

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica

Manuela Moncada

Editore

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

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Luciana Indinnimeo

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Iride Dello Iacono

Consiglieri

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

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

05-06

ottobre - dicembre 2012 • anno XXVI

www.riap.it



EDITORIALE

Il saluto della Presidente

1

ALLERGIE

Il registro per le allergie alimentari rare (AAR)

5

a cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Loredana Chini, Iride Dello Iacono, Annalisa Ferlisi, Alberto Martelli, Paolo Meglio, Giovanna Monti, Carmen Verga



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

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:
Manuela Mori, Pacini Editore S.p.A. –
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@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 2012 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

ALLERGIE

Quando inserire gli alimenti: dal passato ad oggi

Sabrina Di Pillo, Alessandra Scaparrotta, Anna Cingolani, Nicola Pietro Consilvio, Marina Attanasi, Marcello Verini, Luigi Terracciano, Francesco Chiarelli



14

- Autori stranieri o argomenti internazionali
- Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie
- Autore/i di età inferiore a 40 anni
- Revisione sistematica
- Materiale iconografico
- Critical Appraised Topic
- Contributo originale
- Caso clinico
- Commissione SIAIP

ALLERGIE

Orticaria acuta: Linee Guida SIAIP (Compendio sinottico e commenti tratti dalle Linee Guida EAACI 2009)

19



a cura della Commissione Orticaria e Dermatite Atopica della SIAIP

Lucretia Capra, Giampaolo Ricci, Giuseppe Baviera, Giorgio Longo, Nunzia Maiello, Elena Galli

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

IMMUNOLOGIA



Immunoglobuline nelle malattie neurologiche immunomediate del bambino

Pamela Latino, Stefania Morino, Giovanni Antonini

24

ALLERGIE

Le reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici

a cura della Commissione Farmaci Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini, Silvia Caimmi, Carlo Caffarelli, Diego G. Peroni, Giuseppe Crisafulli, Roberto Bernardini



32

Il saluto della Presidente

Cari Soci,

eccoci giunti alla fine del triennio di questo Consiglio Direttivo e credo sia importante fare un bilancio e riflettere insieme sulle scelte, sull'attività svolta e i risultati raggiunti.

Desidero iniziare ringraziando i componenti del Consiglio: il vicepresidente Michele Miraglia del Giudice, il tesoriere Iride dello Iacono, i consiglieri Salvatore Barberi, Umberto Pelosi, Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci e i revisori dei conti Rachele Antignani e Gian Luigi Marseglia, che con entusiasmo, impegno e competenza mi hanno affiancato in questo mandato.

Ho avuto l'onore e l'onere di presiedere una Società che, attraverso il contributo di molti qualificati colleghi Allergologi ed Immunologi ha solide tradizioni culturali e scientifiche, e ha raggiunto risultati di vera eccellenza. La SIAIP è una società attiva, dinamica in continua crescita, nell'ultimo triennio ha visto aumentare il numero degli iscritti, ed è una delle più partecipate tra le società affiliate alla SIP, con la quale ha creato una forte partnership, unite dalla comune identità di essere pediatri.

È indubbio che questo sviluppo, determinato anche dal grande interesse per l'immunoallergologia pediatrica, è da attribuire alle attività culturali e scientifiche della nostra Società, da sempre attenta ad intercettare le esigenze dei soci, e a coinvolgerli nella vita societaria.

Con grande piacere e un pizzico di orgoglio voglio ricordare la review: "*Pediatric Allergy and Immunology in Italy*", pubblicata su *Pediatr Allergy Immunol* 22 (2011) 267-276.

Questa review contiene i dati e le informazioni più significative sull'allergologia ed immunologia pediatrica in Italia, e soprattutto la storia, la struttura e le attività della nostra Società.

Questa pubblicazione è l'espressione di un accordo, della durata di 2 anni, stipulato tra la Rivista *Pediatric Allergy and Immunology* (PAI), organo ufficiale dell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), la RIAP e la SIAIP allo scopo di stabilire un legame tra la comunità dei Pediatri Allergologi ed Immunologi italiani ed europei, PAI e RIAP.

L'attività scientifica e di formazione della SIAIP è centrata sul lavoro delle Commissioni che in questo triennio hanno preparato documenti di analisi e indirizzo sui problemi più attuali di ricerca e clinica allergoimmunologica. Sono stati prodotte monografie, documenti e raccomandazioni pubblicati sulla *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* (RIAP), organo ufficiale della Società, o su altre riviste a diffusione nazionale ed internazionale. Con grande piacere, riassumo, purtroppo molto brevemente, il lavoro svolto dalle singole Commissioni, che testimoniano l'impegno, la competenza di tanti colleghi, a cui va il mio più sentito ringraziamento.

La Commissione *Allergia Alimentare*, coordinata da Alberto Martelli ha pubblicato sulla RIAP l'indagine conoscitiva sul comportamento degli allergologi pediatri italiani nei confronti di bambini con allergia al pesce, ha prodotto il Corso FAD sulla FPIES. Con il sostegno della SIAIP, la Commissione ha completato il progetto di ricerca sulle allergie alimentari rare. È in itinere il lavoro, in collaborazione con la commissione ITS, sulle modalità di esecuzione della SOTI in Italia, che sarà pubblicato sulla RIAP nel 2013 e il documento congiunto SIAIP-SINUPE sul management nutrizionale ed il follow-up del bambino affetto da allergia alimentare.

La Commissione *Asma* coordinata da Michele Miraglia del Giudice ha pubblicato sulla RIAP due articoli sui test di funzionalità respiratoria nel bambino, un approfondimento sui rapporti tra Vit. D ed asma e sta collaborando con la SIMRI per l'indagine sull'asma grave in Italia.

Michele Miraglia del Giudice ha partecipato, come Coordinatore della Commissione Asma, alle Linee Guida GINA-Italia nel 2011.

La Commissione *Diagnostica Allergologica* con la guida di Mauro Calvani ha realizzato quattro articoli pubblicati sulla RIAP. Con il sostegno della SIAIP, ha iniziato il progetto di ricerca ARACNOMAR, indagine epidemiologica sulle allergie alle arachidi, noci, crostacei e molluschi che si concluderà a Novembre 2013.

Inoltre è in corso di pubblicazione su *Pediatr Allergy Immunol* un articolo sui Test di Provocazione Orale (TPO), realizzato con i componenti della Commissione Allergia Alimentare, coordinata da Mauro Calvani nel triennio precedente.

La Commissione *Farmaci e Latice*, coordinata da Roberto Bernardini ha pubblicato tre articoli nella RIAIP e 14 articoli, consultabili nel nostro sito tramite password, in un supplemento su Volume 24, No. 3 (Supplement), July – September, 2011.

La Commissione *GRADE*, con la coordinazione di Luigi Terracciano, ha contribuito alla pubblicazione di sei articoli su riviste internazionali; due articoli sono stati pubblicati sulla RIAP, tra cui la traduzione delle Linee Guida WAO – DRACMA, supplemento RIAP, No. 1, 2012.

La Commissione *GRADE* ha partecipato alla pubblicazione su *Edit Symposia- Pediatria* di due articoli sulle Linee Guida DRACMA, sviluppate con metodologia GRADE.

La Commissione *Immunologia*, coordinata da Fabio Cardinale, ha pubblicato sulla RIAP cinque articoli, tra cui le basi genetiche della risposta immune alle vaccinazioni, in collaborazione con la Commissione Vaccini.

È in elaborazione un supplemento della RIAP con una revisione sistematica in chiave EBM sugli immunomodulanti.

La Commissione *ITS*, coordinata da Salvatore Tripodi, ha pubblicato sulla RIAP sette articoli.

È in preparazione un articolo per il 2013, sul monitoraggio dei pazienti allergici per migliorare la prescrizione dell'ITS e favorire l'aderenza della SLIT con il software Allergymonitor.

La Commissione *Orticaria e Dermatite Atopica*, coordinata da Elena Galli, ha pubblicato sulla RIAP un commento sulle Linee Guida NICE, e le Linee Guida SIAIP sull'orticaria acuta.

La Commissione ha iniziato uno studio immunologico-clinico-epidemiologico sul rapporto allergia/sensibilizzazione alle proteine dell'uovo in bambini affetti da dermatite atopica, con e senza allergia all'uovo, documentata attraverso TPO specifico. Lo studio sarà completato entro il 2013.

La Commissione *Rinocongiuntivite*, coordinata da Anna Maria Zicari, ha preparato una monografia sulla rinocongiuntivite, pubblicata sulla RIAP, ha inoltre portato a termine l'indagine epidemiologica nazionale denominata "SURF", di sorveglianza sul gradimento e sull'efficacia della terapia della rinite allergica che ha portato ad abstracts a congressi internazionali, è in programmazione una pubblicazione internazionale sull'argomento.

La Commissione *Vaccini*, coordinata da Marta Luisa Ciofi degli Atti, ha svolto un intenso lavoro pubblicando tre articoli su riviste internazionali e sette sulla RIAP.

La SIAIP ha continuato ad avere costanti e proficui rapporti di collaborazione con istituzioni scientifiche nazionali ed internazionali. Collabora attivamente con la SIP e con altre Società pediatriche con iniziative e progetti di ricerca allo scopo di unire le forze e ed integrare le competenze.

I congressi di queste Società includono specifiche sessioni con la partecipazione attiva di pediatri allergologi ed immunologi.

La SIAIP partecipa alla Commissione Intersocietaria Vaccini, organo della SIP e delle società affiliate ad essa, che si occupa di elaborare documenti e raccomandazioni sulle vaccinazioni in età pediatrica.

Nell'ambito dei rapporti istituzionali, la SIAIP ha rinnovato il Protocollo di intesa con FEDERASMA che ha portato ad Aprile 2011 alla pubblicazione, come supplemento RIAP, del documento congiunto: "Raccomandazioni per la gestione del bambino allergico a scuola". Il documento contiene norme di prevenzione per preparare protocolli, i più uniformi possibili, utili alle amministrazioni locali e alle istituzioni scolastiche per garantire i bambini con gravi malattie allergiche durante la loro permanenza a scuola.

Attualmente è in corso la stesura del documento: "Raccomandazioni per la prescrizione gratuita dei presidi alimentari per il bambino con specifica allergia alimentare del gruppo intersocietario per la tutela del bambino allergico".

La SIAIP collabora col Ministero della Salute per progetti a carattere nazionale sulla prevenzione/assistenza delle malattie croniche. Partecipa alla GARD-I (*Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases-Italia*), che è un'alleanza nazionale volontaria, parte della GARD internazionale, e coinvolge società scientifiche, asso-

ciazioni di pazienti, università ed enti di ricerca, finalizzata all'elaborazione ed applicazione di una strategia globale ed integrata per ridurre incidenza, morbosità e mortalità delle malattie respiratorie croniche. Negli ultimi 2 anni la SIAIP è stata componente del Comitato Esecutivo della GARD-Italia, e ha partecipato al Gruppo di Lavoro "Programma di prevenzione per le scuole dei rischi indoor per malattie respiratorie e allergiche", contribuendo alla pubblicazione del documento "La qualità dell'aria indoor nelle scuole e rischi per malattie respiratorie e allergiche".

A Novembre 2012 la SIAIP è stata invitata a partecipare a Madrid al "*Summit on Anaphylaxis in children and adolescents in the community*", iniziativa supportata dall'*European Paediatric Association* con l'obiettivo di migliorare le conoscenze sulla gestione dell'anafilassi, soprattutto nella pediatria di territorio. Nel prossimo anno verranno definite le iniziative da organizzare per lo svolgimento del progetto.

Le Società Scientifiche sono, a mio avviso, le naturali promotrici della formazione professionale continua, attraverso attività finalizzate ad adeguare le conoscenze professionali, a migliorare le competenze cliniche e tecniche per garantire efficacia, appropriatezza, sicurezza ed efficienza delle prestazioni sanitarie erogate.

L'attività formativa della SIAIP prevede, congressi sia nazionali che regionali, la RIAP e il sito web della Società. Il nostro congresso nazionale rappresenta la massima espressione della vita associativa della SIAIP e riveste un ruolo sempre più importante nel nostro percorso formativo di immunoallergologia pediatrica.

I congressi nazionali che si sono svolti a Bari nel 2010, ad Arcavacata di Rende (CS) nel 2011 e a Bologna nel 2012 hanno avuto un notevole successo, sono stati eventi molto partecipati e di alto contenuto scientifico.

Abbiamo coinvolto i maggiori esponenti dell'allergoimmunologia italiana ed internazionale. Nell'ultimo congresso di Bologna si è svolta una sessione congiunta con l'EAACI.

Abbiamo anche avuto in questo triennio un maggior numero di congressi e corsi di aggiornamento regionali che sono stati accolti con grande entusiasmo. La regionalizzazione della Sanità è un fatto compiuto, ho cercato di dare nuovo impulso alle attività delle sedi regionali con riunioni annuali con i rappresentanti regionali SIAIP, allo scopo di favorire l'integrazione con il territorio, la collaborazione con le sezioni regionali della SIP, con le associazioni dei pazienti, con le altre organizzazioni pediatriche, allergologiche ed immunologiche e con le autorità sanitarie regionali. Siamo solo all'inizio di questo percorso, sarà compito del prossimo Consiglio Direttivo continuare a sostenere l'attività delle sedi regionali, perché diventino sempre più protagoniste delle politiche sanitarie locali e promotrici della cultura allergo-immunologica.

Gli organi di comunicazione della Società, rappresentati dalla RIAP e dal sito web hanno avuto un ulteriore sviluppo in questo triennio. La Rivista, con la guida di Alberto Tozzi e il contributo del comitato di redazione, ha continuato a fornire a circa ottomila pediatri e cultori della materia, un'informazione qualificata sui principali argomenti di allergoimmunologia, ed è molto apprezzata non solo dal mondo pediatrico. Come sapete è disponibile on line ed ha un sito web dedicato (<http://www.riap.it>), ma ancora oggi, contrariamente alle attese, non ha visto una importante partecipazione dei lettori.

Il sito web della SIAIP (<http://www.siaip.it>), con la guida di Giuseppe Pingitore e l'attività del comitato di redazione, ha una mailing list numerosa e ha continuato a dare un'informazione corretta nel variegato e spesso ingannevole universo dei siti d'informazione allergologica. Il sito è agile nella consultazione ed è stato fatto un grande lavoro per fornire servizi, mettere a disposizione conoscenze e competenze per tutti i medici, operatori sanitari, associazioni dei pazienti.

È in corso di valutazione la possibilità di trasferire il sito web SIAIP e il sito web RIAP su un'unica piattaforma, tale sistema di gestione dei siti agevolerà sia l'inserimento dei contenuti che l'interattività.

La SIAIP ha stipulato quest'anno un contratto con la Società Pazienti.org srl, che mette a disposizione della nostra Società uno spazio online sul sito Pazienti.it, con l'obiettivo di favorire il contatto con i pazienti e le loro famiglie, aumentare la divulgazione di argomenti di allergo-immunologia pediatrica, la nostra visibilità e presenza sul territorio. Siamo all'inizio di questa collaborazione, dalle notevoli potenzialità, ancora tutte da sviluppare. La Società ha anche iniziato la collaborazione con il sito influenza.net. con l'obiettivo di eseguire, attraverso questo sito, il monitoraggio settimanale on line dei sintomi allergologici di pazienti con rinocongiuntivite ed asma. Quando questo progetto sarà completamente operativo, potremo seguire l'andamento dei sintomi sia respiratori che infettivi e raccogliere informazioni di notevole rilievo epidemiologico.

Ringrazio il comitato di redazione della RIAP e del sito web SIAIP, la segreteria amministrativa Biomedica, la

dottessa Patrizia Pacini e il team Pacini Editore, che con competenza e professionalità hanno reso possibili questi risultati.

Importante è stato l'impegno della Società per il supporto alla ricerca scientifica in ambito allergo-immunologico. È stato istituito il premio per il miglior Progetto di Ricerca presentato dalle Commissioni nei primi due anni del loro mandato. Sono stati premiati in questo triennio le Commissioni Allergia Alimentare e Diagnostica Allergologica. Particolare attenzione è stata rivolta ai colleghi più giovani: sono stati sempre più coinvolti nel lavoro delle Commissioni e nei programmi congressuali ed è stata istituita una Borsa di Studio SIAIP annuale per la migliore ricerca su argomenti di interesse allergo-immunologico, presentata da un giovane ricercatore sotto i 35 anni, tra i soci SIAIP. È inoltre doveroso ricordare che ogni anno vengono erogate due borse di studio per le migliori comunicazioni presentate da giovani ricercatori al congresso annuale SIAIP, con il contributo di Mead Johnson Nutrition.

A testimoniare l'interesse dei giovani colleghi per la nostra Società, quest'anno si è costituito il gruppo Junior Member SIAIP, riconosciuto formalmente dal CD, che considero un'opportunità di crescita sia sotto il profilo culturale che scientifico, in grado di aumentare le potenzialità della nostra Società.

La domanda che mi sono posta fin dall'inizio è cosa può fare la SIAIP per affrontare con efficacia ed efficienza il problema delle malattie allergiche pediatriche. In una Sanità, come quella italiana, non sono presenti adeguati modelli organizzativi che considerano centrale la figura del pediatra immunoallergologo sul territorio, nei servizi ospedalieri e universitari di II e III livello, ed esiste spesso una visione semplicistica dell'immunoallergologia pediatrica che genera la falsa sicurezza che chiunque, anche se privo di un'adeguata formazione specifica, può occuparsene.

Diventa quindi necessario che la SIAIP sia sempre più inserita in un ampio contesto socio-culturale, che impari a comunicare, con la forza dei dati, l'alta prevalenza, la complessità e la rilevanza socioeconomica delle malattie allergiche, che si faccia promotore per definire la figura dello specialista immunoallergologo pediatra con una specificità che non può essere sottostimata o confusa con altre discipline destinate all'adulto.

Abbiamo discusso in questo ultimo anno all'interno del CD e con i Rappresentanti regionali sull'Accreditamento Professionale delle Unità di Allergologia e Immunologia Pediatrica, un gruppo di lavoro è dedicato all'argomento.

Nella comunicazione medico-scientifica la SIAIP deve dare informazioni puntuali e corrette, sia sul piano divulgativo, per essere accessibili e comprensibili, sia sul piano scientifico, per essere utili ed affidabili e deve essere in grado di accreditare (o screditare!) i messaggi commerciali. Ne deriva la necessità non più differibile di avere un ufficio stampa e di conquistare uno spazio sui media generali.

Nel lasciare il mio incarico, consentitemi di affermare che ho lavorato con tenacia, cercando di seguire i principi e gli obiettivi a cui si ispirava il mio programma: *Concretezza e Partecipazione*. Sono consapevole dei risultati raggiunti, ma anche delle sfide che la Società dovrà affrontare e del compito gravoso che svolgerà il prossimo Consiglio Direttivo.

Desidero a questo punto rivolgere un sentito augurio di buon lavoro al nuovo Presidente Roberto Bernardini, ai tre colleghi eletti nel Consiglio Direttivo, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia e Giovanni Pajno, ai tre componenti del Consiglio che rimarranno ancora in carica per un anno, Salvatore Barberi, Umberto Pelosi e Giampaolo Ricci, e ai revisori dei conti, Luigi Calzone e Nunzia Maiello.

Con viva soddisfazione posso garantire che la guida della Società sarà affidata a colleghi di elevate qualità professionali, umane e scientifiche, i quali con competenza, equilibrio ed entusiasmo sapranno attirare un numero sempre crescente di pediatri e ci coinvolgeranno in un periodo di grande crescita della SIAIP.

Un grazie particolare a tutti i voi per l'impegno, il sostegno e la partecipazione.
Ogni giorno un passo in più! Il nostro cammino continua!

Luciana Indinnimeo

Il registro per le allergie alimentari rare (AAR)

a cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Loredana Chini¹, Iride Dello Iacono², Annalisa Ferlisi³,
Alberto Martelli⁴ (coordinatore), Paolo Meglio⁵, Giovanna Monti⁶,
Carmen Verga⁷



Parole chiave: allergia alimentare, registro, allergie alimentari rare, IgE mediata

Abstract

Per motivi diversi (culturali, geografici, legati alla presenza di bambini di etnie diverse, o all'ingresso di nuovi alimenti nel nostro territorio), stiamo assistendo al fenomeno dell'insorgenza di nuove allergie alimentari, prima d'ora ignote o poco conosciute.

Secondo i dati epidemiologici attuali un numero limitato di alimenti è responsabile della maggior parte delle allergie alimentari, e per le nostre finalità viene considerata rara una allergia alimentare IgE mediata che non consideri gli alimenti più frequentemente implicati o che, comunque, cadano al di sotto di una incidenza di 1 caso ogni 2.000 abitanti.

