimostrato che soltanto una modesta percentuale, dal 10 al 40%, delle sospette reazioni immediate e ritardate ad antibiotici aNBL vengono confermate dai test cutanei e/o dal test di provocazione. La discrepanza osservata tra i dati riportati dai genitori e l'effettiva presenza di un'ipersensibilità è probabilmente data dalla confusione terminologica tra "reazione allergica" e "reazione avversa". Gli studi che hanno indagato l'effettiva presenza di un'ipersensibilità su popolazioni che riportavano reazioni allergiche hanno infatti evidenziato come nella maggior parte dei casi i bambini non presentavano alcuna ipersensibilità [1].
Dal punto di vista pratico le reazioni da ipersensibilità ad aNBL sono sicuramente meno frequenti rispetto a quelle ad antibiotici beta-lattamici, e la più ampia disponibilità di letteratura su questi ultimi conferma tale dato. È però da sottolineare che alcuni aNBL sono ancora una terapia insostituibile in specifiche condizioni cliniche. I macrolidi vengono spesso usati come prima alternativa nei pazienti con allergia ai beta-lattamici, i sulfamidici sono utilizzati nella terapia delle infezioni opportunistiche nei pazienti oncologici e affetti da HIV, i glicopeptidi hanno un ruolo fondamentale nel trattamento delle infezioni da Stafilococco Aureo multiresistente (MRSA).
La valutazione in un ambulatorio allergologico "standard" è inficiata sicuramente dalla scarsa fattibilità e affidabilità dei test allergologici.
Come per altre classi di farmaci, in età pediatrica l'esecuzione dell'IDT e dei patch test nella diagnosi di ipersensibilità ad antibiotici aNBL non sono ancora procedure di routine allergologica. L'IDT è un test doloroso, talora di difficile esecuzione nei bambini più piccoli, e i patch test non sono standardizzati (diversi gruppi hanno proposto concentrazioni differenti e diluenti diversi) con il rischio di comparsa di falsi positivi o falsi negativi.
Per quanto riguarda i test in vitro, la maggior parte dei centri allergologici non ha disposizione i test elencati (BAT, LLT, LAT) che, in Italia, sono ancora considerati come test sperimentali ed effettuati soltanto in pochi laboratori di ricerca. In particolare il BAT, che in altri Paesi Europei viene correntemente utilizzato in diagnostica, in Italia non è ancora stato validato come test ufficiale, e in particolare la sua applicabilità in età pediatrica non è ancora stata dimostrata.
Considerate quindi le limitazioni pratiche dei test cutanei e gli scarsi dati sui test in vitro in età pediatrica, il DPT rimane l'unico test affidabile. Tuttavia anche questo test presenta alcune difficoltà organizzative e cliniche. Infatti non tutti gli aNBL sono disponibili per via orale e di conseguenza la fattibilità del DPT rimane legata alla disponibilità di ricovero per l'esecuzione del test. A questo proposito alcuni centri allergologici non hanno a disposizione strutture idonee per l'esecuzione in sicurezza del DPT: mancanza di disponibilità di personale infermieristico istruito per tale procedura o dell'assistenza anestesiologica rapida in caso di reazioni severe o più banalmente mancanza del posto letto a regime di ricovero. In alcuni casi sono i genitori stessi a non fornire il consenso per l'esecuzione della procedura, spaventati dalla lunghezza e complessità del percorso diagnostico, non consentendo il completamento delle indagini.

Nei casi in cui si pervenga a una diagnosi positiva, la necessità di effettuare una desensibilizzazione, a volte in tempi rapidi, si scontra con l'assenza di protocolli pediatrici.
In conclusione pur essendo gli aNBL dei farmaci talora di fondamentale importanza in pediatria, vi è tuttora un vuoto diagnostico e gestionale dell'ipersensibilità a questa classe di antibiotici ed è pertanto auspicabile che vengano studiati e approvati protocolli e algoritmi diagnostici specifici per l'età pediatrica.

Bibliografia

1. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, et al. *Hypersensitivity reactions to non- betalactam antibiotics in children: An extensive review.* Pediatr Allergy Immunol 2014;25:534-43.
2. Belloni-Fortina A, Romano I, Peserico A, et al. *Contact sensitizazion in very young children.* J Am Acad Dermatol 2011;65:772-9.
3. Thong B. *Update on the management of antibiotic allergy.* Allergy Asthma Immunol Res 2010;2:77-86.
4. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, et al. *Hypersensitivity reactions to non beta- lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy.* World Allergy Organization Journal 2013;6:18.
5. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, et al. *The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity.* Expert Rev Clin Immunol 2011;7:349-55.
6. Pichler WJ, Tilch J. *The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity.* Allergy 2004;59:809-20.
7. De Groot H, Mulder WMC. *Clinical pratice. Drug desensitization in children.* Eur J Pediatr 2010;169:1305-9.