

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Alessandro Fiocchi

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica

Manuela Moncada

Editore

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

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Roberto Bernardini

Vice Presidente

Giampaolo Ricci

Tesoriere

Giovanni Pajno

Consiglieri

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

Revisori dei conti

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

05-06

2013 • anno XXVII

www.riap.it



PACINI
EDITORE
MEDICINA

EDITORIALE

Le nuove frontiere dell'allergologia e dell'immunologia pediatrica

1

Alessandro Fiocchi

ALLERGIA ALIMENTARE

La desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA) nell'esperienza dei centri per le malattie allergiche in Italia

a cura di

Commissione Allergie Alimentari della SIAIP (2010-2012)
Loredana Chini, Iride Dello Iacono, Annalisa Ferlisi, Paolo Meglio,
Giovanna Monti, Maria Carmen Verga, Alberto Martelli

Commissione ITS della SIAIP (2010-2012)

Sergio Arrigoni, Salvatore Barberi, Annamaria Bianchi, Lucia Caminiti,
Giovanna De Castro, Guglielmo Scala, Salvatore Tripodi

3

PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY

La desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA): la proposta BACH per una reintroduzione progressiva e graduale

Paolo Meglio

17

IMMUNOLOGIA

Le immunoglobuline per uso endovenoso: efficacia, tollerabilità e consumo

Isabella Quinti, Giuseppe Barilaro

28

PEDIATRIA DI BASE

Approccio diagnostico ragionato alle malattie autoinfiammatorie in età pediatrica

Silvia Federici, Marco Gattorno

37

Per la corrispondenza scientifica:
Alessandro Fiocchi, Manuela Moncada
E-mail: riap.redazione@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.

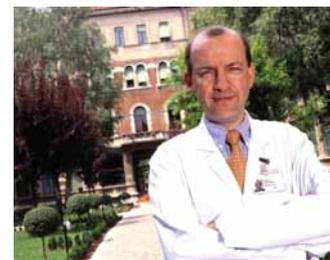
Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

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

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

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

Le nuove frontiere dell'allergologia e dell'immunologia pediatrica



Alessandro Fiocchi
Direttore Editoriale e Scientifico

La nostra disciplina, tutt'altro che statica, si arricchisce quotidianamente di nuove informazioni e di nuove possibilità. All'allergologo pediatra curioso, che si affaccia in discipline contigue, non sfugge l'interesse per le loro evoluzioni. Vediamo quali sono, dal mio punto di vista, le aree più in movimento nel campo allergologico.

Diagnosi. Dopo l'esplosione della bolla speculativa, forse inevitabile quando qualcosa di veramente nuovo si affaccia alla possibilità di uso pratico, la diagnostica molecolare si avvia a divenire una disciplina solida, molto interessante. Sembrava potesse/dovesse sostituire la diagnostica in vitro classica, e persino quella in vivo; naturalmente non è così. Sia nel campo della respiratoria, sia nel campo alimentare, però, l'uso delle molecole ci ha affinato le capacità interpretative. Abbiamo imparato a distinguere le sensibilizzazioni primarie dalle secondarie, a stabilire migliori prognosi ed a predire alcune cross-reattività.

Sindrome dell'enterocolite allergica. Come spesso capita, siamo stati noi italiani tra i primi a cogliere l'incremento di questa nuova condizione, e ad istituire il primo registro, ma come al solito – io sono il primo colpevole, non ho mai iscritto un bambino! – stiamo andando in ordine sparso, ciascuno per sé. Sta diventando un problema clinico non infrequente. Eppure a tutt'oggi se digitate FPIES in Pubmed vi compare la dicitura "did you mean flies?" seguita da una serie di articoli sulle miasie e sulla biologia delle mosche. Una condizione resa più interessante dalla assoluta mancanza di chiarezza interpretativa sulla patogenesi. C'è necessità di fare conoscere la malattia tra tutti i pediatri, soprattutto nella sua forma acuta. La Società sta facendo la sua parte, noi come RIAIP faremo la nostra.