La commissione allergie alimentari della SIAIP, attraverso la compilazione di una scheda on line che sarà possibile compilare presso i centri allergologici italiani che si occupano di allergia alimentare, ha istituito il registro delle allergie alimentari rare con l'intento di ottenere informazioni circa questo fenomeno sul nostro territorio al fine di fornire al pediatra uno strumento di gestione e confronto. È auspicabile che tale iniziativa possa essere estesa ad altri Paesi europei.

Introduzione

Il National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) ha recentemente ridefinito l'allergia alimentare (AA) come "una reazione avversa, derivante da una specifica risposta immune, che sia riproducibile alla riesposizione a un determinato alimento"¹.

Per una serie di fattori, è molto difficile determinare con certezza la prevalenza dell'AA. Tuttavia, nono-

stante le rilevanti limitazioni metodologiche, è possibile trarre informazioni utili sulla reale portata di questa condizione dall'analisi della letteratura riguardante l'epidemiologia dell'AA dove si conclude che essa rappresenta un problema significativo per la salute pubblica². Inoltre, una revisione sistematica sull'argomento condotta dalla RAND Corporation rileva che l'AA colpisce dall'1-2% al 10% della popolazione³.

¹ UOSD di Pediatria Specialistica, Allergologia-Immunologia, Policlinico Tor Vergata Università di Roma Tor Vergata; ² Unità Operativa di Pediatria. Ospedale Fatebenefratelli. Benevento; ³ PS e III Pediatria per le Emergenze. Ospedale dei Bambini "G.Di Cristina" ARNAS Palermo; ⁴ U.O.C. Pediatria, Ospedali di Bollate e Garbagnate Milanese; ⁵ Pediatra di famiglia ASL RMC ROMA; ⁶ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Servizio di Allergologia, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁷ Pediatra di Famiglia ASL "SALERNO", Vietri sul Mare

agmartelli@aogarbagnate.lombardia.it

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

I dati relativi alla prevalenza dell'allergia al latte vaccino, all'uovo di gallina, alle arachidi, al pesce e ai frutti di mare sono stati pubblicati in una metanalisi condotta da Rona et al. come parte del programma EuroPrevall⁴. In questo studio gli Autori hanno preso in considerazione vari gradi di attendibilità della diagnosi di AA, inclusa quella self-report, quella fondata sulla combinazione dei risultati dei test cutanei e sierici con i sintomi riferiti e, infine, quella confermata attraverso il test di provocazione orale (TPO). Gli studi esaminati mostrano una marcata eterogeneità; infatti, le percentuali di AA self-report variano dal 3% al 35% e, relativamente a singoli alimenti, ad esempio al latte vaccino, la prevalenza dell'allergia varia dal 3,5% se self-report, allo 0,6% se basata sulla combinazione di test e sintomi, allo 0,9% se diagnosticata con TPO. In un altro report, dello stesso gruppo di lavoro EuroPrevall, Zuidmeer et al.⁵ hanno valutato la prevalenza dell'AA a frutta fresca, vegetali, legumi, frutta secca, grano, cereali, soia e semi, analogamente a quanto già era stato fatto per gli altri alimenti. Solo 6 degli studi esaminati hanno incluso un TPO e, sulla base di questi, la prevalenza dell'allergia alla frutta fresca e secca varia dallo 0,1% al 4,3%, quella verso i vegetali dallo 0,1% all'1,4% e meno dell'1% risulta la prevalenza complessiva verso grano, soia e sesamo. Analogamente allo studio precedente, anche questa metanalisi mostra una spiccata eterogeneità soprattutto per gruppi di età⁵.

Oltre il 90% delle AA negli USA sono causate da 8 alimenti (o classi di alimenti): latte vaccino, uovo di gallina, arachide, frutta secca, pesce, frutti di mare, soia e grano. Il sesamo è considerato il nono maggior allergene in alcune zone a causa dell'aumentato scambio internazionale di alimenti⁶. Una recente indagine condotta dalla Commissione Allergia Alimentare della SIAIP, riguardante l'incidenza della anafilassi in una popolazione pediatrica italiana, ha dimostrato che gli alimenti più frequentemente responsabili di questa grave reazione sono rappresentati, in ordine decrescente, da latte vaccino e derivati, uovo di gallina, nocciola, kiwi, arachide e noce⁷.

È evidente, quindi, come solo un numero limitato di alimenti sia responsabile della maggior parte delle AA, per cui la definizione di AAR, non può non essere che di esclusione, ossia devono essere considerate rare le reazioni IgE-mediate nei confronti di quegli alimenti che non appartengono alla categoria di quelli più frequentemente responsabili di AA, come risulta

dai dati epidemiologici⁴⁻⁶. A oggi, inoltre, non esistono lavori che abbiano tentato di definire al di sotto di quale prevalenza un allergene debba essere considerato raro. Invece, sono molti gli studi che hanno analizzato particolari allergeni alimentari, allo scopo di definirne la prevalenza in popolazioni selezionate⁸ e in letteratura sono segnalati numerosi case report riguardanti reazioni avverse IgE-mediate, in alcuni casi anafilattiche, nei confronti di alimenti diversi da quelli più frequentemente responsabili di AA⁹⁻²¹.

In linea generale, la rarità delle reazioni allergiche per un determinato alimento può essere dovuta a:

- debole allergenicità dell'alimento stesso (es. aglio, cipolla, patata);
- esposizione non frequente, come nel caso di alimenti importati (es. frutti esotici);
- alimenti solo recentemente introdotti nella dieta;
- alimenti modificati dall'industria (es. lecitine)²²⁻²⁴;
- sindromi cross-reattive (es. Apiaceae-Compositae-mugwort syndrome, egg-bird syndrome, cat epithelium-pork meat syndrome)²⁵;
- allergene difficilmente identificabile poiché mascherato (es. pepe, basilico)^{7 26}.

Poiché allo stato attuale non esiste, in Italia, un Registro per la raccolta di casi accertati di allergia nei confronti di alimenti rari e/o emergenti, la Commissione Allergia Alimentare della SIAIP si è posta l'obiettivo di raccogliere le segnalazioni di reazioni avverse IgE-mediate nei confronti di alimenti che non appartengano al gruppo di quelli più frequentemente responsabili di AA.

Non esistono lavori che abbiano definito al di sotto di quale prevalenza un allergene debba essere considerato raro, mentre sono molti gli studi che hanno analizzato particolari allergeni alimentari allo scopo di definirne la prevalenza in popolazioni selezionate.

La diagnosi di AAR

L'iter diagnostico da percorrere nel sospetto di un'AAR IgE-mediata non si discosta da quello impiegato per la diagnosi delle AA IgE-mediate più frequenti. Poiché, però, i dati presenti in letteratura suggeriscono che più della metà delle presunte AA non risultano tali, è importante effettuare una diagnosi accurata, ancor più se sono chiamati in causa allergeni cosiddetti "minori" perché meno frequenti²⁷⁻³².

Storia clinica

Un'anamnesi dettagliata e l'esame obiettivo sono i primi passi fondamentali per diagnosticare una AAR. La storia clinica deve avere l'obiettivo di identificare l'alimento implicato, con particolare attenzione alla forma in cui esso è stato assunto (crudo, semi-cotto, cotto) alla modalità di cottura (bollito, cotto al forno ecc.), alla quantità ingerita, al tipo di reazione, all'intervallo di tempo entro il quale si sono manifestati i sintomi, all'andamento clinico nel tempo e a eventuali fattori concomitanti come l'esercizio fisico o l'assunzione di fans (o di altri farmaci) o di alcol²⁷.

Sebbene la storia clinica possa fornire informazioni utili circa l'alimento che ha probabilmente causato la reazione allergica, essa, da sola o in associazione all'esame obiettivo, non è sufficiente per la diagnosi di AA. Inoltre, per le AA IgE-mediate è necessario dimostrare la presenza di IgE specifiche nei confronti dell'alimento sospetto.

Test di laboratorio

Le IgE allergene-specifiche possono essere rilevate con gli skin prick test (SPT) o con il dosaggio delle IgE specifiche sieriche. Anche questi due test, utilizzati di routine nelle AA comuni, da soli non possono essere considerati diagnostici di AA e i loro risultati devono sempre essere correlati con la storia clinica²⁸. La positività dei test, infatti, testimonia la sensibilizzazione nei confronti dell'allergene testato, ma essa non coincide necessariamente con lo stato di allergia clinica. Infatti vi sono bambini che, sebbene presentino positività degli SPT e/o delle IgE sieriche specifiche per un determinato alimento, non hanno mai presentato sintomi allergici in seguito alla sua assunzione²⁹.

Inoltre nel sospetto di una AAR ci si può imbattere nell'ostacolo di non avere a disposizione né un estratto commerciale, né un kit per il dosaggio delle IgE specifiche sieriche relative all'alimento sospetto. Tale

difficoltà può tuttavia essere superata dall'esecuzione del Prick by Prick con l'alimento naturale.

Test di provocazione orale (TPO)

Attualmente il TPO rappresenta il metodo migliore di cui disponiamo per la diagnosi di AA, anche rara³⁰. Purtroppo un problema del TPO, nel sospetto di AAR, è la mancanza di procedure standardizzate essendo in causa cibi meno comunemente responsabili di allergia. Per quanto riguarda la tecnica, ideale sarebbe eseguire tale test in doppio cieco; tuttavia diversi autori hanno evidenziato come anche tale metodologia non sia esente da criticità³¹ e in età pediatrica viene preferito il test in aperto²⁷.

Solo nei casi di reazione allergica alimentare certa e inequivocabile non è necessario ricorrere all'esecuzione del TPO e questo accade quando una reazione si verifichi entro 2 ore dall'assunzione di un unico alimento e sia caratterizzata da sintomi di inequivocabile natura allergica a carico della cute (orticaria, eritema, prurito, edema) e/o dell'apparato respiratorio (tosse persistente, voce rauca, sibili, stridore, distress respiratorio) e/o dell'apparato gastrointestinale (vomito e dolore addominale) e/o dell'apparato circolatorio (pallore, ipotensione, collasso).

Test non standardizzati

I test di attivazione e di rilascio dell'istamina da parte dei basofili sono attualmente usati per scopi di ricerca, ma non sono ancora stati convalidati per l'uso nella pratica clinica³², benché siano state riportate diagnosi di AAR proprio grazie al loro utilizzo³³.

Test non validati

Molti dei test proposti e usati per la diagnosi di AA (Vega test, test citotossico, iridologia, analisi del capello o ricerca delle IgG alimento-specifiche) non sono basati su un razionale scientifico, non sono comprovati da studi e non sono in grado di rilevare la presenza di un'AA in modo affidabile e riproducibile. Anche se essi sono spesso pubblicizzati come test per la ricerca di AAR, non dovrebbero essere utilizzati né per la diagnosi di AA in generale, né, tanto meno, per la diagnosi di AAR³².

Il Registro delle AAR

In generale, una malattia è considerata rara se la sua prevalenza nella popolazione totale è inferiore a una data soglia. Il nostro Ministero della Salute, adeguan-

Il TPO è il metodo migliore di cui disponiamo per la diagnosi di AA, anche rara, anche se un problema del TPO, nel sospetto di AAR, è la mancanza di procedure standardizzate essendo in causa cibi meno comunemente responsabili di allergia.

dosi a quanto suggerisce la normativa dell'Unione Europea, definisce tale soglia allo 0,05% della popolazione, ossia 1 caso ogni 2.000 abitanti.

Come già evidenziato in precedenza, da un punto di vista teorico, le AAR IgE-mediate hanno, per definizione, una prevalenza molto bassa nella popolazione e questo può derivare da due motivazioni principali e non mutuamente escludentesi. La prima scaturisce dal fatto che un determinato cibo non faccia parte della "normale" alimentazione del nostro Paese. Questo spiega, ad esempio, la differenza di prevalenza di allergia alle arachidi che è superiore negli Stati Uniti³⁴, oppure l'allergia al sesamo la cui prevalenza è superiore nello stato di Israele³⁵. Essendo in Italia il consumo di questi alimenti più basso, più bassa sarà la prevalenza dell'eventuale allergia nei loro confronti. La seconda motivazione deriva dalle caratteristiche intrinseche di un determinato alimento che, di per sé, può avere un potenziale allergenico minore rispetto a un altro, indipendentemente dalla frequenza con cui esso è consumato. In questo senso si spiega la diversa prevalenza (e persistenza) dell'AA IgE-mediata anche nei confronti di alimenti comuni come il latte vaccino³⁶, l'uovo³⁷ o il frumento³⁸.

Il Registro delle AAR IgE-mediate vuole essere uno strumento per la raccolta delle informazioni circa queste condizioni cliniche che siano diagnosticate presso i Centri di Allergologia distribuiti sul territorio nazionale. Mediante il Registro saranno raccolti dati anagrafici, anamnestici, clinici, laboratoristici e relativi ai fattori di rischio e agli stili di vita dei soggetti affetti da AAR IgE-mediata a fini di studio, di ricerca e per la de-

finizione delle strategie di gestione di questi pazienti. Il concetto di Registro implica, da un punto di vista metodologico, la creazione di un'apposita scheda di raccolta, ma, soprattutto, il tentativo di non far sfuggire all'osservazione nessun caso così come identificato nella definizione di AAR. Il Registro prevedrà la raccolta dei dati sanitari in maniera informatizzata da parte dei Centri di Allergologia preposti, anche al fine di avere un'idea sulla prevalenza sia del fenomeno in sé, sia dell'allergia al singolo alimento identificato. Poiché questo è il primo tentativo di istituire un Registro riguardante tali patologie e uno dei principali scopi è proprio quello di individuare la prevalenza dell'allergia per ciascun cibo interessato, ne consegue che, in futuro, proprio grazie alla raccolta dei casi, qualche AA che ora consideriamo rara, potrebbe uscire da questa definizione nel caso in cui la sua reale prevalenza superi quella indicata in definizione (1 caso ogni 2.000).

Gli obiettivi del Registro per le AAR

Abbiamo visto che le AAR sono condizioni morbose poco frequenti per definizione, ma anche poco studiate e quindi con storia naturale poco conosciuta, e se da un lato possono presentarsi con un'espressività clinica anche grave, dall'altro rischiano, talora, di non essere diagnosticate e curate per quanto si potrebbe. L'istituzione di un Registro nazionale ha la finalità non solo di conoscere i dati di prevalenza, ma anche di raccogliere informazioni che possano consentire una gestione migliore del singolo bambino.

Lo strumento del Registro, in campo allergologico, è spesso utilizzato con varie finalità. Nel caso dell'anafilassi, ad esempio, è stato da alcuni autori istituito con l'intento di comparare la gestione dell'anafilassi nei vari Centri partecipanti rispetto alle indicazioni delle linee guida correnti per verificarne l'aderenza³⁹. In un'altra osservazione, sempre pertinente all'anafilassi, l'istituzione di un Registro per le reazioni allergiche gravi è stato in grado di incrementare le conoscenze sulle cause e sulla stessa gravità delle reazioni allergiche ad alimenti in Norvegia⁴⁰. Un altro impiego è stato l'istituzione, in Finlandia, di un Registro per studiare un dato poco noto come l'ereditarietà nel campo selettivo dell'AA⁴¹. Per tale finalità sono stati iscritti nel Registro una coorte di neonati in una provincia del sud-est della Finlandia dal 2001 al 2006 che sono stati seguiti nel tempo comparando le

loro manifestazioni allergiche con l'anamnesi familiare. Sempre nello stesso Paese un Registro specifico è stato istituito per studiare la coesistenza di effetti Th1 e Th2 valutando l'incidenza dell'asma bronchiale in bambini con morbo celiaco, diabete di tipo I o artrite reumatoide⁴². In un'altra occasione il Registro è servito per studiare un'ipotetica correlazione fra l'utilizzo di farmaci in gravidanza e il successivo sviluppo di asma bronchiale nell'infanzia⁴³ o, più in generale, il legame fra alcuni fattori perinatali e la successiva comparsa di asma bronchiale⁴⁴. Occorre anche ricordare che l'istituzione di un Registro è un'iniziativa di norma a basso costo rispetto al ritorno degli importanti dati che esso può fornire⁴⁵.

Nel nostro caso, l'istituzione del Registro per le AAR si pone i seguenti obiettivi clinici:

- raccogliere i dati di prevalenza delle AAR;
- evidenziare le AA emergenti in relazione anche al consumo di nuovi alimenti;
- identificare eventuali cross-reattività fra alimenti non ancora note;
- stabilire la frequenza di reazioni gravi per alimenti poco noti;
- studiare la storia naturale di AA e AAR poco note nella loro evoluzione temporale;
- ipotizzare la possibilità di sottoporre a desensibilizzazione orale specifici alcuni bambini, ma solo nel caso in cui l'impiego dell'alimento rivesta un importante ruolo sia dal punto di vista nutrizionale e sia da quello della frequenza di consumo.

Altri obiettivi potrebbero essere orientati alla ricerca:

- identificare possibili nuovi allergeni alimentari;
- stabilire se la sensibilizzazione ad alcuni epitopi di un alimento rispetto ad altri possa condizionare una diversa evoluzione della tolleranza naturale o possa permettere di predire la probabilità di efficacia della desensibilizzazione orale specifica per alimenti;
- possibilità di estendere la realizzazione di questo tipo di Registro anche ad altri Paesi europei;
- facilitare la standardizzazione delle procedure di esecuzione e d'interpretazione dei TPO per alimenti non comuni.

Scheda di raccolta dei dati per le AAR

La scheda di raccolta dati per l'inclusione dei casi di AAR nel Registro Nazionale è stata elaborata dalla Commissione Allergie Alimentari della SIAIP.

Il Registro è pubblicato on line sul sito della SIAIP (www.siaip.it), all'indirizzo <http://allergierare.siaip.it>. La consultazione del Registro Nazionale AAR e l'inserimento delle schede relative a nuove segnalazioni possono essere eseguiti anche da pediatri, allergologi, MMG non iscritti alla SIAIP, previa richiesta di una password alla segreteria SIAIP (segreteria@siaip.it). L'accesso come utente registrato consente di visualizzare due elenchi:

- l'elenco di tutte le schede del Registro, suddivise per alimenti. Queste schede possono essere consultate, ma non modificate. La consultazione può essere fatta portando il cursore e cliccando sul titolo della scheda;
- l'elenco delle schede inserite dall'utente. Queste schede possono essere modificate e aggiornate. L'apertura della scheda è possibile portando il cursore e cliccando sul titolo. La modifica o l'aggiornamento sono consentiti con il tasto "MODIFICA".

L'inserimento di schede relative a nuove segnalazioni è consentito solo previa acquisizione del consenso informato dei genitori o del tutore del bambino e viene fatto utilizzando il tasto "NUOVA SCHEDA", visibile alla destra della schermata.

La scheda è composta da tre aree:

- DATI COMPILAZIONE, DATI PAZIENTE e DATI ALLERGIA.

DATI COMPILAZIONE comprende la data d'inserimento, il nome e la e-mail del medico che segnala il caso di allergia rara; DATI PAZIENTE comprende il sesso, le iniziali del paziente, il Comune, la Provincia e lo Stato di nascita; DATI ALLERGIA all'inizio riporta l'elenco degli alimenti che sono più comunemente causa di AA: essi devono essere esclusi dalle segnalazioni. Seguono i campi da compilare relativi all'anamnesi della reazione allergica e ai test diagnostici praticati:

- alimento responsabile;
- parte edibile, grado di cottura;
- anamnesi personale positiva per AA;
- anamnesi personale positiva per atopia;
- anamnesi familiare positiva per atopia;
- età d'esordio dei sintomi;
- fattori favorevoli la reazione allergica (esercizio fisico, alcool, farmaci, malattie intercorrenti);
- sintomatologia;
- modalità di contatto;
- test diagnostici in vivo e in vitro;
- conferma diagnostica con TPO;
- conferma dell'eventuale acquisizione della tolleranza mediante TPO.

Nell'ultima parte della scheda si deve riportare se è stato conservato un campione di siero (almeno 2 ml) per eventuali approfondimenti diagnostici.

La scheda presenta, infine, un campo di compilazione libera per il follow-up.

Per salvare la scheda e tutte le successive modifiche/integrazioni si utilizza il tasto "SALVA".

La compilazione della scheda può avvenire in più sessioni.

In caso di sospetta AAR, la diagnosi deve essere confermata presso un Centro di Allergologia di 2° o 3° livello, secondo l'iter previsto dalle più recenti e accreditate linee guida.

Il referente della Commissione, responsabile del Registro, controlla i dati riportati nella scheda prima della pubblicazione e ha la facoltà di contattare il medico compilatore per ulteriori chiarimenti o per concordare test aggiuntivi.

Nel caso in cui la segnalazione fosse fatta da un medico di medicina generale o da un pediatra di famiglia, il referente potrà suggerire il Centro di 2° o 3° livello presso il quale inviare il paziente per il completamento dell'iter diagnostico.