Desensibilizzazione per alimenti. Adesso si chiama OIT (Oral ImmunoTherapy), e questo ci consola: nemmeno i tedeschi, che l'avevano definita SOTI (Specific Oral Tolerance Induction) sono riusciti a fare accettare il loro punto di vista agli americani. Anche questa una grande intuizione della allergologia e della pediatria allergologica italiana¹: tutti sappiamo chi ha preso posizioni pionieristiche e come li abbiamo avversati (ancora io in testa). Adesso che gli statunitensi stanno portando avanti coi loro mezzi ed i loro protocolli le conoscenze sulla materia, sta diventando sempre più chiaro che la desensibilizzazione è assai spesso l'acquisizione di una "iporesponsività duratura" e non una acquisizione di tolleranza². Anche qui il lavoro sui meccanismi è fervido, la parte più interessante della ricerca.

Terapia iposensibilizzante specifica. Tutti la pratichiamo, tutti la promuoviamo, ogni anno escono nuovi lavori, gli Americani la stanno considerando seriamente³. Non vi è più dubbio sulla sua efficacia e sulla sua tollerabilità. Eppure, nel nostro Paese la terapia iposensibilizzante specifica non sta vivendo una stagione fulgida. Senza entrare nel sottile dei numeri, non è accettabile che meno di un bambino su 50 tra gli allergici respiratori acceda ai benefici del trattamento eziologico. Penalizzano questa terapia la mancanza di uno standard universale di titolazione, la crisi economica, la difformità dei rimborsi regione per regione, la scarsa informazione sulla sua efficacia tra i medici stessi e – a volte – tra i pediatri. Possiamo fare qualcosa di più? Dobbiamo. Ancora una volta, la Società sta facendo la sua parte, noi come RIAIP daremo visibilità a tutti gli sforzi in questo senso e vi terremo informati delle novità del 2014.

Altri campi di frontiera, sui quali c'è necessità di lavorare, ce ne sono molti. Eccone alcuni:

- L'emergere della allergia a farmaci tra i bambini, un quesito al quale pochi centri pediatrici sono preparati a dare risposte ma su cui i pediatri italiani sono scientificamente all'avanguardia ⁴.
- L'allergia alimentare tra i bambini che hanno subito trapianto d'organo ⁵.
- L'emergere dell'allergia a veleno di imenotteri anche nei bambini.
- Il ruolo degli interventi prenatali e di quelli sulla mamma che allatta nella prevenzione dell'allergia.

Il tema dei temi, in una materia così complessa come l'allergia pediatrica, è però quello del ruolo e dell'implementazione delle nuove linee-guida internazionali sull'allergia dei bambini. Se vogliamo curare modernamente i nostri bambini, tutti siamo chiamati a capirle, conoscerle, sapere come sono fatte, interpretarle, tradurle in pratica ⁶. Ancora una volta la Società farà la sua parte, questa Rivista l'affiancherà. Momento culminante del confronto sarà il Congresso di Milano in aprile, dove avremo certamente spazio per tutte queste tematiche.

Bibliografia

- ¹ Longo G, Berti I, Burks AW, et al. *IgE-mediated food allergy in children*. Lancet 2013;382:1656-64
- ² Burks AW, CoFAR. *Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children*. N Engl J Med 2012;367:233-43.
- ³ Cox L. *Sublingual immunotherapy for aeroallergens: Status in the United States*. Allergy Asthma Proc 2014;35:34-42.
- ⁴ Caimmi S, Caimmi D, Bernardini R, et al. *Perioperative anaphylaxis: epidemiology*. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24(3 Suppl):S21-6.
- ⁵ Shroff P, Mehta RS, Chinen J, et al. *Presentation of atopic disease in a large cohort of pediatric liver transplant recipients*. Pediatr Transplant 2012;16:379-84.
- ⁶ Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1049-62.

La desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA) nell'esperienza dei centri per le malattie allergiche in Italia

a cura di

Commissione Allergie Alimentari della SIAIP (2010-2012)

Loredana Chini¹, Iride Dello Iacono², Annalisa Ferlisi³, Paolo Meglio⁴,
Giovanna Monti⁵, Maria Carmen Verga⁶, Alberto Martelli⁷ (*coordinatore*)

Commissione ITS della SIAIP (2010-2012)

Sergio Arrigoni⁸, Salvatore Barberi⁹, Annamaria Bianchi¹⁰,
Lucia Caminiti¹¹, Giovanna De Castro¹², Guglielmo Scala¹³,
Salvatore Tripodi¹⁴ (*coordinatore*)



Parole chiave: allergia alimentare, desensibilizzazione orale per alimenti, tolleranza alimentare, immunoterapia orale

Abstract

Per alcune allergie alimentari IgE mediate sono diventati sempre più frequenti i tentativi di indurre la tolleranza alimentare tramite la desensibilizzazione orale. Nel nostro territorio nazionale sono già numerosi i Centri allergologici che propongono e realizzano tale procedura. Utilizzando elenchi mirati, è stato inviato, via e-mail, un questionario inerente l'organizzazione del Centro, la selezione dei bambini, le modalità di esecuzione della desensibilizzazione orale per alimenti, la gestione delle reazioni avverse nel corso della desensibilizzazione e il livello di soddisfazione delle famiglie dei bambini sottoposti a questa procedura. Da questa indagine emerge che i risultati appaiono molto dissimili fra i vari Centri. Sebbene questa procedura possa essere talora risolutiva e considerata un'alternativa alla dieta di eliminazione, nuovi trial dovranno chiarire alcuni aspetti controversi come le caratteristiche del bambino che dovrà sottoporsi alla desensibilizzazione, la preparazione e le modalità di somministrazione degli alimenti. Sarà inoltre opportuno valutare, in maniera rigorosa, la sicurezza, l'efficacia e i costi generati dalla procedura.

¹ UOSD di Pediatria e Gastroenterologia Pediatrica Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; ² UOS Pediatria Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ³ Pediatra Ospedale dei Bambini "Di Cristina" Palermo; ⁴ Pediatra di famiglia ASL RMC, Roma; ⁵ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Servizio di Allergologia Ospedale Infantile Regina Margherita Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁶ Pediatra di famiglia ASL SALERNO, Vietri sul Mare; ⁷ UOC Pediatria Ospedali Bollate e Santa Corona di Garbagnate Milanese; Azienda Ospedaliera Salvini; ⁸ UOC Pediatria, Ospedale "Macedonio Melloni", Milano (MI); ⁹ Clinica Pediatrica-Ospedale San Paolo, Università di Milano (MI); ¹⁰ UOC Pediatria, Ospedale "Mazzoni" Ascoli Piceno (AP); ¹¹ Azienda Ospedaliera Universitaria G. Martino UOC di Pediatria Allergologia Pediatrica Università di Messina (ME); ¹² Immuno-Allergologia Pediatrica-Policlinico Umberto I-Università "Sapienza", Roma (RM); ¹³ Unità di Allergologia, Ospedale "Loreto Crispi", Napoli (NA); ¹⁴ UOC Pediatria e Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", Roma (RM)