Una volta concluso il controllo della scheda, il referente della Commissione autorizza il responsabile del sito Web a pubblicarla nel Registro delle AAR.

Bibliografia

- 1 NIAID-sponsored expert panel. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States; report of the NIAID-sponsored Expert Panel*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:s1-s58.
- 2 Sicherer S. *Epidemiology of food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:594-602.
- 3 Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. *Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review*. JAMA 2010;303:1848-56.
- 4 Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. *The prevalence of food allergy: a meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:638-46.
- 5 Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. *The prevalence of plant food allergies: a systematic review*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1210-8.
- 6 Amin AJ, Davis CM. *Changes in prevalence and characteristics of IgE-mediated food allergies in children referred to a tertiary care center in 2003 and 2008*. Allergy Asthma Proc 2012; 33:95-101.
- 7 Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis' Study Group. *Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:813-9.
- 8 Shek LP, Cabrera-Morales EA. *A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 Asian populations*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:324-31.
- 9 Teuber SS, Peterson WR. *Systemic allergic reaction to coconut (Cocos nucifera) in 3 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: new coconut and walnut food allergens*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1180-5.
- 10 Zacharisen MC, Elms NP, Kurup VP. *Severe tomato allergy (Lycopersicon esculentum)*. Allergy Asthma Proc 2002;23:149-52.
- 11 Van de Scheur MR, Bruvzeel DP. *Acute anaphylaxis after pine nut skin testing*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:93.
- 12 Manzanedo L, Blanco J, Fuentes M et al. *Anaphylactic reaction in a patient sensitized to coriander seed*. Allergy 2004;59:362-370.
- 13 Marinho S, Morais-Almeida M, Gaspar A et al. *Bernacle allergy: allergen characterization and cross-reactivity with mites*. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16:117-22.
- 14 Zuidmeer L, Salentijn E, Rivas MF, et al. *The role of profilin and lipid transfer protein in strawberry allergy in the Mediterranean area*. Clin Exp Allergy 2006;36:666-75.
- 15 Rossi G. *A case of severe allergy to pine-nut*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:344. 5.
- 16 Kannayiram A, Rezaie A, Hadi S. *Chocolate-induced prolonged angioedema in an elderly patient*. Age Ageing 2008;37:479-80.
- 17 Restani P, Ballabio C, Tripodi S, et al. *Meat allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:265-9.
- 18 Sanz ML, de Las Marinas MD, Fernández J, et al. *Lupin allergy: a hidden killer in the home*. Clin Exp Allergy 2010;40:1461-6.
- 19 Rürger RD, Wagner S, Simon JC, et al. *Severe type 1-allergy to raw bell pepper*. Hautarzt 2010;61:339-42.
- 20 Cardinale F, Berardi M, Chinellato I, et al. *A child with anaphylaxis to grapes without reaction to grape seed oil*. Allergy 2010;65:800-1.
- 21 Varga EM, Kollmann D, Zach M, et al. *Anaphylaxis to buckwheat in an atopic child: a risk factor for severe allergy to nuts and seeds?* Int Arch Allergy Immunol 2011;156:112-6.

- 22 Vovolis V, Kalogiros L, Ivanova D, et al. *Garlic-induced severe anaphylaxis in a nonatopic patient*. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:356.
- 23 Enrique E, Malek T, De Mateo JA, et al. *Involvement of lipid transfer protein in onion allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:202.
- 24 Monti G, Viola S, Tarasco V, et al. *A case of severe allergic reaction to cooked potato*. Acta Paediatr 2011;100:236-8.
- 25 Bandelier C, Leimgruber A, Wassenberg J, et al. *Rare food allergies*. Rev Med Suisse 2008;4:1024-6.
- 26 Gimenez L, Zacharisen M. *Severe pepper allergy in a young child*. WMJ 2011;110:138-9.
- 27 Lieberman JA, Sicherer SH. *Diagnosis of food allergy: picutaneous Skin prick test, In vitro test, and oral food challenge*. Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:58-64.
- 28 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. *World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) Guidelines*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(s21):1-125.
- 29 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored Expert Panel Report*. Nutr Res 2011;31:61-75;383:30-8.
- 30 Järvinen KM, Sicherer SH. *Diagnostic oral food challenges*. J Immunol Methods 2012.
- 31 Asero R, Fernandez Rivas M, Knulst AC, et al. *Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:379-85.
- 32 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-2.
- 33 Kim JH, An S, Kim JE, et al. *Beef-induced anaphylaxis confirmed by the basophil activation test*. Allergy Asthma Immunol Res 2010;2:206-8.
- 34 Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, et al. *The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States*. Pediatrics 2011;128:9-17.
- 35 Cohen A, Goldberg M, Levy B, et al. *Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:217-23.
- 36 Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. *The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1172-7.
- 37 Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. *The natural history of egg allergy*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1413-7.
- 38 Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. *The natural history of wheat allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:410-5.
- 39 Grabenhenrich L, Hompes S, Gough H, et al. *Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study*. PLoS One 2012;7:e35778.
- 40 Namork E, Fæste CK, Stensby BA, et al. *Severe allergic reactions to food in Norway: a ten year survey of cases reported to the food allergy register*. Int J Environ Res Public Health 2011;8:3144-55.
- 41 Pyrhönen K, Hiltunen L, Kaila M, et al. *Heredity of food allergies in an unselected child population: an epidemiological survey from Finland*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:e124-32.
- 42 Kero J, Gissler M, Hemminki E, et al. *Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:781-3.
- 43 Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, et al. *First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study*. Clin Exp Allergy 2009;39:246-53.
- 44 Metsälä J, Kilkinen A, Kaila M, et al. *Perinatal factors and the risk of asthma in childhood—a population-based register study in Finland*. Am J Epidemiol 2008;168:170-8.
- 45 Noble MJ, Smith JR, Windley J. *A controlled retrospective pilot study of an 'at-risk asthma register' in primary care*. Prim Care Respir J 2006;15:116-24.

SCHEDA DI RACCOLTA DATI
ALLERGIE ALIMENTARI RARE/EMERGENTI

Parte A

Data di compilazione

Compilatore

Cognome Nome Telefono

Fax E-mail

Ente

Divisione o Reparto o UO

Indirizzo CAP..... Città

Parte B

Dati paziente

Iniziali del paziente.....

Sesso(M/F).....

Comune di nascita.....Provincia.....Stato.....

Scolarità.....

Altre allergie alimentari precedentemente diagnosticate SI NO

Specificare.....

Anamnesi personale positiva per atopia (asma, rinite, allergia alimentare, eczema, anafilassi, allergia a farmaci, allergia a punture imenotteri, orticaria, altro.....) SI NO

Specificare.....

Familiarità per atopia (asma, rinite, allergia alimentare, eczema, anafilassi, allergia a farmaci, allergia a punture imenotteri, orticaria, altro.....)

Madre SI NO

Padre SI NO

Fratelli SI NO

Sorelle SI NO

Età all'esordio dei sintomi.....

Alimento responsabile dei sintomi.....

Alimento crudo SI NO

Alimento cotto SI NO

Alimento con buccia SI NO

Alimento senza buccia SI NO

Esercizio fisico dopo l'assunzione dell'alimento SI NO

Assunzione di alcool SI NO

Assunzione di farmaci **SI** **NO** Specificare.....

Malattie intercorrenti **SI** **NO** Specificare.....

Tipo di sintomi

- gastrointestinali (dolori addominali vomito diarrea)
- cutanei e mucosi (orticaria angioedema prurito orale congiuntivite)
- respiratori (rinite laringospasmo asma)
- Anafilassi
- Altro.....

Sintomi immediati **SI** **NO**

Sintomi ritardati **SI** **NO**

Modalità di contatto

Ingestione **SI** **NO**

Sospetta ingestione **SI** **NO**

Contatto per via inalatoria **SI** **NO**

Altro.....

Test in vivo e in vitro

Prick test **SI** **NO**

Prick by prick **SI** **NO**

RAST **SI** **NO**

Microarray **SI** **NO**

ISAC **SI** **NO**

ImmunoCap **SI** **NO**

Conferma diagnostica con TPO

- si
- no
- non ancora

Se sì con che modalità è stato eseguito?

- In aperto
- In singolo cieco
- In doppio cieco
- In doppio cieco contro placebo

Acquisizione tolleranza verificata con TPO?

- si (totale)
- si (parziale)
- no

È stato conservato un campione di siero (almeno 2 ml) del paziente per eventuali approfondimenti diagnostici?

- si
- no

La raccolta ed il trattamento dei dati saranno effettuati secondo la normativa vigente.

Quando inserire gli alimenti: dal passato ad oggi

Sabrina Di Pillo, Alessandra Scaparrotta, Anna Cingolani,
Nicola Pietro Consilvio, Marina Attanasi, Marcello Verini,
Luigi Terracciano*, Francesco Chiarelli



Parole chiave: svezzamento, atopia, introduzione cibi solidi, tolleranza orale

Abstract

L'introduzione degli alimenti solidi ha un ruolo importante nella prevenzione delle malattie allergiche quali l'asma, la dermatite atopica e l'allergia alimentare.

Negli ultimi anni le teorie sulla tempistica dell'introduzione dei cibi solidi hanno subito profonde variazioni; i nuovi orientamenti supportano l'ipotesi che la ritardata introduzione degli alimenti solidi dopo i 6 mesi di età possa aumentare, anziché diminuire, il rischio di allergia.

L'induzione della tolleranza avviene nel periodo critico tra il 4° ed il 6° mese; pertanto le attuali evidenze consigliano l'introduzione degli alimenti solidi durante questo intervallo di tempo.

Introduzione

Negli ultimi 30 anni è stato registrato un notevole aumento delle allergie e la dieta ha un ruolo importante nella prevenzione delle malattie allergiche in età pediatrica¹. Pertanto abbiamo effettuato un rapido excursus sulle più importanti linee guida che hanno dettato i nostri comportamenti nello svezzamento e sui cambiamenti osservati negli ultimi anni. L'allattamento materno fino a 6 mesi è ancora fortemente consigliato, mentre non c'è evidenza che la ritardata introduzione degli alimenti oltre il 6°-8° mese di vita sia utile nella prevenzione delle allergie alimentari².

Lo svezzamento nel passato

Molti studi hanno esaminato la durata dell'allattamento al seno e l'introduzione degli alimenti solidi in relazione allo sviluppo di malattie allergiche. Nel 2004 la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) raccomandava l'introduzione dei cibi solidi oltre i 4-6 mesi in bambini allattati al seno o artificialmente³. In particolare, nei bambini ad alto rischio di allergia si consigliava l'allattamento materno per un periodo superiore a 4 mesi in associazione alla ritardata introduzione degli alimenti dopo i 6 mesi; infatti, tale comportamento sembrava ridurre il rischio di sviluppare allergia alle proteine del latte vaccino e dermatite atopica nei primi 4 anni di vita, mentre una dieta preventiva

Clinica Pediatrica, Università di Chieti; * Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Macedonio Melloni, Milano

sabrinadipillo@libero.it

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

dopo i 4-6 mesi di età non aveva alcuna evidenza scientifica³.

Anche l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) concordava con l'introduzione dei cibi solidi oltre i 4-6 mesi di età, raccomandando inoltre nei bambini ad alto rischio l'introduzione del latte vaccino intero oltre i 12 mesi di età⁴ e raccomandando di evitare le uova fino a 2 anni ed arachidi, frutta secca e pesce fino a 3 anni^{4,5}. In accordo con le precedenti Società Scientifiche Internazionali, anche l'*American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI) consigliava l'introduzione degli alimenti solidi a partire dai 6 mesi di età ed in particolare d'introdurre gli alimenti allergizzanti singolarmente e con precauzione⁶. Tali linee guida e la comune idea di evitare allergeni specifici erano basate su pochi studi con numerosi ed evidenti limiti⁷⁻¹⁰.

In uno studio prospettico non randomizzato effettuato da Kajosaari et al. nel 1991 su bambini a rischio di malattia atopica, la dermatite atopica e la storia di allergia alimentare erano ridotte ad 1 anno di età, se l'introduzione di alimenti solidi era ritardata fino ai 6 mesi, in confronto ai bambini svezzati a 3 mesi. Tuttavia, in un follow-up di 5 anni non era stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza di dermatite atopica o sintomi di allergia alimentare⁸.

In considerazione dell'eterogeneità degli studi condotti fino ai primi anni del nuovo millennio, nel 2006 Tarini e collaboratori, attraverso una sistematica revisione della letteratura, hanno evidenziato che in seguito alla precoce introduzione degli alimenti c'era un aumentato rischio di eczema, ma non di altre malattie allergiche quali asma, allergia alimentare, rinite allergica o allergia agli animali¹¹.

In un'altra review Fiocchi et al. concludevano che l'introduzione precoce degli alimenti poteva aumentare il rischio di allergia alimentare e pertanto consigliavano di somministrare i cibi solidi a piccole dosi e con precauzione quelli allergizzanti, preferendo una somministrazione singola, piuttosto che un mix di alimenti, se prima non erano stati testati singolarmente⁶. Al contrario l'introduzione del grano dopo il 6° mese era associata ad un aumentato rischio di sviluppare allergia al grano^{12,13}.

Lo svezzamento oggi

Negli ultimi anni invece ci sono stati studi che hanno completamente messo in dubbio le vecchie teorie sul timing dell'introduzione di cibi solidi e lo sviluppo di

malattia atopica infantile, suggerendo delle modifiche ai comportamenti^{14,15}.

Anche se i cibi solidi non dovrebbero essere introdotti prima dei 4-6 mesi di età, non ci sono attualmente prove convincenti che ritardare la loro introduzione oltre questo periodo abbia un significativo effetto protettivo sullo sviluppo di malattia atopica, indipendentemente dal fatto che i lattanti siano nutriti con il latte vaccino o latte materno; questo vale anche per gli alimenti considerati altamente allergizzanti quali pesce, uova ed arachidi¹.

Sembrerebbe invece che lo svezzamento oltre il 6° mese di età possa aumentare, anziché diminuire, il rischio di allergia, sebbene tale ipotesi allo stato attuale delle cose necessita di conferma¹³. La tolleranza agli allergeni alimentari sembra essere guidata da una regolare esposizione precoce a queste proteine durante una "finestra critica" dello sviluppo¹⁶. Lo sviluppo della tolleranza orale, infatti, si verifica in una fase critica precoce dello sviluppo immunologico. Il successo della tolleranza dipende da diversi fattori ambientali che influenzano la colonizzazione intestinale e dalla presenza di fattori immunomodulatori presenti nel latte materno e nella dieta¹⁷. Un ritardo nella colonizzazione intestinale¹⁸ o nell'esposizione allergenica^{12,19} può comportare il fallimento del raggiungimento della tolleranza orale. Alcuni studi suggeriscono che continuare l'allattamento materno durante l'introduzione di alimenti solidi possa essere un importante promotore della tolleranza²⁰, pertanto, anche se i tempi di questa finestra per il raggiungimento della tolleranza non sono completamente chiariti, recenti evidenze suggeriscono che la finestra si "apra" verosimilmente tra i 4 e 6 mesi di vita e che l'esposizione ritardata oltre questo periodo possa aumentare il rischio di allergie alimentari, malattia celiaca e diabete mellito (Fig. 1)¹⁶.

In alcuni casi, infatti, sembrerebbe che l'introduzione precoce degli alimenti riduca il rischio di allergia, soprattutto nei bambini con familiarità atopica; in uno studio caso-controllo effettuato da Sariachvili et al. (coorte PIPO: *Prospective Cohort on the Influence of Perinatal Factors on the Occurrence of Asthma and Allergies*) è stato evidenziato, infatti, che l'introduzione precoce degli alimenti entro il 4° mese di vita sia inversamente associata alla comparsa di eczema all'età di 4 anni, anche se lo svezzamento precoce riduceva il rischio di dermatite atopica solo nei bambini con familiarità positiva per allergia e non in quelli senza²¹. Possibile spiegazione di tale risultato potrebbe essere proprio la promozione della tolleranza immunologica.



Fig. 1. Periodo finestra per l'introduzione degli alimenti ai fini dell'induzione della tolleranza (da Prescott et al., 2008¹⁶, mod.).

Un'importante conferma della teoria dell'induzione della tolleranza immunologica è emersa da uno studio prospettico di coorte¹⁵ su 2.612 bambini (non a rischio di sviluppare malattie atopiche) in cui non è stata dimostrata alcuna evidenza scientifica a sostegno dell'introduzione di cibi solidi oltre 6 mesi di età per la prevenzione della malattia atopica e soprattutto della dermatite atopica a 2 anni di età. Tuttavia, in questo studio era evidente una causalità inversa tra la comparsa precoce di dermatite atopica e la ritardata introduzione degli alimenti che avrebbe potuto alterare l'interpretazione dei dati¹⁵. Però, successivamente, nel *Koala Birth Cohort Study*, pur escludendo i bambini con sintomi precoci di dermatite atopica e wheezing, una ritardata introduzione degli alimenti solidi era comunque associata ad un aumentato rischio atopico di dermatite atopica e wheezing all'età di 2 anni²².

Un ulteriore studio pubblicato su *Pediatrics* nel 2010 effettuato su 994 bambini, analizzando i dati di uno studio di coorte prospettico condotto dalla nascita (*the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention nutrition study*) ha documentato che la ritardata introduzione di alimenti quali patata (> 4 mesi), avena (> 5,5 mesi), riso (> 7 mesi), grano (> 6 mesi), carne (> 5,5 mesi), pesce (> 8,2 mesi) ed uovo (> 10,5 mesi) era associata ad un aumentato rischio di allergia alimentare e respiratoria all'età di 5 anni; in particolare, l'introduzione ritardata dell'uovo aumentava il rischio di allergia all'uovo, così come quella del grano incrementava la sensibilizzazione al grano stesso²³. In accordo sono anche i dati riportati nello studio di Poole et al. nel quale sono stati arruolati 1612 bambini dalla nascita, seguiti per una media di 4,7 anni: i bambini esposti ai cereali prima dei 6 mesi di età avevano un minor rischio di sviluppare allergia al grano rispetto a quelli esposti dopo il sesto mese¹².

Attuali linee-guida svezzamento

Allo stato attuale, l'American Academy of Pediatrics (Tab. I) raccomanda di non effettuare alcuna restrizione alimentare durante la gravidanza nella prevenzione della malattia atopica nel bambino e di non evitare l'antigene durante l'allattamento; non ci sono inoltre evidenze che la ritardata introduzione degli alimenti oltre i 6 mesi abbia un effetto protettivo sullo sviluppo di malattie allergiche, sia che il lattante sia allattato con latte vaccino che con latte materno, e questo vale anche per gli alimenti considerati altamente allergizzanti quali pesce, uova e arachidi. Inoltre, per i lattanti dopo il sesto mese di età, non ci sono dati per consigliare alcuna raccomandazione dietetica preventiva¹.

La Commissione sulla Nutrizione dell'*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) raccomanda l'allattamento materno esclusivo per almeno 6 mesi (se possibile), l'introduzione dei cibi solidi non prima della 17[°] settimana e non oltre la 26[°] settimana e che gli alimenti siano somministrati uno alla volta per valutare una possibile reazione²⁴ (Tab. I).

Anche le recenti Linee guida sull'allergia alimentare del *National Institutes of Health* (NIH) raccomandano di non rimandare oltre il 6[°] mese l'introduzione degli alimenti solidi, compresi quelli allergizzanti, ed anche nei bambini a rischio allergico²⁵ (Tab. I).

Conclusioni

In definitiva, non ci sono evidenze scientifiche per ritardare l'introduzione degli alimenti allergizzanti sia nei bambini ad aumentato rischio di allergia che in quelli non a rischio^{1 13 16 24-26}. La finestra ottimale per l'introduzione degli alimenti solidi sia nei bambini ad

Tab. I. Raccomandazioni ed evidenze dell'*American Academy of Pediatrics (AAP)*, dell'*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* e del *National Institutes of Health (NIH)* 1 24 25.