albmartelli@tiscali.it, salvatore.tripodi@gmail.com

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

Introduzione

L'allergia alimentare (AA) è un problema di comune riscontro, specialmente nella popolazione pediatrica¹ e le Linee Guida (LG) ufficiali stabiliscono, a tutt'oggi, che la principale terapia di questa condizione consista nell'eliminazione dalla dieta degli alimenti responsabili dei sintomi. Tale indicazione si applica alle forme IgE-mediate, ma anche a quelle non IgE-mediate e alle forme miste²⁻⁵. Tuttavia, nelle forme IgE-mediate sono diventati sempre più frequenti i tentativi di indurre la tolleranza alimentare tramite la desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA) che consiste nella somministrazione graduale e progressiva di un alimento partendo da piccole dosi e cercando di arrivare a una quantità di cibo predeterminata oppure alla dose massima tollerata dal paziente. Questo metodo, che ha lo scopo di indurre desensibilizzazione e poi, nel tempo, favorire la tolleranza verso l'alimento, è paragonabile a una vera e propria immunoterapia orale effettuata, secondo i dati della letteratura, principalmente con due modalità: la via orale (DOPA) e la via sublinguale, sul modello di quella applicata nelle allergie per inalanti⁶.

I numerosi case report e i trial randomizzati controllati (RCTs) riguardanti la DOPA⁶⁻²⁸ sono tra loro difficilmente confrontabili a causa delle diversità che interessano la popolazione arruolata (età, gravità dell'AA), l'alimento in causa, la modalità di somministrazione (crudo, cotto, pastorizzato, liofilizzato), il tipo di protocollo utilizzato (rush, lento, fase rush seguita da una fase lenta), le dosi di alimento somministrate e, infine, il setting in cui vengono effettuati gli incrementi (casa, regime di ricovero, day-hospital, ambulatoriale).

Brozek et al.²⁹, analizzando 1.034 articoli (identificati fino a maggio 2011), hanno rilevato che solo 5 RCTs^{10 12 16 23 25} e 5 studi osservazionali^{6 20 30-32} soddisfacevano i criteri di inclusione stabiliti a priori. I RCTs includevano 218 pazienti e dimostravano che la DOPA, confrontata con la dieta di eliminazione, aumentava la probabilità di raggiungere la tolleranza verso il latte vaccino (LV) [RR: 10,0 (95% CI: 4, 1-24, 2)]. Gli eventi avversi della DOPA includevano frequenti sintomi locali (16% delle dosi somministrate), laringospasmo lieve [RR: 12, 9 (1, 7-98, 6)], asma lieve [RR: 3, 8 (2, 9-5)]. I risultati degli studi osservazionali erano sovrapponibili a quelli degli RCTs. La metanalisi conclude che i benefici della DOPA in pazienti affetti da allergia IgE-mediata alle proteine del LV possono essere controbilanciati dai frequenti, e spesso seri, eventi avversi. Infatti, una percentuale va-

riabile dal 10 al 36% dei soggetti sottoposti a DOPA non è stato in grado di portare a termine il protocollo a causa degli effetti collaterali^{6-28 30-35}.

Anche se tutti gli studi confermano che la DOPA può indurre un grado variabile di desensibilizzazione, rimane non chiarito quanto questo approccio terapeutico induca una tolleranza completa e a lungo termine³⁶. Infatti, i pochi trial che, una volta concluso il protocollo, abbiano interrotto la somministrazione dell'alimento allergizzante per 2-4 settimane e, successivamente, abbiano risottoposto i pazienti a test di provocazione orale (TPO) mostrano che la tolleranza raggiunta a seguito della DOPA può essere a lungo termine e alimento indipendente, ma anche dipendente dalla continua somministrazione dell'alimento, pena la decadenza del risultato terapeutico raggiunto^{6 9 11}.

Poiché la pratica della DOPA è piuttosto diffusa nel nostro Paese e sempre più centri la propongono, abbiamo condotto un'indagine a questionario, preceduta da un censimento dei Centri Allergologici (CA) italiani in cui essa viene adottata. Scopo del lavoro era quello di ottenere, dopo la raccolta dei questionari, una fotografia di quanto avviene nel nostro territorio per poter fornire suggerimenti mirati, nei limiti del possibile, alla standardizzazione di questa procedura terapeutica.

Materiali e metodi

Nella nostra indagine, condotta tra aprile e novembre 2012, sono stati inclusi i CA registrati sul sito web della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica (SIAIP) al 31.12.2011 che avevano indicato la DOPA tra le prestazioni offerte. Inoltre, è stata inviata una lettera ai 2 principali forum italiani di allergologia pediatrica (SIAIP: mailing@siaip.it e APAL: apal@yahoogroups.com) per sollecitare la segnalazione di eventuali altri CA non registrati sul sito web della SIAIP. Sono stati così identificati 55 CA totali e a essi è stato inviato via e-mail un questionario finalizzato a: 1) definire la tipologia e l'organizzazione del CA; 2) quantificare il numero e definire la tipologia dei pazienti sottoposti a DOPA; 3) descrivere i protocolli seguiti e il successivo follow-up; 4) conoscere i comportamenti relativi alla gestione degli effetti avversi in corso di DOPA; 5) conoscere il livello di soddisfazione delle famiglie dei pazienti sottoposti a DOPA.

Il questionario, costituito da 30 domande a risposta multipla, era suddiviso nelle seguenti sezioni:

- Casistica delle prestazioni e disponibilità del rianimatore nei CA (domande 1-2)
- Criteri di selezione dei pazienti (domande 3-7)
- Modalità di esecuzione della DOPA (domande 8-15)
- Gestione delle reazioni avverse in corso di DOPA (domande 16-22)
- Gestione del follow-up (domande 23-26)
- Approvazione - Compliance - Grado di soddisfazione (domande 27-30)

Su tutte le risposte è stata effettuata un'analisi di statistica descrittiva.

Risultati

Casistica delle prestazioni e disponibilità del rianimatore nei CA (Tab. I)

La casistica dei bambini sottoposti a DOPA nei CA italiani è molto variabile: infatti il 50% ne ha trattati, fino al momento della compilazione del questionario, da 1 a 20 (risposte a+b+c) e il 21% da 21 a 50. Solo il 12,5% ne ha trattati più di 100. Tutti i CA hanno la disponibilità di un medico rianimatore che però interviene solo su richiesta in caso di reazioni gravi.

Criteri di selezione dei pazienti (Tab. II)

Nel 75% dei CA sono sottoposti a DOPA pazienti con AA IgE-mediata, ma nel restante 25% sono trattati con questa metodica anche bambini con patologia alimentare non IgE-mediata (ad esempio la FPIES). Relativamente alla gravità dei sintomi, per il 68% degli allergologi i pazienti ideali da sottoporre a DOPA sono sia i bambini che presentino anafilassi per tracce e/o dosi molto basse di alimento, sia i soggetti con una tolleranza parziale. Una quota inferiore ritiene, inve-

ce, che siano da desensibilizzare solo i pazienti gravi (16%) o solo quelli che già tollerano piccole quantità dell'alimento e non abbiano reazioni gravi (16%).

La diagnosi di AA è posta nei vari CA con modalità variabili, a seconda delle caratteristiche del paziente. Se si opta per l'esecuzione di un TPO in ospedale, esso viene effettuato prevalentemente in aperto (39%), ma anche in singolo cieco (9%) o in doppio cieco (9%). Nel 27,8% dei casi la diagnosi di AA è posta in base alla storia clinica e alla positività degli SPT/IgE per l'alimento.

L'età minima cui sono sottoposti a DOPA i bambini è superiore a 6 anni nell'11,5 dei casi, superiore a 5 nel 34,6% dei casi. In percentuali minori la DOPA è iniziata dai 3 o dai 4 anni (15,4%). Una quota di allergologi (19,2%) sottopone alla DOPA anche bambini di 1 o 2 anni. L'inaffidabilità dei genitori (38,2%) e l'asma non controllato (32,7%) sono i maggiori criteri di esclusione dall'esecuzione della DOPA. Lo shock anafilattico per l'alimento in causa è elemento di esclusione per la DOPA per il 12,7% dei CA. Un altro 9,1% dei CA esclude il paziente dalla DOPA se esso è domiciliato lontano dal PS.