Raccomandazioni ed Evidenze AAP (2008)
Nessuna restrizione alimentare per la madre durante la gravidanza nella prevenzione della malattia atopica nel bambino né durante l'allattamento.
Per i neonati ad alto rischio di sviluppare malattie atopiche vi è evidenza che l'allattamento al seno esclusivo per almeno 4 mesi riduca l'incidenza cumulativa di dermatite atopica ed allergie al latte vaccino nei primi 2 anni di vita.
L'allattamento al seno esclusivo per almeno 3 mesi riduce il rischio di wheezing nei primi anni di vita;
Nessuna evidenza che la ritardata introduzione degli alimenti (compresi quelli considerati altamente allergizzanti quali pesce, uova e arachidi) oltre i 6 mesi abbia un effetto protettivo sullo sviluppo di malattie allergiche sia nel lattante allattato con latte in formula che con latte materno.
Raccomandazioni ed Evidenze ESPGHAN (2008)
Allattamento materno esclusivo per almeno 6 mesi, se possibile.
L'introduzione di cibi solidi non prima della 17° settimana e non oltre la 26° settimana.
Somministrare gli alimenti singolarmente per valutare una possibile reazione.
Inesistenza di evidenze scientifiche convincenti sull'evitare o il ritardare l'introduzione di cibi potenzialmente allergizzanti sia nei bambini ad aumentato rischio di allergia che in quelli non a rischio.
Raccomandazioni e Linee Guida NIH (2010)
L'introduzione di alimenti solidi non dovrebbe essere rimandata oltre l'intervallo tra i 4 mesi ed i 6 mesi di vita. Gli alimenti potenzialmente allergenici possono essere introdotti in questo stesso intervallo temporale.
Razionale: vi è un'evidenza insufficiente per ritardare l'introduzione di cibi solidi, inclusi quelli potenzialmente allergenici oltre l'intervallo 4-6 mesi di vita, anche nei bambini a rischio di sviluppare malattie allergiche.
Qualità dell'evidenza: bassa.
Contributo dell'opinione degli esperti alla raccomandazione: significativo.

alto rischio sia in quelli non ad alto rischio è tra i 4 ed i 6 mesi, mantenendo preferibilmente l'allattamento materno fino al 6° mese di età²⁷. Non c'è alcuna evidenza che la ritardata introduzione degli alimenti solidi dopo il 6°-8° mese possa prevenire l'allergia alimentare²; ci sono invece dati che suggeriscono un aumento del rischio di sensibilizzazione ad alimenti legata ad una ritardata esposizione^{12 23 28}.

Ulteriori studi sono necessari per determinare l'inizio ottimale dello svezzamento e molti trial randomizzati controllati stanno esaminando il ruolo di un'introduzione precoce degli alimenti nell'induzione della tolleranza¹³.

Bibliografia

¹ Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and*

children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008;121:183-91.

² Van Bever HPS, Lee BW, Shek L. *Viewpoint: The future of research in pediatric allergy: what should the focus be?* Pediatr Allergy Immunol 2012;23:5-10.

³ Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations.* Pediatr Allergy Immunol 2004;15:291-307.

⁴ American Academy of Pediatrics. *Food sensitivity.* In: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook. 5th ed.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2004, pp. 593-607.

⁵ American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Hypoallergenic infant formulas.* Pediatrics 2000;106:346-9.

⁶ Fiocchi A, Assaad A, Bahna S. *Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus*

- document. *Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:10-20.
- 7 Zeiger RS, Heller S. *The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.
 - 8 Kajosaari M. *Atopy prophylaxis in high-risk infants: prospective 5-year follow-up study of children with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination*. *Adv Exp Med Biol* 1991;310:453-8.
 - 9 Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. *Asthma and infant diet*. *Arch Dis Child* 1983;58:48-51.
 - 10 Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. *Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study*. *Pediatrics* 1990;86:541-6.
 - 11 Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, et al. *Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:502-7.
 - 12 Poole JA, Barriga K, Leung DYM, et al. *Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy*. *Pediatrics* 2006;117:2175-82.
 - 13 Prescott S, Nowak-Węgrzyn A. *Strategies to prevent or reduce allergic disease*. *Ann Nutr Metab* 2011;59(suppl 1):28-42.
 - 14 Zutavern A, von Mutius E, Harris J, et al. *The introduction of solids in relation to asthma and eczema*. *Arch Dis Child* 2004;89:303-8.
 - 15 Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. *Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study*. *Pediatrics* 2006;117:401-11.
 - 16 Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. *The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375-80.
 - 17 Prescott SL. *Role of dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance*. In: Brandtzaeg P, Isolauri E, Prescott SL, et al., eds. *Microbial-host interaction: Tolerance versus allergy*. Basel: Karger 2009, pp. 185-200.
 - 18 Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. *The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction*. *J Immunol* 1997;159:1739-45.
 - 19 Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease*. *JAMA* 2005;293:2343-51.
 - 20 Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. *Breast-feeding protects against celiac disease*. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-21.
 - 21 Sariachvili M, Droste J, Dom S, et al. *Early exposure to solid foods and the development of eczema in children up to 4 years of age*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:74-81.
 - 22 Snijders BE, Thijs C, van Ree R, et al. *Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study*. *Pediatrics* 2008;122:e115-22.
 - 23 Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, et al. *Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years*. *Pediatrics* 2010;125:50-9.
 - 24 Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. *Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
 - 25 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-S58.
 - 26 Host A, Halken S, Muraro A, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1-4.
 - 27 Kneepkens CMF, Brand PLP. *Clinical practice. Breast-feeding and the prevention of allergy*. *Eur J Pediatr* 2010;169:911-7.
 - 28 Venter C, Pereira B, Voigt K, et al. *Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant*. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:320-7.

Orticaria acuta: Linee Guida SIAIP (Compendio sinottico e commenti tratti dalle Linee Guida EAACI 2009)

a cura della Commissione Orticaria e Dermatite Atopica della SIAIP

Lucetta Capra¹, Giampaolo Ricci², Giuseppe Baviera³, Giorgio Longo⁴,
Nunzia Maiello⁵, Elena Galli⁶ (coordinatore)



Parole chiave: orticaria acuta, infezioni, accertamenti diagnostici

Abstract

L'evento "orticaria acuta" è frequente in età pediatrica ed è una altrettanto frequente causa di accesso al Pronto Soccorso. L'eziologia "allergica" (e in particolare "allergica ad alimenti") è quella più spesso perseguita con la richiesta di accertamenti diagnostici non necessari e diete inutili. La diagnosi eziologica dell'orticaria si basa principalmente sul dato clinico: il rapporto causa effetto e la durata dell'eruzione sono gli elementi diagnostici chiave. In età pediatrica, la forma più frequente di orticaria acuta è quella post-infettiva che tipicamente, e contrariamente all'orticaria allergica, persiste per più di 24 ore. Viene proposto un commento alle linee guida per l'orticaria acuta con l'intento di proporre al pediatra uno strumento per un iter diagnostico ragionato, ma anche per un approccio educativo al paziente e alla sua famiglia.

Introduzione

Scopo e destinazione

La stesura di linee guida internazionali comporta sempre un lavoro rilevante e perciò riteniamo che lo sforzo fatto possa essere utilizzato come un riferimento di partenza per individuare gli elementi essenziali alla costruzione di un compendio sinottico commentato. Un testo quindi che possa offrire, in modo sintetico anche se non approssimativo, uno strumento agile e aggiornato al pediatra di famiglia ma anche a chi giornalmente pratica l'attività allergologica.

Metodo

All'interno della Commissione Orticaria e Dermatite atopica della SIAIP si è deciso di esaminare le Linee Guida e le Position Paper pubblicate negli ultimi anni e di scegliere quella che per metodo di estensione e per tempo di aggiornamento è sembrata più adatta al nostro scopo. La scelta è ricaduta sulle linee guida pubblicate dall'EAACI nel 2009^{1,2}. Attualmente in realtà sono le sole linee guida internazionali reperibili. Sono il risultato di un consensus raggiunto durante un panel di discussione al terzo International Consensus Meeting on Urticaria (Urticaria 2008) e rappresen-

¹ U.O. di Pediatria, Dipartimento Riproduzione ed Accrescimento, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna, Ferrara; ² Allergologia Pediatrica, Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente, Università di Bologna; ³ Pediatra di Famiglia, ASL RMC /D6, Roma; ⁴ Institute for Maternal and Child Health, IRCCS "Burlo Garofalo", Trieste; ⁵ Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica seconda, Seconda università di Napoli; ⁶ U.O. di Immuno-allergologia dell'Età pediatrica, Centro Ricerche, Ospedale S. Pietro-Fatebenefratelli, Roma

galli.elena@fbfrm.it

tano una iniziativa congiunta della sezione dermatologica dell' European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), dell'EU funded network of excellence, del Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), dell' European Dermatology Forum (EDF) e della World Allergy Organization (WAO).

È stata fatta inoltre una revisione della letteratura sui più comuni motori di ricerca (PubMed, EMBASE) per individuare lavori recenti sull'argomento con l'obiettivo di aggiornare e commentare la linea guida prescelta.

Promulgazione e diffusione

Il compendio verrà diffuso attraverso gli Organi ufficiali della SIAIP, a uso di tutti i pediatri.

Definizione

Si definisce "acuta" un'orticaria che persiste meno di 6 settimane. Per contro si può definire "cronica" una orticaria che persista per più di 6 settimane.

Il pomfo è contraddistinto dalle 3 seguenti caratteristiche:

1. rigonfiamento centrale di dimensioni variabili, quasi sempre circondato da eritema;
2. prurito e, talvolta, anche sensazione di bruciore;
3. aspetto fugace delle lesioni: la cute ritorna al suo aspetto normale entro 1-24 ore.

L'angioedema può accompagnare l'orticaria acuta ed è caratterizzato da:

1. edema improvviso del derma e del sottocutaneo;
2. dolore più frequente del prurito, sensazione di fastidio;
3. frequente interessamento delle mucose;
4. risoluzione più lenta del quadro rispetto al pomfo, anche fino a 72 ore.

Nota 1. La caratteristica fugacità del pomfo dell'orticaria acuta è di particolare rilievo diagnostico e deve essere tenuta presente nella raccolta anamnestica; infatti se la singola lesione persiste per più di 24 ore, questo deve orientare per quadri clinici diversi (es. tipo orticaria vasculitica, eritema polimorfo); se il pomfo ha una durata < 1 ora, molto probabilmente siamo di fronte a una orticaria fisica. Il dermatografismo e l'orticaria da freddo sono le due orticarie fisiche più comuni in età pediatrica. L'orticaria da freddo richiede per la conferma il test specifico (applicazione

sull'avambraccio di ghiaccio per qualche minuto). Esiste una molto più rara forma di orticaria da freddo "atipica", con test del ghiaccio negativo. In questa forma i pomfi si manifestano ai cambi di temperatura anche in sedi non esposte e coperte dai vestiti (orticaria da freddo atipica o sistemica).

Nota 2. La presenza di angioedema nell'orticaria acuta non è comunque frequente (10% dei casi)³ almeno nelle casistiche occidentali, mentre un recente lavoro ne riporta una frequenza molto più consistente (fino al 50% dei casi⁴ in estremo oriente).

Nota 3. Per definizione la durata di una forma acuta è inferiore alle 6 settimane. Tuttavia va rilevato che la maggior parte dei casi di OA sono di breve durata, in oltre due terzi dei casi fino a 7 gg e nel 95% dei casi scompare entro 2 settimane. Se l'eruzione dei pomfi di orticaria tende a persistere per più di due o tre settimane è molto probabile che si tratti di una orticaria "cronica". In questo caso andrà considerata una causa immunologica e riconsiderato l'iter diagnostico: essenzialmente andrà valutata la natura autoimmune del problema (test all'auto-siero); il dosaggio dei più comuni autoanticorpi specie verso la tiroide, ed esclusa una celiachia).

Etiologia

ADDENDUM 1

Non essendo riportata nella linea guida la frequenza delle principali cause individuate o per lo meno ipotizzabili, si riportano i dati pubblicati di recente sull'argomento: in circa il 50% dei casi l'orticaria è post (o para)-infettiva (OPI)⁵⁻⁷.

Un possibile legame con una causa allergica è ipotizzabile dal 10%⁸ al 23%⁹ dei casi. L'allergia ai farmaci è rara nel bambino e spesso i farmaci vengono chiamati in causa perché utilizzati durante il trattamento delle infezioni che accompagnano l'OA. La stagionalità delle infezioni virali acute, il fattore scatenante preminente dell'OA, coincide con la stagionalità dell'OA.

L'orticaria acuta scatenata da alimenti, farmaci, insetti, da contatto con agenti esterni, è perlopiù IgE mediata ed è riconoscibile per uno stretto rapporto causa-effetto, compare entro poche ore (max 2 ore) dal contatto/ingestione con l'allergene. Ricordare a questo fine che uno sforzo fisico che segua di due o

tre ore l'ingestione di un alimento può smascherare una allergia anche verso alimenti abitualmente consumati. Se l'eruzione pomfoide si ripete e persiste per più di 24 ore l'ipotesi più plausibile è quella di una forma post-infettiva.

ADDENDUM 2

La morfologia e la distribuzione delle lesioni possono aiutare a definire la causa: lesioni lineari sono tipiche del dermatografismo; lesioni come i piccoli pomfi e largo alone eritematoso sono tipiche nelle forme di orticaria colinergica e acquagenica. Nelle OPI le lesioni sono il più delle volte a larghe chiazze, anulari, multiformi ¹⁰. L'orticaria "papulosa" è una definizione scorretta per definire le papule persistenti che seguono le punture di insetti; meglio utilizzare per queste il termine "strofulo".

Diagnosi (Fig. 1)

L'orientamento diagnostico per le varie forme di orticaria si basa fondamentalmente sulla durata sia del singolo pomfo che dell'orticaria come problema.

Nota 4. "L'angioedema isolato riconosce un algoritmo diagnostico diverso che deve considerare nel bambino essenzialmente l'angioedema ereditario, l'angioedema idiopatico e l'orticaria da pressione.

ADDENDUM 3

È opportuno, nell'orientamento diagnostico, considerare anche l'età dei soggetti colpiti. L'orticaria post o para-infettiva è più frequente nell'età prescolare ⁶ decrescendo progressivamente nelle età successive. L'orticaria da allergia alimentare è più comune anch'essa nei primi 5 anni di vita. In età adolescenziale, pur diminuendo la prevalenza complessiva, divengono invece più frequenti le forme da puntura da imenottero o le forme associate ad attività fisica.

ADDENDUM 4

Un esantema morbilliforme non, o minimamente, pruriginoso è comune nei bambini con infezioni virali e in trattamento antibiotico (Amoxicillina in particolare, ma non solo). L'esordio dell'eruzione avviene tra la 3^o e la 5^o giornata e persiste più giorni anche dopo sospensione dell'antibiotico. Non deve essere considerato una manifestazione di natura allergica e non preclude un successivo utilizzo di quell'antibiotico.

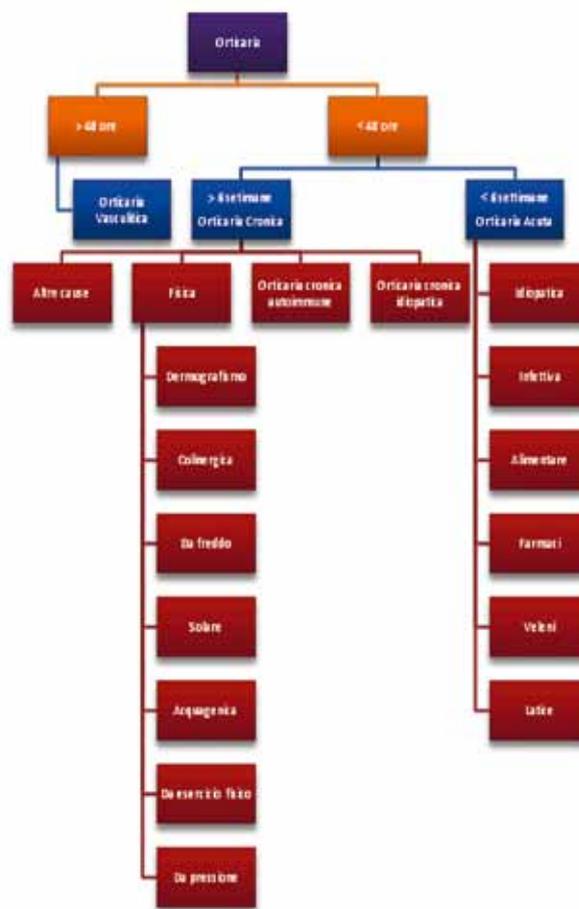


Fig. 1. Classificazione dell'Orticaria di Kanani (da Kanani et al., 2011 ³, mod.).

Determinazione della gravità clinica

Diversi sono gli score riportati in letteratura; in Tabella I viene riportato quello proposto dalle linee guida EAACI ^{1 2 11}.

Indagini diagnostiche

Una orticaria acuta di solito viene diagnosticata in base a una dettagliata anamnesi degli eventuali fattori scatenanti e un attento esame morfologico dei pomfi. I test di laboratorio non sono generalmente indicati salvo eventuali esami di conferma di un forte sospetto diagnostico emerso dall'anamnesi (ad es. IgE specifiche per gli imenotteri, prick by prick con alimento, test per le orticarie fisiche).

Terapia

Quando l'eziologia è documentata, la terapia coincide con l'allontanamento dell'agente in causa, altrimenti il trattamento è esclusivamente sintomatico.

Tab. I. Valutazione della severità in pazienti con orticaria.

Punteggio	Pomfi	Prurito
1	Lieve (< 20 pomfi/24 ore)	Lieve (presente ma non fastidioso)
2	Moderato (20-50 pomfi/24 ore)	Moderato (fastidioso ma non interferisce sulle attività quotidiane o sul sonno)
3	Severo (> 50 pomfi/24 ore, o larghe aree di pomfi confluenti)	Severo (prurito intenso che interferisce sullo svolgimento delle attività quotidiane o sul sonno)

Lo score va da 1 a 6 punti.

Terapia farmacologica

Gli antistaminici anti H₁ di 2° generazione (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina e fexofenadina) sono i farmaci di 1° scelta. I livelli terapeutici, per risultare efficaci, a volte richiedono di essere più elevati rispetto a quelli raccomandati e, in assenza di risultati, possono essere aumentati fino al limite della tollerabilità degli effetti collaterali. (Qualità dell'evidenza III, forza della raccomandazione C). A tutti i pazienti dovrebbe essere offerta una scelta tra almeno due antiH1 non sedativi in quanto risposta e tolleranza variano tra i vari soggetti (Forza della raccomandazione A). Gli antistaminici di prima generazione non sono meno efficaci di quelli di seconda generazione, ma sono appesantiti da maggiori effetti secondari, quali anomalie ECG (come allungamento del QT), sonnolenza e aumento dell'appetito¹². La cetirizina è la molecola maggiormente collaudata. In studi randomizzati e controllati di comparazione, si è infatti dimostrata la molecola più efficace nel controllare il pomfo istaminico ed è nello stesso tempo la molecola con finestra terapeutica più ampia (permette, in altre parole, un aumento disinvolto delle dosi) e con innocuità collaudata anche per tempi lunghissimi (anni) di utilizzo¹³. Non vanno mai utilizzati gli antistaminici per via topica (inutili e potenzialmente dannosi per secondaria sensibilizzazione).

Gli Antileucotrieni sono previsti nelle Linee Guida come farmaci da aggiungere all'antistaminico quando l'orticaria è scarsamente controllata, tuttavia l'effetto clinico che ci si può attendere è usualmente modesto. Il cortisone per via generale trova indicazione, sempre in associazione agli anti-H1, nelle forme acute gravi generalizzate specie se accompagnate ad angioedema oppure in fase acuta nelle forme fortemente disturbanti¹⁴. Non c'è indicazione per il trattamento con steroidi topici.

Nota 5. Anche gli steroidi, come gli antistaminici, migliorano l'intensità dei sintomi ma non influiscono sulla durata.

Nota 6. Non c'è evidenza che una generica dieta priva di alimenti contenenti istamina o istamino-liberatoria abbia un qualche effetto sulla manifestazione, quindi la dieta "povera di alimenti istamino-liberatori" non serve nel limitare l'espressione clinica dell'orticaria e tantomeno la sua durata.

Messaggi chiave

1. L'orticaria acuta è frequente in pediatria.
2. La causa principale è rappresentata dalle infezioni (virali, infettive): orticaria post o para-infettiva.
3. La durata dell'orticaria rappresenta il criterio diagnostico principale per orientare la diagnosi: se il singolo pomfo persiste per più di 24 ore non può essere definito come una orticaria e se l'eruzione persiste per più di sei settimane si tratta di una orticaria "cronica", anche se ovviamente all'esordio questo criterio non può aiutare.
4. L'iter diagnostico si fonda molto di più sull'anamnesi finalizzata all'attenta ricerca dei possibili fattori causali (allergici, fisici, infettivi) che sui test diagnostici. Questi ultimi sono usualmente eseguiti per confermare una diagnosi eziologica già fortemente sospetta in base alla storia clinica.
5. Le orticarie fisiche sono usualmente facili da diagnosticare. Il dermatografismo e l'orticaria da freddo sono le due orticarie fisiche più comuni in età pediatrica. Il dermatografismo si caratterizza per i pomfi "a strisce", facilmente riproducibile con un semplice strofinamento della pelle. Se il dermatografismo appare particolarmente espresso, specie se presente già nelle prime età della vita e si associa a un intenso prurito di fondo, deve far pensare a

una mastocitosi sistemica (che si conferma con il dosaggio della triptasemia).

6. I farmaci di prima scelta per la terapia sono gli antiH1 di seconda generazione e sovente sono necessari dosi superiori a quelle indicate.
7. I corticosteroidi per via sistemica vanno utilizzati solo nelle forme gravi e/o in quelle con associato angioedema.

Bibliografia

- ¹ Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria*. *Allergy* 2009;64:1417-26.
- ² Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria*. *Allergy* 2009;64:1427-43.
- ³ Kanani A, Schellenberg R, Warring R. *Urticaria and angioedema*. *Allergy, Asthma and Clinical Immunol* 2011;7(Suppl 1):1-10.
- ⁴ Liu TH, Lin YR, Yang KC, et al. *Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1043-51.
- ⁵ Ricci G, Giannetti A, Belotti T, et al. *Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1347-8.
- ⁶ Pilia MP, Meneghetti R, Longo G. *Orticaria acuta post-infettiva*. *Medico e bambino* 2007;10:647-51.
- ⁷ Sheikh J. *Advances in the treatment of chronic urticaria*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:317-34.
- ⁸ Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Tavladaki T, et al. *Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences*. *Pediatric Allergy Immunology* 2011;22:36-42.
- ⁹ Wedi B, Raap U, Wieczorek D, et al. *Urticaria and infections*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
- ¹⁰ Dibbern DA Jr. *Urticaria: selected highlights and recent advances*. *Med Clin North Am Jan* 2006;90:187-209.
- ¹¹ Zuberbier T. *A summary of the New International- EAACI/GA2LEN/EDF/ WHO Guidelines in Urticaria*. *World Allergy Organi Journal* 2012:S1-S5.
- ¹² Church MK, Maurer M, Simons FER, et al. *Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper*. *Allergy* 2010;65:459-66.
- ¹³ Simons FE. *Prospective long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group Early Treatment of the Atopic Child*. *J Allergy Clin immunol* 1999;104:433-40.
- ¹⁴ Pollack CV Jr, Romano TJ. *Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone*. *Ann Emerg Med*. Nov 1995;26(5):547-51

Immunoglobuline nelle malattie neurologiche immunomediate del bambino

Pamela Latino, Stefania Morino, Giovanni Antonini



Parole chiave: immunoglobuline per via endovenosa (IVIG), malattie neurologiche del bambino, livello di evidenza, grado di raccomandazione

Abstract

Le IVIG sono utilizzate in alcune malattie neurologiche immunomediate del bambino. Allo scopo di sintetizzare le loro attuali indicazioni e livelli di evidenza, abbiamo condotto una review sistematica di tutti gli studi clinici randomizzati controllati (RCT), studi retrospettivi e prospettici, case series e case reports disponibili sul database di Pubmed dal 1990 ad oggi. Alle IVIG può essere attribuita una classe di evidenza II ed un livello di raccomandazione A nella sindrome di Guillain-Barré (GBS) pediatrica (nonostante siano raccomandabili studi su un numero maggiore di pazienti). Le IVIG possono inoltre essere considerate terapia di prima linea nella poliradicolonevrite infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP) pediatrica e nella crisi miastenica (Livello B). Le IVIG possono essere utili nell'encefalomielite acuta disseminata (ADEM), nella sclerosi multipla (SM), nell'Encefalite da anticorpi anti-NMDA e nella Dermatomiostite giovanile (Livello C). Anche se la bassa incidenza di malattie neurologiche immunomediate in età pediatrica, i costi elevati per condurre studi multicentrici, ed i problemi etici nel disegnare studi controllati verso placebo sono fattori limitanti, è auspicabile l'organizzazione di RCT multicentrici per valutare l'evidenza di efficacia delle IVIG in queste malattie.

Introduzione

La terapia con le immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) è efficace in molte malattie neurologiche immunomediate, sia del sistema nervoso centrale che periferico. Anche nell'età pediatrica, sebbene più raramente che nell'adulto, si possono manifestare malattie a etiologia disimmune nota o supposta, nelle quali le IVIG hanno trovato o possono trovare un'applicazione terapeutica. Tali patologie comprendono la Sindrome di Guillain Barré (GBS), la polineuropatia

infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP), la miastenia giovanile (JMG), la dermatomiostite giovanile (JDM), l'encefalite di Rasmussen (RE), l'epilessia intrattabile del bambino, la sindrome dell'opsoclonomioclonia (OMS), l'encefalite associata ad anticorpi anti recettore dell'NMDA (NMDA-R), l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) e la Sclerosi Multipla (SM). La sicurezza delle IVIG nell'età pediatrica è dimostrata dal trattamento delle ipogammaglobulinemie congenite¹, esistono però allo stato attuale pochi trials clinici

Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma "Sapienza", Unità Operativa di Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

pamela.latino@gmail.com, stefania.morino@ospedalesantandrea.it, giovanni.antonini@uniroma1.it

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

sull'uso delle IVIG nelle malattie pediatriche immuno-mediate e la maggior parte dei dati viene desunta da studi retrospettivi, opinione di esperti, *case series* e *case reports*. Per questo motivo, l'indicazione al trattamento con IVIG nei bambini deriva spesso da trials clinici condotti nell'adulto. Allo scopo di riassumere le correnti indicazioni al trattamento con IVIG nelle malattie pediatriche sopra menzionate e di definirne i livelli di raccomandazione, abbiamo effettuato una revisione sistematica dei trial clinici randomizzati (RCT), degli studi prospettici e retrospettivi, dei *case series* e dei *case reports*, utilizzando il database di pubmed dal 1990 ad oggi e inserendo come parole chiave il nome della patologia associato al termine "intravenous immunoglobulins" o "IVIG".

Sindrome di Guillain Barré (GBS)

È una polineuropatia infiammatoria acuta indotta da un danno immuno-mediato della mielina o meno frequentemente degli assoni dei nervi periferici. L'incidenza riportata nei bambini è compresa tra 0,34-1,34 casi/anno per milione². Anche se circa il 20% dei bambini con GBS può presentare deficit di forza residui, l'outcome clinico a lungo termine è abbastanza favorevole³. Abbiamo individuato quattro studi che forniscono informazioni sull'efficacia delle IVIG nella GBS in età pediatrica. Un RCT condotto su 72 bambini con GBS, confrontando IVIG vs placebo e IVIG con diversi schemi terapeutici⁴, ha dimostrato che il trattamento determina una riduzione dei tempi di ospedalizzazione e un più rapido miglioramento del deficit di forza. Nessuna differenza significativa è stata evidenziata tra diversi schemi terapeutici (1g/kg per 2 giorni e 0,4 g/kg per 5 giorni). Uno studio retrospettivo su 175 pazienti di età compresa tra 11 mesi e 17 anni ha dimostrato che le IVIG acceleravano la remissione della sintomatologia nei bambini più gravi, che avevano perso la capacità di camminare⁵. Uno studio prospettico su 11 bambini giapponesi ha evidenziato che il 73% dei pazienti presentava un miglioramento di almeno un grado della scala di disabilità dopo una settimana dall'inizio del trattamento con IVIG. Dopo 4 settimane dal trattamento il miglioramento era presente nell'82% dei pazienti⁶. Un recente RCT su 41 bambini affetti da GBS in trattamento con ventilazione meccanica, ha confrontato IVIG e plasmaferesi (PE), dimostrando la superiorità della PE nel ridurre il tempo di assistenza ventilatoria,

ma non nel ridurre il tempo di ospedalizzazione⁷. In base a questi studi, il trattamento con IVIG nella GBS pediatrica ha una classe di evidenza II e un livello di raccomandazione A. Il trattamento sarebbe indicato in particolare nei pazienti con maggiore gravità clinica. Va considerata la possibile efficacia di dosaggi inferiori a quelli standard.

Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP)

La CIDP ha una prevalenza di circa 1,9-7 casi per 100.000 abitanti⁸; circa il 20% dei pazienti con CIDP sono bambini⁹. Non sono disponibili in letteratura RCT sul trattamento della CIDP con IVIG in età pediatrica. I trials condotti negli adulti hanno confrontato le IVIG con placebo, PE o corticosteroidi, evidenziando una superiorità delle IVIG nei confronti del placebo, e un'uguale efficacia rispetto a PE e corticosteroidi (evidenza di classe I)¹⁰⁻¹¹. Alcuni *case series*¹²⁻¹⁴ hanno valutato tutti e tre i tipi di trattamento anche in età pediatrica. In uno studio retrospettivo su 12 bambini seguiti per un anno le IVIG hanno dimostrato pari efficacia rispetto ai corticosteroidi e alla PE, sono state ben tollerate e il loro effetto clinico si è mantenuto nel tempo, rispetto agli altri trattamenti, che invece hanno mostrato una progressiva perdita di efficacia e un più frequente insuccesso dopo recidiva (evidenza di classe IV)¹⁵.

In conclusione, le attuali evidenze circa l'uso delle IVIG nel trattamento della CIDP in età pediatrica (classe di evidenza III e livello di raccomandazione B) derivano da studi controllati condotti sugli adulti e da studi non controllati condotti nei bambini.

Miastenia gravis giovanile (JMG)

La JMG è rara nei bambini, rappresentando circa il 10-15% di tutti i casi di MG; la sua incidenza annua è di 1.1/milione¹⁶. Le IVIG sono prevalentemente utilizzate nella terapia a breve termine della MG, mentre non sono disponibili dati controllati sull'efficacia delle IVIG come terapia di mantenimento. a lungo termine. I trials nell'adulto disponibili in letteratura, hanno dimostrato pari efficacia di IVIG e PE nel trattamento della crisi miastenica e del peggioramento di forme moderate-gravi di MG¹⁷; dosaggi tradizionali di 2 g/kg e di 1g/kg hanno dimostrato pari efficacia (classe

di evidenza II) ^{17 18}. Uno studio prospettico ha osservato, per un periodo di cinque anni, 10 pazienti di età compresa fra tre e 18 anni, in terapia con IVIG con schemi terapeutici e cicli variabili in base alla severità della sintomatologia ¹⁹; nove pazienti hanno presentato un miglioramento clinico di durata da 21 a 30 giorni; alcuni pazienti hanno dovuto ripetere il trattamento, per un non soddisfacente controllo della sintomatologia. Comunque in tutti i pazienti è stata necessaria una terapia addizionale (piridostigmina o immunosoppressori). Attualmente nei bambini il trattamento con le IVIG ha una classe di evidenza II nella crisi miastenica (livello di raccomandazione B), e IV nella terapia a lungo termine (livello di raccomandazione C).

Dermatomiosite giovanile (JDM)

La dermatomiosite è un disordine multisistemico immuno-mediato caratterizzato da manifestazioni cutanee e debolezza muscolare. La JDM rappresenta l'85% delle miopatie infiammatorie del bambino, e ha una incidenza che varia da 1,9 a 4,2 casi per milione di bambini ²⁰.

I corticosteroidi rappresentano la terapia di prima scelta, ma in molti pazienti è necessaria una terapia immunomodulante aggiuntiva ²¹. L'efficacia delle IVIG nella dermatomiosite è stata riportata negli adulti in molti studi osservazionali ²²⁻²⁴. Poiché in letteratura non esistono RCT sul trattamento della JDM con IVIG, i dati attualmente disponibili derivano da studi retrospettivi e opinione di esperti, che consentono di arrivare a un livello III di evidenza e una classe C di raccomandazione. Uno studio osservazionale di 9 mesi su cinque bambini con JDM trattati mensilmente con IVIG, ha evidenziato un miglioramento del rash cutaneo e della debolezza muscolare ²⁵. Uno studio retrospettivo su nove bambini ha dimostrato un miglioramento considerevole della forza muscolare e della deambulazione dopo 4 anni di terapia con IVIG ²⁶. Infine, uno studio retrospettivo su 18 bambini con forme severe steroide-dipendenti o steroide-resistenti di JDM ha evidenziato che le IVIG erano in grado non solo di indurre un miglioramento clinico, ma anche un effetto risparmiativo sulla dose degli steroidi ²⁷. Due studi condotti in Canada e in Nord America, hanno dimostrato rispettivamente una minore attività di malattia nei pazienti trattati con IVIG come terapia aggiuntiva ²⁸, e confermato l'efficacia delle IVIG nelle forme

di JDM severe o refrattarie alla terapia steroidea ²⁹. In un altro studio retrospettivo canadese ³⁰ sono stati valutati tolleranza ed effetti collaterali delle IVIG nella JDM; si è evidenziata una minore tolleranza per le preparazioni contenenti elevate concentrazioni di IgA e maggiore frequenza degli effetti collaterali nei bambini (9%) rispetto agli adulti (1-5%). Tra gli effetti collaterali principali febbre (8%), malessere generalizzato (2%), nausea e vomito (5%). Da quanto detto è oggi opinione comune che la terapia con IVIG debba essere considerata come terapia aggiuntiva in quei casi di JDM in cui gli steroidi non siano stati efficaci o quando sia necessaria una riduzione del loro dosaggio per gli effetti collaterali ³¹.

Sindrome opsiclono-mioclono (OMS)

È un raro disordine neurologico immunomediato, caratterizzato da alterazione dell'oculomotricità, consistente in movimenti saccadici caotici associati a mioclono e atassia.

Nelle forme pediatriche può avere origine paraneoplastica, essendo associata in circa la metà dei casi a neuroblastoma ³², o parainfettiva, potendosi manifestare dopo infezioni virali o vaccinazioni ³³. A causa della rarità dell'OMS, non esistono studi controllati sul suo trattamento e i dati disponibili derivano da studi su adulti e da pochi *case series* e *case reports* nei bambini ³⁴⁻³⁷. Bataller et al. segnalano un effetto positivo della terapia con IVIG nell'OMS di tipo parainfettivo o idiopatico, ma non nella forma paraneoplastica ³⁸. Al contrario, Mitchell et al. ha studiato 17 bambini con OMS paraneoplastica, di cui 12 trattati con IVIG con beneficio a breve termine ³². Gli studi attualmente disponibili consentono di definire una classe di evidenza IV e un livello C di raccomandazione per il trattamento con IVIG nell'OMS, ma sono necessari ulteriori studi per valutare gli effetti sul follow-up a lungo termine.

Encefalite di Rasmussen (RE)

La RE è una rara encefalopatia progressiva immunomediata, caratterizzata da crisi parziali refrattarie a terapia medica e disfunzioni cerebrali emisferiche. Sul piano istopatologico è stata dimostrata la presenza di infiltrati linfocitari perivascolari e multifocali, per cui l'ipotesi patogenetica più accreditata è quella autoim-

munitaria^{39,40}. Il trattamento è finalizzato al controllo delle crisi con terapia farmacologica e terapia chirurgica e ad arrestare la progressione dell'encefalopatia con terapia immunomodulante. A causa della rarità della malattia, i dati clinici sono desumibili solo da *case series* e *case reports*. Nella RE a esordio tardivo, è stata riportata una buona risposta alle IVIG⁴¹. In uno studio su 14 bambini con RE, 11 dei quali trattati con cicli mensili di IVIG per almeno 2 anni, solo due hanno presentato una riduzione delle crisi e un rapido miglioramento dei deficit neurologici⁴². Attualmente l'indicazione alla terapia con IVIG nella RE del bambino è di classe IV con livello di raccomandazione C, insieme agli steroidi e alla PE; infatti le terapie di cui oggi disponiamo determinerebbero solo una temporanea riduzione delle crisi, ma non sarebbero efficaci sulle recidive⁴³.

Epilessia intrattabile del bambino

Sono molti i dati che oggi supportano il coinvolgimento del sistema immunitario nella patogenesi di alcune forme di epilessia farmaco-resistente^{44,45}; circa il 30% dei pazienti è refrattario alle terapie con farmaci antiepilettici⁴⁶ e alcuni casi sembrano beneficiare di strategie terapeutiche alternative come le IVIG⁴⁴. Nonostante alcuni studi abbiano tentato di indagare l'effetto delle IVIG nell'epilessia intrattabile del bambino, l'utilità e i possibili meccanismi d'azione dell'immunomodulazione sulla malattia rimangono incerti e scarsamente supportati^{44,46}. Uno studio in doppio-cieco ha riportato un trend favorevole con IVIG in alcuni casi di epilessia parziale⁴⁷. Il tipo di sindrome epilettica (Sindrome di West)⁴⁸, l'origine non lesionale, la durata di malattia rispetto all'inizio del trattamento immunomodulante, e un preesistente deficit di IgA o IgG sono stati considerati fattori predittivi favorevoli al trattamento con IVIG^{49,53}. Un recente studio prospettico ha valutato l'effetto delle IVIG come terapia aggiuntiva su frequenza delle crisi, alterazioni elettroencefalografiche e parametri immunologici in 13 pazienti con epilessia intrattabile. I risultati hanno mostrato una riduzione del 50% della frequenza delle crisi nel 30% circa dei pazienti, e del 20%-30% in un altro 25% dei pazienti. Solo in cinque pazienti la frequenza delle crisi non si è modificata, mentre in uno è aumentata. Nessun paziente ha presentato la risoluzione completa delle crisi⁵⁴. Un altro recente studio prospettico ha valutato l'efficacia a lungo termine

delle IVIG: 37 bambini (11 con crisi parziali, 9 con sindrome di West e 17 con sindrome di Lennox-Gastaut) sono stati valutati per 15 mesi; il 43% ha avuto un decremento della frequenza delle crisi superiore al 50%, con una maggiore risposta nei maschi rispetto alle femmine⁵⁵. Allo stato attuale, l'evidenza all'uso delle IVIG nell'epilessia intrattabile del bambino è di classe IV con livello di raccomandazione C.

Encefalite da anticorpi anti recettore dell'N-metil-D-Aspartato (NMDA-R)

Di descrizione recente, questa encefalite è caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro la subunità NR1 del recettore dell'N-metil-D-Aspartato (NMDA-R); clinicamente si presenta con sintomi psichiatrici, seguiti da manifestazioni neurologiche: disturbi del linguaggio, disturbi del sonno, deficit mnemonici, crisi epilettiche, discinesie, disautonomia e ipoventilazione^{56,57}. I primi studi hanno mostrato che nel 58% dei casi l'encefalite si associava alla presenza di tumori, perlopiù teratomi ovarici. Sono state riportate occasionali associazioni con adenocarcinoma a piccole cellule del polmone, teratoma immaturo del testicolo e neuroblastoma⁵⁸. L'encefalite anti NMDA-R è stata descritta anche in bambini e adolescenti. Nei pazienti in cui non vi è evidenza di tumori primitivi è stata ipotizzata una patogenesi postinfettiva⁵⁹. Data la recente definizione della patologia e la sua rarità, non ci sono studi controllati e i dati riguardanti la terapia sono desunti da studi retrospettivi, *case series* e *case reports*. Non esiste ad oggi un protocollo terapeutico standardizzato, tuttavia Metilprednisolone, IVIG o PE (meno usata nei bambini per la necessità di posizionamento di catetere venoso centrale), sono terapie di prima scelta^{60,61}. In alcuni casi più gravi e resistenti ai trattamenti, sono stati utilizzati, come terapia aggiuntiva, rituximab, ciclofosfamide o entrambi^{62,63}. Le IVIG hanno allo stato attuale una classe di evidenza IV e un livello di raccomandazione C.

Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)

L'ADEM è una malattia infiammatoria acuta, tendenzialmente monofasica del SNC, caratterizzata dalla presenza di lesioni demielinizzanti multifocali⁶⁴. Episodi ricorrenti sono stati riportati in più del 27% dei

pazienti^{65,66}. Studi epidemiologici e sierologici suggeriscono che in individui suscettibili, la malattia potrebbe essere scatenata da infezioni virali o vaccinazioni⁶⁷. L'ADEM è più comune nei giovani, con un'incidenza annua stimata di 0.8/100000⁶⁴; l'età media di insorgenza nei bambini è di 6,5 anni⁶⁴. Mancano evidenze cliniche sicure sul trattamento dell'ADEM; considerando la presunta etiologia autoimmune e la patogenesi infiammatoria, l'approccio terapeutico di prima linea consiste nell'uso degli steroidi^{68,69}. Nelle forme non responder o in caso di controindicazioni assolute agli steroidi, evidenze cliniche basate su *case reports* o *case series*^{69,70} consigliano le IVIG come terapia di seconda scelta (classe di evidenza IV, livello di raccomandazione C).