Modalità di esecuzione della DOPA (Tab. III)

Relativamente alla tipologia del protocollo adottato, il 69,2% dei CA ne utilizza uno lento (da 2 a 6 o più mesi). Il 15,4% dei CA utilizzano un protocollo rush (rapido, della durata pochi giorni). Un altro 15,4%, utilizza un protocollo misto (rush + lento). Rispetto alla dose, invece, il 56% dei CA pratica la DOPA incrementando la dose tollerata anche a casa, mentre il 44% dei CA permettono l'incremento delle dosi solo in ospedale. La via di somministrazione orale è la più utilizzata (84%), mentre lo è molto meno la via sublinguale con (8%) o senza successiva deglutizione (8%) della dose. In ordine di frequenza, la DOPA viene effettuata per LV (42,9%), uovo (37,5%), grano (10,7%),

Tab. I. Casistica delle prestazioni e disponibilità del rianimatore.

		Risposta A	Risposta B	Risposta C	Risposta D	Risposta E	Risposta F	Risposta G
# 1	N° bambini totali sottoposti a DOPA nei CA	Da 1 a 5 3 (12,5%)	Da 6 a 10 2 (8,3%)	Da 11 a 20 7 (29,2%)	Da 21 a 50 5 (20,8%)	Da 51 a 100 4 (16,7%)	Da 101 a 200 2 (8,3%)	> 200 1 (4,2%)
# 2	Disponibilità del rianimatore durante la procedura	SI, è presente 0 (0%)	SI, interviene su richiesta 24 (100%)	NO 0 (0%)				

Tab. II. Criteri di selezione dei pazienti.

		Risposta A	Risposta B	Risposta C	Risposta D	Risposta E	Risposta F	Risposta G
# 3	Tipo di patologia legata all'alimento nei bambini sottoposti a DOPA	AA IgE mediata	Patologia Non-IgE mediata (Es: FPIES)	A+B				
		18 (75,0%)	0 (0,0%)	6 (25,0%)				
# 4	Caratteristiche ideali del paziente sottoposto a DOPA	Anafilassi con tracce o dosi molto basse	Soggetti con una tolleranza parziale	Entrambi				
		4 (16,0%)	4 (16,0%)	17 (68,0%)				
# 5	Come viene posta la diagnosi di AA	TPO aperto (A1) TPO singolo cieco (A2) TPO doppio cieco (A3)	Anamnesi convincente per anafilassi e SPT/IgE+	Anamnesi convincente per anafilassi nel preced. anno (indip. Da SPT/IgE+ per l'alimento)	Anamnesi suggestiva di AA (NON di anafilassi) nel preced. anno E SPT/IgE+ per l'alimento	Anamnesi di AA ritardata con SPT/IgE neg		
		21 (A1) (39,0%) 5 (A2) (9,0%) 5 (A3) (9,0%)	15 (28,0%)	0 (0,0%)	6 (11,0%)	2 (4,0%)		
# 6	Età minima cui si sottopongono i pazienti a DOPA	Appena posta la diagnosi (a qualunque età)	Dal 1° anno di vita in poi	Dal 2° anno di vita in poi	Dal 3° anno di vita in poi	Dal 4° anno di vita in poi	Dal 5° anno di vita in poi	Dal 6° anno di vita in poi
		1 (3,8%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	4 (15,4%)	4 (15,4%)	9 (34,6%)	3 (11,5%)
# 7	Criteri di esclusione per la DOPA	Shock anafilattico per l'alimento in causa	Asma non controllato	Asma da esercizio fisico	Dermatite atopica	Concomitante patologia allergica NON alimento dipendente	Inaffidabilità dei genitori	Eccessiva lontananza dal PS
		7 (12,7%)	18 (32,7%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	3 (5,5%)	21 (38,2%)	5 (9,1%)