Sclerosi multipla (SM)

La SM dell'infanzia e dell'adolescenza è un'entità rara, con una prevalenza stimata del 2-5% di tutti i casi di SM^{71,72}. In genere la forma clinica d'esordio è quella remittente-ricidivante, con un tasso di recidiva spesso superiore a quello osservato negli adulti^{73,74}. I farmaci comunemente utilizzati nel trattamento della SM dell'adulto, come interferonβ1 (IFNβ-1) e Copaxone sono stati scarsamente studiati nei bambini, anche se sembrano essere sicuri e ben tollerati⁷⁵. Le IVIG sono state sperimentate negli adulti con SM, dimostrando una capacità di ridurre – in un follow-up di 2 anni – la percentuale di recidive cliniche dal 30% al 60%^{76,79}, ma non di influenzare l'evidenza radiologica di nuove

lesioni⁸⁰. Achiron et al.⁸¹ hanno ipotizzato che l'utilizzo di IVIG dopo un primo episodio della malattia, possa ridurre la probabilità di conversione in SM definitiva. Le IVIG sono considerate attualmente un trattamento di seconda scelta e praticamente non usate negli adulti, se non in caso di impossibilità a utilizzare trattamenti di prima scelta (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group 2004)⁷⁹. Tuttavia, tenuto conto che ad oggi, nessun farmaco è stato approvato per il trattamento della SM in bambini e adolescenti⁸²⁻⁸⁵, le IVIG possono rappresentare un possibile trattamento, anche se di seconda linea. In uno studio prospettico controllato, 23 bambini con neurite ottica (NO) refrattaria agli steroidi, sono stati trattati con IVIG. Il 78% dei pazienti trattati e il 12,5% di quelli non trattati hanno presentato un marcato miglioramento del visus⁸⁶. Le IVIG possono essere una valida terapia di seconda linea nelle NO⁸⁶ dei bambini non sensibili alla terapia steroidea, ma sono comunque necessari trials clinici su gruppi più numerosi di pazienti.

Ad oggi l'evidenza della terapia con IVIG nell'SM è di classe IV con livello di raccomandazione C.

Prospettive future

Per la maggior parte delle malattie neurologiche dei bambini il ruolo della terapia con IVIG è ancora da definire; la Tabella I riassume le classi di evidenza e il livello di raccomandazione del trattamento con IVIG in alcune malattie del SNP e del SNC nel bambino, la Tabella II riassume i criteri utilizzati per l'assegnazione delle classi⁸⁷. Attual-

Tab I. Classe di evidenza e livello di raccomandazione delle IVIG nelle malattie neurologiche del bambino.

Malattia	Classe di evidenza	Livello di raccomandazione
GBS	II	A
CIDP	III	B
JMG	crisi miastenica	B
	Th a lungo termine	C
JDM	III	C
Opsoclonio-mioclono	IV	C
Encefalopatia di Rasmussen	IV	C
Epilessia intrattabile del bambino	IV	C
Encefalite anti NMDA-R	IV	C
ADEM, SM/NO	IV	C

Tab. II. Linee Guida sui criteri di assegnazione della “Classe di Evidenza” e “Livello di Raccomandazione” (da Phillips et al., 2006⁹⁷, mod.).

Classe di Evidenza		Livello di Raccomandazione	
I	RCT	A	Più RCT adeguati, meta-analisi o systematic review
II	Trials controllati non randomizzati o quasi randomizzati	B	Più studi di livello II e III adeguati, o singolo studio di livello I
III	Studi osservazionali con controlli	C	Più studi livello IV adeguati
IV	Studi osservazionali senza controlli	D	Numero inconsistente di studi di livello I-IV

mente una classe di evidenza 2 è evidenziabile solo per la GBS e per la crisi miastenica. Per tutte le altre malattie discusse in questa revisione della letteratura, la classe di evidenza e la forza di raccomandazione per la terapia con IVIG è inferiore. Sebbene la terapia con IVIG potrebbe avere applicazioni nel trattamento di diverse malattie neurologiche immunomediate, solo pochi RCT sono oggi disponibili per il loro uso nei bambini. La bassa incidenza di queste malattie nei bambini, i costi elevati per condurre studi prospettici multicentrici, e problemi etici per eseguire studi controllati con placebo sono fattori limitanti. Tuttavia, RCT sull'uso di IVIG appaiono necessari per definire la loro efficacia, la dose ottimale, la durata della terapia a lungo termine e la loro sicurezza.

Bibliografia

- 1 Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, et al. *Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy*. Clinical and Experimental Immunology 2011;164(Suppl. 2):2-5.
- 2 McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, et al. *The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review*. Neuroepidemiology 2009;32:150-63.
- 3 Ryan MM. *Guillain-Barré syndrome in childhood*. J Paediatr Child Health 2005;41:237-41.
- 4 Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, et al. *Intravenously Administered Immunoglobulin in the Treatment of Childhood Guillain-Barré Syndrome: A Randomized Trial*. Pediatrics 2005; 116:8-14.
- 5 Evans OB. *Guillain-Barré syndrome in children*. Pediatr Rev 1986;8:69-74.
- 6 STUDY GROUP FOR PEDIATRIC GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. *High-dose immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome in Japanese children*. Pediatrics International 2003;45:543-9.
- 7 El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, et al.

Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. Crit Care 2011;15:R164.

- 8 Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, et al. *Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus*. Neurology 2009;73:39-45.
- 9 Nevo Y. *Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Eur J Paediatr Neurol 1998;2:169-77.
- 10 Mahdi-Rogers M, Swan AV, van Doorn PA, et al. *Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review)*. The Cochrane Library 2010; Issue 11.
- 11 Hughes RAC. *Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: the ICE trial*. Expert Rev Neurother 2009;9:789-95.
- 12 Teasley JE. *Initial treatment of childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Muscle Nerve 2008;38:1640-3.
- 13 Ryan MM, Grattan-Smith PJ, Procopis PG, et al. *Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome*. Neuromuscul Disord 2000;10:398-406.
- 14 Rossignol E, D'Anjou G, Lapointe N, et al. *Evolution and treatment of childhood chronic inflammatory polyneuropathy*. Pediatr Neurol 2007;36:88-94.
- 15 Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. *Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults*. Muscle Nerve 1997;20:1569-75.
- 16 Phillips LH 2nd, Torner JC, Anderson MS, et al. *The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia*. Neurology 1992;42:1888-93.
- 17 Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. *Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Review)*. The Cochrane Library 2009; Issue 1.
- 18 Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. *Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis*. Neurology 2011;76:2017.
- 19 Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, et al. *High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Juvenile Myasthenia Gravis*. Pediatr Neurol 2000;22:40-3.

- 20 Symmons DPM, Sills JA, Davis SM. *The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study.* Br J Rheumatol 1995;34:732-6.
- 21 Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. *Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment.* Bras J Rheumatol 2010;50:299-312.
- 22 Wang DX, Shu XM, Tian XL, et al. *Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review.* Clin Rheumatol 2012;31:801-6.
- 23 Kampylafka EI, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, et al. *The effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment on patients with dermatomyositis: a 4-year follow-up study.* Clin Exp Rheumatol 2012;30:397-401.
- 24 Marie I, Mouthon L. *Therapy of polymyositis and dermatomyositis.* Autoimmun Rev 2011;11:6-13.
- 25 Lang BA, Laxer RM, Murphy G, et al. *Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin.* Am J Med 1991;91:169-72.
- 26 Sansome A, Dubowitz V. *Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis—four year review of nine cases.* Arch Dis Child 1995;72:25-8.
- 27 Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. *Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety.* J Rheumatol 2000;27:2498-503.
- 28 Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, et al. *Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis.* Ann Rheum Dis 2011;70:2089-94.
- 29 Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. *A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis.* N Engl J Med 1993;329:1993-2000.
- 30 Manlhiot C, Tyrrell PN, Liang L, et al. *Safety of intravenous immunoglobulin in the treatment of juvenile dermatomyositis: adverse reactions are associated with immunoglobulin A content.* Pediatrics 2008;121:e626-30.
- 31 Archelos JJ, Fazekas F. *IVIg therapy in neurological disorders of childhood.* J Neurol 2006;253(Suppl. 5):V80-6.
- 32 Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. *Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae.* Pediatrics 2002;109:86-98.
- 33 Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, et al. *Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome.* J Pediatr Oncol Nurs 2005;22:8-19.
- 34 Borgna-Pignatti C, Balter R, Marradi P, et al. *Treatment with intravenously administered immunoglobulins of the neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus.* J Pediatr 1996;129:179-80.
- 35 Eiris J, del Rió M, Castro-Cago M. *Immune globulin G for treatment of opsoclonus-polymyoclonus syndrome.* J Pediatr 1996;129:175.
- 36 Glatz K, Meinck HM, Wildemann B. *Parainfectious opsoclonus-myoclonus syndrome: high dose intravenous immunoglobulins are effective.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:279-80.
- 37 Pless M, Ronthal M. *Treatment of opsoclonus-myoclonus with high-dose intravenous immunoglobulin.* Neurology 1996;46:583-4.
- 38 Bataller L, Graus F, Saiz A, et al.; Spanish Opsoclonus-Myoclonus Study Group. *Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus.* Brain 2001;124:437-43.
- 39 Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. *Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement.* Brain 2005;128:454-71.
- 40 Freeman JM. *Rasmussen's syndrome: progressive autoimmune multi-focal encephalopathy.* Pediatr Neurol 2005;32:295-9.
- 41 Villani F, Spreafico R, Farina L, et al. *Positive response to immunomodulatory therapy in an adult patient with Rasmussen's encephalitis.* Neurology 2001;56:248-50.
- 42 Granata T, Fusco L, Gobbi G, et al. *Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis.* Neurology 2003;61:1807-10.
- 43 Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, et al. *Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis.* 1996. Neurology 2001;57(Suppl. 4):S37-41.
- 44 Billiau AD, Wouters CH, Lagae LG. *Epilepsy and the immune system: is there a link?* Eur J Paediatr Neurol 2005;9:29-42.
- 45 Vezzani A, Granata T. *Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence.* Epilepsia 2005;46:1724-43.
- 46 Kwan P, Brodie MJ. *Early identification of refractory epilepsy.* N Engl J Med 2000;342:314-9.
- 47 Van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, et al. *Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study.* Int J Clin Lab Res 1994;24:162-6.
- 48 Van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM, et al. *High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox-Gastaut syndrome; an add-on study.* Eur J Pediatr 1994;153:762-9.
- 49 Illum N, Taudorf K, Heilmann C, et al. *Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome.* Neuropediatrics 1990;21:87-90.
- 50 Sterio M, Gebauer E, Vucičević G, et al. *3 case reports of patients with malignant epilepsy treated with high doses of intravenous immunoglobulin.* Med Pregl 1989;42:332-4.
- 51 Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ, et al. *Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins.* Brain Dev 1991;13:313-9.
- 52 Gross-Tsur V, Shalev RS, Kazir E, et al. *Intravenous high-dose gammaglobulins for intractable childhood epilepsy.* Acta Neurol Scand 1993;88:204-9.
- 53 Bingel U, Pinter JD, Sotero de Menezes M, et al. *Intravenous immunoglobulin as adjunctive therapy for juvenile spasms.* J Child Neurol 2003;18:379-82.
- 54 Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, et al. *Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile.* Epilepsia 2007;48:1739-49.

- 55 Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, et al. *Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature*. *Epilepsy Behav* 2010;17:90-4.
- 56 Irani SR, Bera K, Waters P, et al. *N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes*. *Brain* 2010;133:1655-67.
- 57 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. *Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies*. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.
- 58 Lebas A, Husson B, Didelot A, et al. *Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children*. *J Child Neurol* 2010;25:742-5.
- 59 Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents*. *Ann Neurol* 2009;66:11-8.
- 60 Florance-Ryan N, Dalmau J. *Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents*. *Current Opinion in Pediatrics* 2010;22:739-44.
- 61 Poloni C, Korff CM, Ricotti V, et al. *Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis*. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010;52:e78-e82.
- 62 Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, et al. *Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis*. *Neurology* 2010;74:1550-1.
- 63 Luca N, Daengsuwan T, Dalmau J, et al. *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children*. *Arthritis Rheum* 2011;63:2516-22.
- 64 Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. *Acute disseminated encephalomyelitis: an update*. *Arch Neurol* 2005;62:1673-80.
- 65 Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. *Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children*. *Neurology* 2001;56:1308-12.
- 66 Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, et al. *Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse*. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:90-5.
- 67 Leake JA, Alboni S, Kao AS, et al. *Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:756-64.
- 68 Visudtibhan A, Tuntiyathorn L, Vaewpanich J, et al. *Acute disseminated encephalomyelitis: a 10-year cohort study in Thai children*. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:513-8.
- 69 McDanel LM, Fields JD, Bourdette DN, et al. *Immunomodulatory therapies in neurologic critical care*. *Neurocritical Care* 2010;12:132-43.
- 70 Pohl D, Tenenbaum S. *Treatment of acute disseminated encephalomyelitis*. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14:264-75.
- 71 Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, et al. *Weinstock-Guttman. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis*. *Neurology* 2007;68 (Suppl. 2):S37-S45.
- 72 Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. *Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases*. *Mult Scler* 1997;3:43-6.
- 73 Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. *Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms*. *Neurology* 2002;59:1922-8.
- 74 Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. *Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study*. *Neurology* 2002;59:1006-10.
- 75 Tenenbaum SN. *Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents*. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:633-40.
- 76 Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. *Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses*. *Neurology* 1998;50:398-402.
- 77 Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. *Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group*. *Lancet* 1997;349:589-93.
- 78 Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. *No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment*. *Eur J Neurol* 2002;9:565-72.
- 79 Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis—new aspects and practical application*. *J Neurol* 2004;251:1329-39.
- 80 Sorensen PS, Wanschler B, Jensen CV, et al. *Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis*. *Neurology* 1998;50:1273-81.
- 81 Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al. *Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arch Neurol* 2004;61:1515-20.
- 82 Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al.; Immunomodulatory Treatment of Early onset MS Group. *Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study*. *Mult Scler* 2005;11:420-4.
- 83 Waubant E, Hietpas J, Stewart T, et al. *Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated*. *Neuropediatrics* 2001;32:211-3.
- 84 Pohl D, Rostasy K, Gartner J, et al. *Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a*. *Neurology* 2005;64:888-90.
- 85 Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, et al. *Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis*. *J Pediatr* 2001;139:443-6.
- 86 Tselis A, Perumal J, Caon C, et al. *Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin*. *European Journal of Neurology* 2008;15:1163-7.
- 87 Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. *Level of Evidence and Grades of Recommendation*. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. Accessed July 10th, 2006.

Le reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici

A cura della Commissione Farmaci Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹, Silvia Caimmi², Carlo Caffarelli³,
Diego G. Peroni⁴, Giuseppe Crisafulli⁵, Roberto Bernardini⁶ (coordinatore)



Parole chiave: ipersensibilità ai farmaci, antibiotici beta-lattamici, test di provocazione, desensibilizzazione

Abstract

Le penicilline e le cefalosporine sono gli antibiotici più utilizzati per il trattamento di infezioni comuni e sono le due principali classi di farmaci beta-lattamici. Sulla base del tempo di comparsa della reazione dopo la somministrazione del farmaco e per scopi diagnostici, le reazioni di ipersensibilità ai beta-lattamici sono state classificate come immediate o non immediate. Se un paziente riferisce una sospetta reazione avversa, è necessario confermare o meno la natura immuno-mediata di tale reazione. L'iter diagnostico si basa principalmente sull'analisi dettagliata della storia clinica, sui test cutanei e se necessario sui test di provocazione oltre che sui test *in vitro*. In caso di dimostrata reazione da ipersensibilità allergica a un beta-lattamico, tale farmaco deve essere evitato. Tuttavia, in alcuni casi, non esiste nessun trattamento alternativo, per cui è necessario sottoporre il paziente a procedure di desensibilizzazione.

Introduzione

Gli antibiotici β -lattamici (BL) (Tab. I) rappresentano i farmaci più comunemente causa di allergia IgE e non IgE-mediata nel bambino. Sono classificati in quattro gruppi principali, a cui devono essere aggiunti gli inibitori delle beta-lattamasi (acido clavulanico, sulbactam) associati a BL in alcune preparazioni commerciali¹:

1) **Penicilline:** rappresentano i BL di più antica data, scoperti da Alexander Fleming, che nel 1928 estrasse

la prima penicillina dal micete *Penicillium Notatum*. La molecola delle penicilline è costituita da un "core" centrale, formato dall'acido δ aminopennicillanico e da una catena laterale in posizione δ . L'acido δ aminopennicillanico, la cui integrità è essenziale per la azione antibatterica, è a sua volta formato da un anello pentaatomico tiazolidinico (T) e da un anello tetraatomico β -lattamico (Beta Lactam Ring: BLR). La composizione della catena laterale determina importanti caratteristiche farmacologiche delle penicilline (emivi-

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Parma; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁵ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁶ UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

ta, biodisponibilità, spettro antibatterico) e al tempo stesso consente una classificazione chimica delle varie molecole di questo gruppo ².

2) **Cefalosporine:** anche le prime cefalosporine sono state estratte da muffe, del genere *Cephalosporium*. Il nucleo centrale è in questo caso formato dall'acido 7-aminocefalosporanico (costituito da un BLR unito a un anello esaatomico diidrotiazinico: DHT), a cui si legano due catene laterali (R1 e R2) in posizione 3 e 7. La classificazione delle cefalosporine si basa sulla generazione di scoperta (I-IV generazione).

3) **Carbapenemi:** sono costituiti da un BLR, da un anello penta-atomico (che differisce dal tiazolidinico per l'assenza dell'atomo di zolfo e per la sostituzione dell'azoto con un atomo di carbonio) e da due catene laterali. La diversa composizione dell'anello pentaatomico aumenta la stabilità della molecola e determina la resistenza alle beta-lattamasi batteriche. L'imipenem, farmaco più attivo di questo gruppo, è commercializzato assieme alla cilastatina (Tienam), enzima che ne ritarda la degradazione a livello renale.

4) **Monobattami:** sono costituiti da una semplice struttura beta-lattamica monociclica; l'unico farmaco di questo gruppo attualmente in commercio è l'aztreonam.

Epidemiologia

Gli antibiotici rappresentano la causa del 40% delle reazioni allergiche IgE e non IgE-mediate a farmaci; i più allergizzanti risultano i BL, molto meno lo sono i macrolidi, i sulfamidici e le tetracicline. L'amoxicillina, per il suo largo uso, costituisce l'antibiotico più spesso implicato ³. L'esatta prevalenza delle reazioni allergiche a BL non è conosciuta: quella che emerge dai dati anamnestici dei pazienti risulta alta (10-20% dei casi), mentre minore è la prevalenza dopo un corretto iter diagnostico (0,7-1% dei casi); la prevalenza dell'anafilassi varia dal 0,015% al 0,004% ^{4,7}. Le ragioni di tali discrepanze sono attribuibili a diverse cause:

- Mancanza della dimostrazione di allergia IgE e non IgE-mediata: molti bambini che presentano

L'amoxicillina, per il suo largo uso, costituisce l'antibiotico più spesso implicato nelle reazioni allergiche a farmaci.

reazioni in seguito alla assunzione di farmaci vengono spesso identificati come allergici senza eseguire un adeguato "workup" allergologico. Questo comportamento non solo determina la sovrastima delle reazioni allergiche a BL, ma comporta l'uso frequente di farmaci alternativi non sempre altrettanto efficaci, quasi sempre più costosi, a volte più tossici e non di prima scelta per molte patologie.

- Errore diagnostico: molte manifestazioni cutanee che insorgono in corso di infezioni virali o batteriche (esempio rash cutanei, orticarie, esantemi) causate dall'agente eziologico possono facilmente essere confuse con reazioni allergiche a farmaci. Tale errore è particolarmente frequente nei bambini, dove più spesso insorgono eruzioni cutanee in corso di infezioni.
- Perdita della sensibilizzazione allergica nel tempo: la risposta IgE ai BL è un fenomeno limitato nel tempo, in quanto dopo un iniziale "plateau" la produzione delle IgE specifiche decresce. Tale fenomeno si correla alla alta probabilità di negativizzazione dei test allergologici qualora questi vengano eseguiti dopo più di 6 mesi dalla reazione ⁸.
- Interazione tra antibiotico e alcune malattie virali: in soggetti con infezione da virus di Epstein Barr l'assunzione di aminopenicilline può determinare la comparsa di eruzioni cutanee che non si sarebbero manifestate se il paziente non avesse in atto l'episodio infettivo (Fig. 1), e appare verosimile che il meccanismo immunologico che attiva



Fig. 1. Reazione cutanea in paziente affetto da mononucleosi infettiva in erronea terapia con amoxicillina + acido clavulanico.

la reazione cutanea al farmaco sia favorito dalla stessa infezione virale. La stessa cosa si verifica nei pazienti con infezione da HIV, che sviluppano reazioni cutanee da cotrimossazolo con una frequenza da 10 a 50 volte maggiore di quella presente nella popolazione generale ⁹.

Fisiopatologia

Per via del loro peso molecolare (< 500 daltons) i BL agiscono come apteni, potendo indurre tutti i tipi di reazioni immunologiche della classificazione di Gell e Coombs ¹⁰ (Tab. II).

Tab. I. Principali antibiotici beta-lattamici (da Torres et al., 2010 ², mod.).

Gruppo	Principali molecole	Struttura chimica di base
PENNICILLINE		
Naturali	Penicillina G, penicillina V	
Aminopenicilline	Amoxicillina, ampicillina, bacampicillina	
Penicillasi resistenti	Meticillina, oxacillina, cloxacillina, nafcillina, dicloxacillina	
Carbossipenicilline	Carbenicillina, ticarcillina	
Acilaminopenicilline	Azlocillina, mezlocillina, piperacillina	
CEFALOSPORINE		
I generazione	Cefadroxile, cefalessina, cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefprozil, cefradine	
II generazione	Cefaclor, cefamandolo, cermetazolo, cefminox, cefonicid, ceforadine, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefuroxime, loracarbef	
III generazione	Cefnidir, cefetamet, cefixime, cefodizime, cefoperazone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime, cefpiramide, cefsulodin, ceftazidime, ceftibuten, ceftriaxone	
IV generazione	Cefepime, cefpirome	
CARBAPENEMI	Imipenem, meropenem	
MONOBATTAMI	Aztreonam	

Tab. II. Classificazione di Gell & Coombs (da Pichler, 2003¹⁰, mod.)..

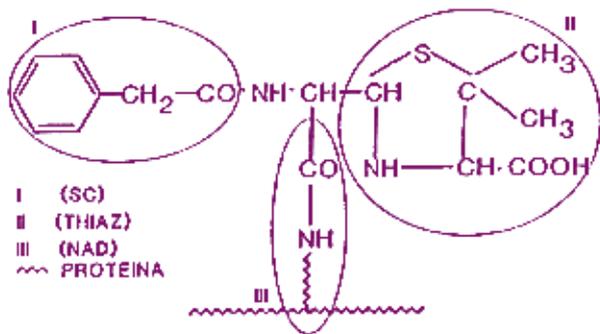
Classificazione di Gell e Coombs adattata	Tipo di risposta immunitaria	Caratteristiche fisiopatologiche	Segni clinici	Intervallo normale di comparsa dei sintomi
Tipo I	Ig E	Attivazione di mastociti e basofili	Shock anafilattico, angioedema orticaria, broncospasmo	Da qualche minuto a 1 ora dall'ultima assunzione (necessaria una sensibilizzazione)
Tipo II	IgG e FcR	Citotossicità dipendente della FcR	Citopenia	Da 5 a 15 giorni
Tipo III	IgG o IgM e complemento o FcR	Deposito di immunocomplessi	Malattia sierica, orticaria, vasculite lupus-indotta	7-8 gg per la m.sierica 7-21 gg per le vasculiti
Tipo IV a	Th1 (IFN- γ)	Attivazione di monociti	Eczema	*5-21 giorni
Tipo IV b	Th2 (IL-4 e IL-5)	Infiemmazione eosinofila	Esantema maculo-papuloso e bolloso	*2-6 settimane per le sindromi di ipersensibilità (DRESS)
Tipo IV c	Linfociti T citotossici (perforine, granzima B, FasL)	Lisi dei cheratinociti mediata dai linfociti T CD4- o CD8-	Esantema maculo-papuloso e bolloso e pustoloso	*Meno di 2 gg per l'EPF 7-21 gg per le sindromi di Stevens-Johnson e di Lyell
Tipo IV d	Linfociti T (IL-8/CXCL8)	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)	*Meno di 2 giorni

In base al tempo che intercorre tra assunzione e insorgenza dei sintomi, le reazioni di ipersensibilità a β lattamici possono essere distinte in immediate (comparsa dei sintomi entro 1 ora) e ritardate (comparsa dopo 1 ora). Tale distinzione, molto utile nella pratica quotidiana, non è da tutti accettata. Infatti, in alcuni casi l'insorgenza di orticaria può avvenire dopo diverse ore dalla somministrazione (in genere tra 1 e 6 ore, ma a volte anche più tardivamente). Al tempo stesso alcune reazioni ritardate, che nella maggior parte dei casi insorgono dopo 24 ore dalla somministrazione, possono iniziare entro poche ore dalla assunzione del farmaco (reazioni definite "accelerate"). Quindi nel periodo che va dalla prima alla 24^a ora ci può essere la comparsa sia di reazioni cutanee immediate che ritardate¹¹. Nel valutare la tempistica delle reazioni di ipersensibilità a farmaci devono essere attentamente considerati diversi elementi: la storia clinica con cui non sempre si riescono a valutare i tempi esatti della insorgenza delle reazioni, la via di somministrazione (alcuni farmaci come antibiotici e antinfiammatori non steroidei determinano reazioni anafilattiche entro pochi minuti dalla somministrazione parenterale e dopo diverse ore da quella orale), la presenza di cofattori (esempio alcuni alimenti o terapie concomitanti) capaci di influire sui tempi di reazione e in alcuni casi responsabili della reazione allergica.

Le reazioni immediate possono essere IgE mediate o determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti. Nel primo caso è richiesto un periodo di sensibilizzazione (e pertanto tali reazioni non si verificano alla prima dose a meno che non vi sia stata una precedente sensibilizzazione), nel secondo caso invece i sintomi possono insorgere anche alla assunzione della prima dose. Non sempre è comunque agevole identificare con certezza quando è avvenuta la assunzione della prima dose: la sensibilizzazione a penicilline, infatti, può avvenire molto precocemente, perfino in epoca neonatale (ad esempio tramite il latte materno) e a volte si verifica in forma occulta, ad esempio per ingestione di alimenti contenenti tracce di BL, come carni o surgelati¹².

Nella molecole di penicilline e cefalosporine sono stati evidenziati tre principali epitopi per le IgE¹³ (Fig. 2):

- *anello tiazinico nelle penicilline (THIAZ) o diidro-tiazinico delle cefalosporine (DHT);*
- *catene laterali (R1 e R2 nelle cefalosporine, R nelle penicilline). Cambiamenti anche minimi della struttura delle catene laterali, non determinanti per l'azione farmacologica, sono spesso sufficienti a modificare significativamente l'allergenicità della molecola;*
- *nuovi determinanti antigenici (NAD): si tratta di epitopi che si formano "ex novo", in seguito al legame del BL con proteine endogene. Nel caso*



* oltre un'ora dall'ultima somministrazione
 SC = Catena laterale.
 THIAZ = Anello tiazidico o tiazolidinico.
 NAD = Nuovi determinanti antigenici.

Fig. 2. Epitopi allergenici di penicilline e cefalosporine.

delle penicilline l'apertura del BLR e il successivo legame al *carrier* proteico comporta la formazione del gruppo penicilloile (PL), detto anche determinante antigenico maggiore, in quanto rappresenta il 95% dei metaboliti della penicillina. Una percentuale corrispondente a circa il 5% della molecola della penicillina forma invece legami diversi con le proteine dell'ospite, dando luogo ad altri tipi di NAD (penicillenato, penicilloato, penaldeide, penilloato e altri) denominati determinanti antigenici minori (MDM) (Fig. 2).

I determinanti maggiori e minori sono frequentemente causa di reazioni allergiche IgE mediate alle penicil-

Le reazioni immediate possono essere IgE- mediate o determinate dall'azione diretta del farmaco sui mastociti. Nel primo caso è richiesto un periodo di sensibilizzazione, nel secondo caso i sintomi possono insorgere anche alla assunzione della prima dose.

line, con reazioni clinicamente più severe quando le IgE sono dirette contro i determinanti minori. La formazione di NAD avviene anche durante il metabolismo delle cefalosporine.

Nelle reazioni non immediate sono principalmente in causa meccanismi di ipersensibilità cellulo mediata, (tipo IV), ma sono possibili anche reazioni di tipo II e III della classificazione di Gell e Coombs.

Manifestazioni cliniche

La cute rappresenta l'organo più spesso coinvolto nelle reazioni di ipersensibilità a BL e a volte tale coinvolgimento si accompagna a sintomi sistemici. In una minore percentuale di casi le reazioni possono non coinvolgere la cute, ma colpire altri organi come fegato, polmone, rene, sistema emopoietico. La diversità dei quadri clinici dipende dal meccanismo della ipersensibilità, dalla dose del farmaco, dalla durata del trattamento.

Nell'ipersensibilità allergica IgE mediata le manifestazioni cliniche sono principalmente rappresentate dall'orticaria-angioedema, più raramente da anafilassi. Nelle forme non IgE mediate i sintomi insorgono in genere dopo diverse ore dalla somministrazione del farmaco e questo rende spesso difficile la diagnosi differenziale con esantemi virali o altre manifestazioni dermatologiche, che insorgono durante l'infezione per la quale l'antibiotico è stato prescritto. La manifestazione clinica più frequente è rappresentata dall'esantema maculo-papulare, *rash* cutaneo di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL¹⁴. Talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese, policicliche. Reazioni meno comuni, ma più severe, comprendono esantemi bollosi (Sindrome di Stevens Johnson, Sindrome di Lyell). Altri possibili quadri cutanei sono gli esantemi fissi e la dermatite da contatto.

La più comune reazione ematologica indotta da BL è l'anemia emolitica, inizialmente riportata per l'assunzione di penicillina, ma in seguito evidenziata anche con l'uso di cefalosporine, piperacillina e di inibitori delle beta-lattamasi. Meno frequentemente può insorgere neutropenia o piastrinopenia, che si associano in genere a lunghi trattamenti (> 14 giorni) con BL ad alte dosi.

Nelle forme non IgE mediate la manifestazione clinica più frequente è l'esantema maculo-papulare, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL.

Il coinvolgimento epatico, riportato con l'uso di vari farmaci come amoxicillina associata o meno ad acido clavulanico o di flucoxacillina, può indurre colestasi, epatite granulomatosa, danno epatocellulare e insufficienza epatica.

Nefrite acuta interstiziale, pancreatite, polmonite, miocardite sono altre possibili sedi di reazioni ritardate a BL in forma isolata o associata alla cosiddetta "Drug Reaction Eosinophilic Systemic Syndrome" (DRESS). Si tratta di una grave patologia sistemica, che può essere indotta da vari farmaci (e.g. anticonvulsivanti, antibiotici, immunosoppressori, antipertensivi, allopurinolo) e che insorge tra 2 e 6 settimane dall'assunzione (media 21 giorni). Si manifesta con febbre, rash cutaneo generalizzato, linfadenopatia, coinvolgimento multi-organo, eosinofilia, linfocitosi con linfociti atipici¹⁵.

Nelle forme non IgE mediate la manifestazione clinica più frequente è l'esantema maculo-papulare, caratteristicamente non pruriginoso, particolarmente frequente con le aminopenicilline, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL.

Procedure diagnostiche

In Figura 3 sono rappresentati due diversi iter diagnostici per reazioni immediate a BL; il primo ha il vantaggio di essere eseguibile in una sola giornata, il secondo di dimostrare la diversa reattività verso il core centrale della molecola o le catene laterali. Occorre ricordare che, a causa della frequente perdita della sensibilizzazione nel tempo, nel caso di reazioni

immediate insorte da più di 6 mesi, è consigliabile ripetere l'intera procedura diagnostica a distanza di 1 settimana. Nel caso di reazioni ritardate sembra che la sensibilizzazione permanga nel tempo, anche se esiste la possibilità di una sua progressiva diminuzione. Nelle reazioni cutanee gravi (necrosi, dermatiti bollose) o anemie emolitiche o nefriti i test diagnostici non sono indicati².

Nel caso delle formulazioni orali andrebbe sempre considerata l'eventualità di reazioni a eccipienti, uno dei più importanti dei quali è rappresentato dal sodio benzoato. In uno studio recente condotto su 89 bambini affetti da storia di reazioni avverse ad amoxicillina/clavulanato, il test di provocazione orale con tale eccipiente era positivo nel 13% dei casi, quello con i farmaci attivi nell'11%, mentre il 3% dei bambini presentava doppia positività (farmaco attivo + eccipiente)¹⁶.

Anamnesi – L'anamnesi rappresenta il cardine fondamentale per la diagnosi e deve essere mirata ad accertare: precedenti allergici personali o familiari, tipo di farmaco assunto e modalità di assunzione, posologia, durata del trattamento, precedenti assunzioni del farmaco o di farmaci correlati (con eventuali reazioni avverse) e i farmaci tollerati. Vanno verificate inoltre le caratteristiche cliniche delle manifestazioni, la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e comparsa dei sintomi, la loro durata e il tempo di remissione. La Società Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha riunito un gruppo di lavoro multidisciplinare (*European Network for Drug Allergy: ENDA*) per standardizzare la diagnosi di allergia a farmaci, allestendo un questionario ed elaborando raccomandazioni diagnostiche¹⁷⁻²⁰.

Test cutanei – L'importanza diagnostica dei test cutanei per le reazioni ritardate (patch test, intradermoreazioni a lettura ritardata) è scarsa, in quanto gravata da scarsa sensibilità (4-9%)²¹.

Nel caso di reazioni immediate i tests cutanei (prick test, intradermoreazioni a lettura immediata) rappresentano invece l'approccio diagnostico validato. Vanno realizzati dopo almeno 4-6 settimane dalla manifestazione allergica e in assenza di assunzione di farmaci che possano interferire con i risultati (esempio: antistaminici).

I test cutanei per i beta-lattamici consistono nel testare inizialmente con il prick test i determinanti maggiori e minori della penicillina: nelle preparazioni commerciali, per riprodurre *in vitro* il determinante antigenico maggiore il gruppo penicilloile (PL) viene coniugato con un carrier proteico (la polilisina) formando la penicilloil-

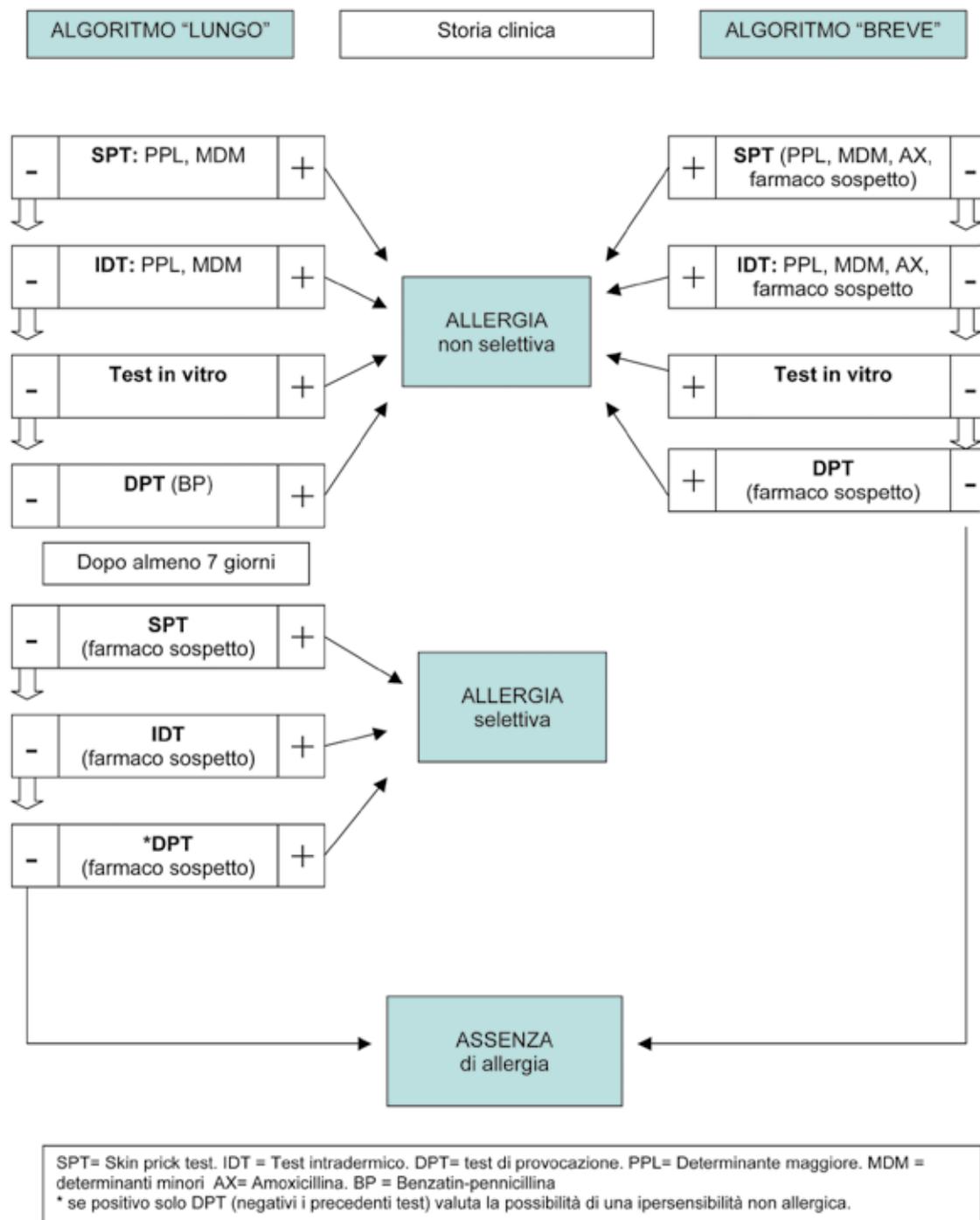


Fig. 3. Algoritmi diagnostici per allergia a BL (da Blanca et al., 2009 ²², mod.).

polilisina (PPL) ²². In caso di negatività del prick test per tali allergeni si procede, in base alla anamnesi, testando altre penicilline (penicillina G, amoxicillina, ampicillina) ed eventualmente anche una cefalosporina. In caso di negatività del prick test si procede con le intradermoreazioni, utilizzando gli stessi farmaci a diluizioni scalari della dose soglia (1:100, 1:10 e non diluiti).

È stato segnalato che in caso di sospetta allergia a penicilline, testare la benzatin penicillina (BP) può aumentare la sensibilità del *work up* diagnostico ²³. Infine, qualora il soggetto abbia presentato una reazione immediata alla combinazione amoxicillina-acido clavulanico e sia negativo ai test cutanei per penicilline/ amoxicillina, è necessario testare il preparato conte-

Tab. III. Concentrazioni soglia per antibiotici per test cutanei (Prick e ID)* (da Romano et al., 2004²⁰, mod.).

Aptene	Dose	Unità
Ampicillina	20-25	mg/ml
Amoxicillina	20-25	mg/ml
Amoxicillina + acido clavulanico	20-25	mg/dl
Benzatin-penicillina (BPN)	10.000	UI/ml
Cefalosporine	2	mg/ml
PPL**	5×10^{-5}	mMol/l
MDM***	2×10^{-2}	mMol/l

*Nei soggetti con storia di anafilassi i test cutanei vanno iniziati con soluzioni più diluite.

**PPL = *polylysine producing beazylpenicillin-polylysina* – determinante maggiore.

*** MDM = *minor determinant mixture*– insieme di determinanti minori.

nente l'associazione dei due farmaci (per la mancanza di formulazioni commerciali contenenti esclusivamente l'acido clavulanico)²⁴. Le concentrazioni soglia per i test cutanei sono riportate in Tabella III. Per i test cutanei a lettura immediata per penicilline (PPL, MDM, BP, amoxicillina) è riportata una sensibilità che non supera il 70%. Per quanto riguarda invece le cefalosporine, 3 studi effettuati su casistiche di bambini, bambini e adulti e adulti, hanno evidenziato rispettivamente valori del 32%, 30% e 69%²⁵.

Durante l'esecuzione dei test cutanei per BL sono possibili reazioni sistemiche (1,3% del totale dei pazienti testati, 8% dei soggetti con storia clinica di anafilassi). Per i soggetti considerati a particolare rischio occorre ridurre le concentrazioni da 100 a 1000 volte, testare ciascun farmaco separatamente e essere attrezzati per fronteggiare eventuali reazioni anafilattiche²⁶. A causa di tali rischi, è raccomandata la esecuzione dei test cutanei per BL in modo standardizzato, da parte di personale esperto e in grado di variare i dosaggi in base alla anamnesi allergologica. È fortemente sconsigliabile l'esecuzione del cosiddetto "pomfo di prova" (pratica ancora molto diffusa) che consiste nella somministrazione sottocutanea di una quantità non standardizzata di un BL poco prima della dose terapeutica; tale metodica non solo risulta priva di valore diagnostico, ma espone il paziente allergico al rischio di reazioni gravi.

Test in vitro – Il metodo in vitro commercialmente più diffuso per le reazioni immediate ai BL è il *CAP system* (Phadia AB – Thermofisher): la specificità è buona (90%), ma la sensibilità bassa (50%)²⁷. Un'altra procedura diagnostica *in vitro* spesso usata è il test di attivazione dei basofili (Basophil Activation Test: BAT) in cui si valuta l'espressione di CD63 e/o di CD203c nei basofili incubati *in vitro* con il farmaco sospetto. La sensibilità

del BAT varia dal 33 al 67% e la specificità dal 79 al 100%²⁵. I test *in vitro*, anche se presentano una minore sensibilità rispetto ai test cutanei, possono avere valore complementare, in quanto sono descritti casi di soggetti negativi ai test cutanei, ma positivi a quelli *in vitro*²⁸.

Nella diagnostica delle reazioni ritardate, esiste una serie di test *in vitro*, molti dei quali sono per ora utilizzabili solo a fini di ricerca: questi comprendono il test di trasformazione linfocitaria, (Lymphocyte Transformation Test, LTT) che valuta la attivazione dei linfociti T dopo contatto *in vitro* con allergene attraverso la incorporazione di H3-timidina, (buona sensibilità in particolare nell'esantema maculo-papulare o DRESS), la valutazione della espressione del CD 69 sulla superficie dei T linfociti tramite citometria a flusso (stessi vantaggi del LTT), lo studio della sintesi e della produzione di citochine nei linfociti attivati (IL 2, IL 5, IL 13, IFN γ : test molto sensibile ma poco specifico), la valu-

Durante l'esecuzione dei test cutanei per BL sono possibili reazioni sistemiche. Per i soggetti a particolare rischio occorre ridurre le concentrazioni da 100 a 1000 volte, testare ciascun farmaco separatamente e essere attrezzati per fronteggiare eventuali reazioni anafilattiche.

tazione della citotossicità *in vitro* (dosaggio perforina, granzima B, granulinsina, CD 107a: buona sensibilità nelle gravi reazioni ritardate) ²⁹.

Test di provocazione – Il test di provocazione con BL (*Challenge o Drug Provocation Test: DPT*) rappresenta il *gold standard* diagnostico, sia per le reazioni immediate sia per le ritardate. Deve essere eseguito a distanza dall'episodio acuto (almeno di un mese), con il farmaco sospetto, utilizzando la stessa via di somministrazione e in centri specializzati associati a un reparto di rianimazione ³⁰. È indicato nei pazienti con anamnesi suggestiva di allergia a BL e negatività dei test *in vivo* e *in vitro*.

Nelle *reazioni immediate* tali condizioni si verificano in circa il 30% dei soggetti con allergia a BL, per cui il DPT rappresenta spesso un insostituibile completamento diagnostico. Il farmaco va somministrato a dosi crescenti a intervalli di 30 minuti; la tolleranza viene confermata in caso di assenza di reazioni cliniche al raggiungimento di una dose cumulativa del farmaco corrispondente alla dose terapeutica ³¹.

Nel caso di *reazioni ritardate* il DPT, anche se rappresenta l'unico test validato e spesso anche il solo test attuabile nella pratica clinica, presenta l'importante limite della metodologia non standardizzata e quindi della mancanza di protocolli univoci. Questo fa sì che nella pratica clinica si seguano comportamenti differenti: mentre in alcuni Centri viene seguito lo stesso schema del DPT per le reazioni immediate (e si conclude quindi il test in una sola giornata), in altri si pro-

cede con aumenti più gradualmente e si raggiunge la dose terapeutica frazionando il test in giornate diverse. Una volta tollerata la dose terapeutica, rimane aperta la questione dell'opportunità di proseguire o meno il trattamento antibiotico a domicilio, somministrando il farmaco secondo un normale regime terapeutico, al fine di raggiungere nei vari giorni un dosaggio cumulativo ritenuto, in molti casi, essenziale perché si possa indurre una reazione allergica ritardata ².

Cross-reattività – Provvedimenti nei riguardi di eventuali reazioni di cross reattività tra BL, in particolare tra penicilline e cefalosporine, andrebbero presi solo dopo aver accertato la reale presenza di allergia al BL sospetto.

In riferimento alle reazioni immediate, il rischio di cross reattività clinica tra penicilline e cefalosporine rappresenta un problema tuttora controverso e in molti casi sopravvalutato. Studi non recenti ³²⁻³⁴ riportavano una frequenza di cross reazioni del 10% dei casi: questi studi erano però gravati da evidenti "bias", come la definizione di allergia (basata sulla storia clinica), le preparazioni di cefalosporine di riferimento (ancora "grezze" e con la possibilità di essere contaminate da penicilline) e la mancanza della conoscenza della precisa struttura molecolare dei composti. Ulteriore elemento di confusione era rappresentato dalla frequente cross reattività penicilline/cefalosporine nei test *in vitro* (dosaggio IgE specifiche, BAT), non accompagnata da analoghi cross reattività *in vivo* ³⁵. Una recente metanalisi evidenzia che, in presenza di

Tab. IV. Cross-reattività tra catene laterali di beta lattamici (da Pichichero, 2005 ³⁹, mod.).

Struttura chimica catena laterale -7						
Catena laterale simile				Catena laterale diversa		
Penicillina G Cefaloridina Cefalotina Cefoxitin	Amoxicillina Ampicillina Cefaclor Cefalessina Cefradina Cefproxil Cefatrizina Cefadroxil	Cefotaxime Ceftizoxime Ceftriaxone Cefpodoxime Cefpirome Cefepime Cefetamet Cefteram	Cefuroxime Cefoperazone Cefdinir Cefotetan Cefonocid Cefazolina Cefsulodin	Ceftazidime Cefixima Ceftibuten Cefotiam Cefamandolo Cefmetazolo Cefapirina Moxalactam		
Struttura chimica catena laterale -3						
Cefadroxil Cefalessina Cefradina	Cefmetazolo Cefoperazone Cefotetan Cefamandolo	Cefotaxime Cefalotina Cefapirina	Ceftibuten Ceftizoxime	Cefuroxime Cefoxitin	Cefixima Cefdinir	Cefpodoxime Cefproxil Ceftibuten Ceftriaxone Cefepime Cefpirome Cefazolina Cefaclor Ceftazidime

Tab. V. Esempio di protocollo di desensibilizzazione rapida a cefalosporine (da Iuin et al., 2005⁴², mod.).

Dose	Dose cumulativa 1 g e.v.		Dose cumulativa 2 g e.v.	
	mg	mg, arrotondati	mg, arrotondati	Tempo (min)
1	0,1	0,1	0,1	15
2	0,2	0,2	0,4	15
3	0,7	1	1	15
4	2,2	2	4	15
5	6,9	10	10	15
6	21,8	20	40	15
7	69	70	140	15
8	218,1	200	400	15
9	689,7	700	1400	15
cumulativa	1008,6	1003,3	1995,5	2 h e 15

allergia a penicilline o ad amoxicillina, l'aumentato rischio di cross reazioni con le cefalosporine riguarda solo alcune molecole come cefalotina, cefaloridina e cefalessina (tutte di prima generazione), ma non è dimostrato per altre come cefprozil, cefpodoxime, ceftazidime, cefuroxime³⁶. Studi eseguiti utilizzando anticorpi monoclonali hanno inoltre evidenziato che per le cefalosporine, i determinanti antigenici maggiori sono rappresentati dalle catene laterali, per cui per cefalosporine con catene laterali diverse da quelle delle penicilline o della amoxicillina non è dimostrato un maggior rischio di reazioni crociate³⁷. Per lo stesso motivo, il rischio di cross reattività tra cefalosporine con catene laterali diverse è molto basso. A conferma di quanto detto, la cefuroxima (cefalosporina di seconda generazione) si è rivelata spesso sicura in pazienti con provata ipersensibilità ad altri beta-lattamici, in quanto le cross-reazioni riguardano solo il 6,3 % dei casi³⁸. Uno schema di riferimento che riguarda la similitudine delle catene laterali è riportato in Tabella IV³⁹.

I carbapenemi presentano importanti similitudini chimiche con le penicilline e il loro principale metabolita (carbapenoile) possiede attività aptenica analoga al benzilpenicilloile. Nonostante tali similitudini molecolari, che possono giustificare una teorica alta cross reattività tra penicilline e carbapenemi, la prevalenza di cross reazioni risulta bassa (0,9%)⁴⁰. Per le differenze della struttura molecolare, la cross reattività tra monobattami/penicilline è rara, se si eccettua quella tra ceftazidime e aztreonam, che possiedono una identica catena laterale.

È tuttavia buona norma in soggetti con allergia dimostrata a un BL, una volta esclusa la reattività al nucleo centrale della molecola, eseguire i test cutanei

per BL con differenti catene laterali; non essendo la cuti-negatività sempre predittiva di tolleranza, è poi indispensabile completare la diagnostica con il DPT³⁷. Nel caso delle reazioni ritardate, anche se i T linfociti sono in grado di riconoscere anche il "core" centrale della molecola, nella maggior parte dei casi (70%) le cross-reazioni sono dovute al riconoscimento delle catene laterali; di conseguenza la maggior parte delle cross reazioni ritardate tra penicilline e cefalosporine (e quelle tra cefalosporine diverse) sono evitabili usando molecole con catene laterali diverse²². In uno studio si evidenzia che il 97,2% dei soggetti con reazioni di ipersensibilità ritardata a aminopenicilline tollerano cefalosporine con catene laterali prive di gruppi amino-benzoici⁴¹.

Desensibilizzazione

Tale procedura può essere indicata in pazienti allergici a un BL non sostituibile, per l'efficacia clinica o per la presenza di effetti collaterali dei farmaci alternativi (ad esempio in donne in gravidanza affette da sifilide, o in pazienti affetti da fibrosi cistica). A tale scopo si somministrano dosi crescenti di un BL in un periodo di tempo relativamente breve (da ore a giorni), fino ad arrivare alla dose terapeutica. I protocolli orali e parenterali pubblicati sono numerosi, ma è essenziale, prima di effettuare tale procedura, valutare con attenzione i rischi e i benefici per il paziente. Il mantenimento della tolleranza è comunque legato alla continua assunzione del farmaco e si perde con la sua sospensione; per tale motivo in caso di nuova necessità dello stesso farmaco dovrà essere eseguita una nuova procedura di desensibilizzazione (Tab. V)⁴².

Bibliografia

- 1 Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. *Chemistry of drug allergenicity*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:327-35.
- 2 Torres MJ, Blanca M. *The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems and clavams*. *Med Clin N Am* 2010;94:805-20.
- 3 Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, et al. *Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams*. *Curr Pharm Des* 2006;12:3327-33.
- 4 Macy E, Poon KY. *Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects*. *Am J Med* 2009;122:178-17.
- 5 Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, et al. *Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults*. *Clin Exp Allergy* 2012;42:123-30.
- 6 Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, et al. *Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock*. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88.
- 7 Rebelo-Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. *Drug allergy claims in children: from self reporting to confirmed diagnosis*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
- 8 Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, et al. *Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins*. *Allergy* 2009;64:242-8.
- 9 Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, et al. *Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity*. *Br J Dermatol* 2002;147:1166-70.
- 10 Pichler WJ. *Delayed drug hypersensitivity reactions*. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
- 11 Bircher AJ, Sherer-Hofmeier K. *Drug hypersensitivity reactions: inconsistency in the use of the classification of immediate and non-immediate reactions*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:263-4.
- 12 Raison-Peyron N, Messaad D, Bousquet J, et al. *Anaphylaxis to beef in penicillin-allergic patient*. *Allergy* 2001;56:796-7.
- 13 De Haan P, de Jonge AJ, Verbrugge T, et al. *Three epitope-specific monoclonal antibodies against the hapten penicillin*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;76:42-6.
- 14 Bousquet PJ, Kvedariene V, Co-Minh HB, et al. *Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to beta-lactams*. *Allergy* 2007;62:872-7.
- 15 Parri N, Bernardini R, Pucci N, et al. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by lamotrigine therapy*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:643-7.
- 16 Mori F, Barni S, Pucci N, et al. *Cutaneous adverse reactions to amoxicillin-clavulanic acid suspension in children: the role of sodium benzoate*. *Curr Drug Saf* 2012;7:87-91.
- 17 Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. *Drug hypersensitivity questionnaire*. *Allergy* 1999;54:999-1003.
- 18 Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. *Allergy* 2003;58:854-63.
- 19 Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. *Allergy* 2003;58:961-72.
- 20 Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. *Diagnostic of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics*. *Allergy* 2004;59:1153-60.
- 21 Lammintausta K, Kortekangas- Savolainen O. *The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity*. *Br J Dermatol* 2005;152:968-74.
- 22 Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. *Update to evaluation of hypersensitivity reactions to beta lactams*. *Allergy* 2009;64:183-93.
- 23 Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, et al. *Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins*. *Allergy* 2009;64:249-53.
- 24 Fernandez-Rivas M, Perez Carral C, Cuevas M, et al. *Selective allergic reactions to clavulanic acid*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:748-50.
- 25 Romano A, Torres MG, Castells M, et al. *Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S67-73.
- 26 Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, et al. *Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466-8.
- 27 Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. *Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy*. *Allergy* 2001;56:862-70.
- 28 Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-Garcia JA, et al. *IgE antibodies to penicillin in skin test negative patients*. *Allergy* 2002;57:965.
- 29 Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. *In vitro diagnosis of T cell mediated drug allergy*. *Clin Exp Allergy* 2011;41:461-70.
- 30 Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction*. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
- 31 Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, et al. *Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:185-90.
- 32 Dash CH. *Penicillin allergy and the cephalosporins*. *J Antimicrob Chemother* 1975;1:107-18.
- 33 Petz LD. *Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review*. *J Infect Dis* 1978;137:S74-9.
- 34 Petz LD. *Immunologic reactions of humans to cephalosporins*. *Postgrad Med J* 1971;47:S64-9.
- 35 Pichichero ME. *Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:S13-S18.
- 36 Pichichero ME, Casey JR. *Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
- 37 Lagacè-Wiens P, Rubinstein E. *Adverse reactions to beta lactam antimicrobials*. *Exp Opin Drug Saf* 2012;11:381-99.
- 38 Caimmi S, Galera C, Bousquet-Rouanet L, et al. *Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:53-60.
- 39 Pichichero ME. *A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin allergic patients*. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.
- 40 Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, et al. *Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins*. *New Engl J Med* 2006;354:2835-7.
- 41 Trcka J, Seitz CS, Brocker EB, et al. *Aminopenicillin induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin*. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:107-11.
- 42 Win PH, Brown H, Zankar A, et al. *Rapid intravenous cephalosporin desensitization*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:225-8.

Le strategie nutrizionali per la prevenzione delle allergie

Contenuti a cura di Pacini Editore Medicina



Le manifestazioni allergiche in età pediatrica

Negli ultimi 20 anni si è osservato un aumento allarmante del tasso di bambini allergici. Le allergie più diffuse nei primi anni di vita sono quelle alimentari ed in particolare, alle proteine del latte vaccino (APLV), che riguarda in Italia circa 100.000 bambini in età pre-scolare.

La maggioranza dei bambini acquisisce la tolleranza alle PLV nei primi 4-5 anni di vita, ma i soggetti che ne hanno sofferto sono più esposti al rischio di altre allergie (il rischio di asma ad esempio, è aumentato di 3 volte).

Le linee-guida attuali per la prevenzione

I principali Comitati di Esperti hanno ribadito l'importanza della prevenzione, in caso di predisposizione allergica, a partire dall'anamnesi familiare. Il rischio atopico infatti, è definito in base alla familiarità: è sufficiente anche un solo parente di 1° grado allergico perché un lattante sia a rischio atopico.

Come evidenziano anche le più recenti linee guida americane (NIAID/NHI, 2010) l'allattamento materno è sempre la scelta da privilegiare, a maggiore ragione nei lattanti a rischio allergico.

In caso di mancanza di latte materno, si consiglia l'utilizzo di formule idrolizzate la cui efficacia sia stata provata clinicamente. Per predire l'efficacia preventiva di una formula, infatti, non è sufficiente prendere

in esame il grado di idrolisi (parziale o estensiva) o il tipo di proteine utilizzate (sieroproteine o caseina), ma è necessario testare ogni formula su un'ampia fascia di popolazione.

Gli studi clinici più significativi

Il GINI Study, promosso dal governo tedesco, è particolarmente significativo perché ha coinvolto più di 2.000 soggetti a rischio atopico. I lattanti non allattati al seno ricevevano in modo randomizzato una delle seguenti formule: idrolisato parziale pHF-W (Nestlé Beba HA commercializzato in Italia sotto al marchio Nidina), idrolisato estensivo di sieroproteine eHF-W (Nutricia Nutrilon Pepti), idrolisato estensivo di caseina eHF-C (Mead Johnson Nutramigen), formula non idrolisata CMF (Nutricia Nutrilon Premium). Ad 1 anno di vita, sia la formula eHF-C che la formula pHF-W riducevano significativamente l'incidenza della dermatite atopica rispetto alla formula tradizionale, mentre l'alimentazione con la formula eHF-W non mostrava alcuna efficacia preventiva (Fig. 1). Questi dati sono stati confermati dai follow up a 3 e 6 anni, pubblicati rispettivamente nel 2007 e nel 2008.

Anche due metanalisi del 2010 hanno mostrato che la formula HA presa in esame, riduce il rischio di allergia e in particolare di dermatite atopica, del 45-50%, rispetto ad una formula standard (Fig. 2 e 3).

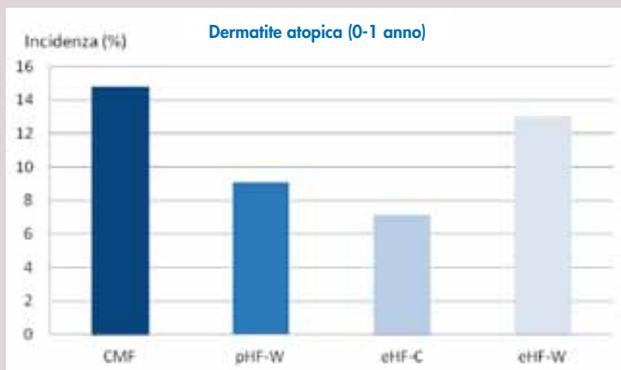


Fig. 1. Von Berg A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003.



Fig. 2. Rielaborato da Szajewska H, Horvath A. *Current Medical Research & Opinion*. 2010.

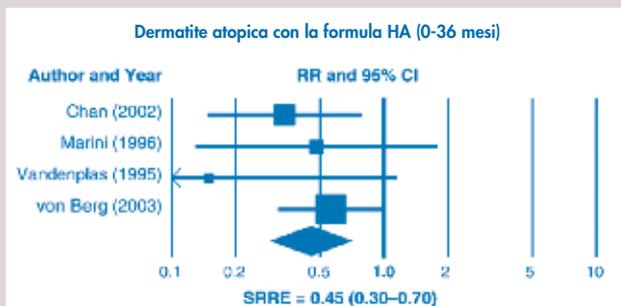


Fig. 3. Alexander DD, Cabana MD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010.

I criteri per scegliere l'intervento nutrizionale più adeguato

In mancanza del latte materno, un latte idrolisato con efficacia provata offre l'opportunità di ridurre il rischio di allergia nei lattanti a rischio.

Una volta valutata l'efficacia in base agli studi clinici, è importante considerare anche altri aspetti, come l'adeguatezza nutrizionale, l'accettabilità e l'accessibilità.

L'adeguatezza dell'apporto nutrizionale è fondamentale per ottenere tassi di crescita fisiologici: l'idrolisi parziale permette di assicurare una biodisponibilità proteica maggiore rispetto all'idrolisi estensiva.

Anche le caratteristiche organolettiche sono essenziali per la compliance. I lattici HA hanno una palatabilità migliore rispetto agli idrolisati spinti, inoltre, tra i lattici HA, alcuni hanno un gusto ulteriormente migliorato.

Infine, è bene prendere in esame il costo della prevenzione. Anche per questo elemento, risultano favorite le formule HA perchè hanno un prezzo più accessibile, in confronto agli idrolisati spinti.

Conclusioni

Allo stato attuale si possono considerare le seguenti raccomandazioni: 1. evitare il fumo di sigaretta; 2. promuovere l'allattamento materno; 3. utilizzare formule idrolisate efficaci.

Per quanto riguarda pro/prebiotici, LC-PUFA e vitamina D, esistono dati interessanti, ma sarà necessario effettuare ulteriori studi di approfondimento.

Bibliografia essenziale

- WHO. *Prevention of Allergy and Allergic Asthma*. Based on the WHO/WAO meeting on the prevention of allergy and allergic asthma. Geneva. 2002; January 8-9.
- Branum AM, Lukacs SL. *Food allergy among children in the United States*. *Pediatrics* 2009; 124(6):1549-55.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Boyce JA et al. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:S1-S58.
- Von Berg A et al. *The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 533-40.
- Von Berg A et al. *Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 718-25.
- Von Berg A et al. *Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI)*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442-7.
- Alexander DD, Cabana MD. *Partially Hydrolyzed 100% Whey Protein Infant Formula and Reduced Risk of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (4): 1-9.
- Szajewska H, Horvath A. *Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases*. *Current Medical Research & Opinion* 2010; 26 (2): 423-437.