pesce (5,4%), arachide e nocciola (1,8%) che, nella maggior parte dei casi (47,6%) sono somministrati crudi. Alcuni CA somministrano, invece, l'alimento in matrice (21,4%) oppure cotto (28,6%). Una piccola percentuale (2,4%) pratica la DOPA con l'alimento liofilizzato. Relativamente alla dose dell'alimento con cui la DOPA viene iniziata, nel 37,4% dei casi viene scelta la dose inferiore a quella cui il paziente ha presentato reazione al TPO. Nel 7,5% dei casi, invece, si inizia con una dose inferiore rispetto a quanto si evince dall'anamnesi, oppure dal calcolo della dose sulla base dell'end-point degli SPT (11,2%). Le dosi vengo-

no somministrate per lo più in regime di day-hospital (46,7%), ma anche a domicilio, dopo ricovero in day-hospital e/o ricovero (23,3%) oppure direttamente a domicilio per incrementi lenti, mentre gli incrementi maggiori o i raddoppi di dose vengono effettuati in day-hospital (20%). In una piccola percentuale dei casi la DOPA è praticata in regime di ricovero (6,7%) o ambulatoriale (3,3%). Durante le assunzioni domiciliari il 54,8% degli allergologi è contattabile 24/24 ore tramite telefono cellulare, mentre il 9,7% è contattabile solo in alcune fasce orarie. Il 19,4% utilizza l'e-mail per le comunicazioni con le famiglie mentre il

Tab. III. Modalità di esecuzione della DOPA.

		Risposta A	Risposta B	Risposta C	Risposta D	Risposta E	Risposta F	Risposta G
#8	Tipologia del protocollo adottato per la DOPA	Rush (rapido, in pochi giorni)	Lento (da 2 a 6 o più mesi)	Misto (Rush + Lento)				
		4 (15,4%)	18 (69,2%)	4 (15,4%)				
#9	Modalità di progressione della DOPA	Incremento dosi in ospedale (non incremento a casa)	Incremento dosi in ospedale e a casa					
		11 (44,0%)	14 (56,0%)					
#10	Via di somministrazione della DOPA	Sublinguale (senza deglutizione della dose)	Sublinguale (con successiva deglutizione della dose)	Epicutanea	Orale			
		2 (8,0%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)	21 (84,0%)			
#11	Alimenti utilizzati per la DOPA	Latte vaccino	Uovo	Grano	Pesce	Pesca	Arachide	Nocciola
		24 (42,9%)	21 (37,5%)	6 (10,7%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
#12	Preparazione dell'alimento utilizzato per la DOPA	Alimento crudo	Alimento cotto	Alimento in matrice	Alimento liofilizzato			
		21 (47,6%)	12 (28,6%)	9 (21,4%)	1 (2,4%)			
#13	Criteri di decisione della dose iniziale	Inizio con dose predefinita molto bassa (diminuibile se anamnesi con anafilassi a basse dosi)	Calcolo della dose sulla base del diametro del pomfo dello SPT	Calcolo della dose sulla base dell'endpoint degli SPT	Calcolo della dose sulla base del livello di delle IgE specifiche	Inizio con dose inferiore a quella cui il paziente ha avuto reazione in corso di TPO.	Inizio con dose inferiore rispetto a quanto evinto dall'anamnesi	
		10 (37,4%)	0 (0,0%)	3 (11,2%)	0 (0,0%)	10 (E1) (37,4%) 1,75 (E2) (6,5%)	2 (7,5%)	
#14	Luogo dove viene effettuata la DOPA	In regime di DH	In regime di ricovero	A domicilio dopo DH e/o Ricovero	A domicilio per incrementi lenti e raddoppi o incrementi maggiori in DH	Ambulatoriale		
		14 (46,7%)	2 (6,7%)	7 (23,3%)	7 (20,0%)	1 (3,3%)		
#15	Gestione dei pazienti a domicilio e rapporti con il CA	I genitori hanno il cellulare del Medico. Possono chiamare 24/24 ore	I genitori hanno il cellulare del Medico. Possono chiamare solo in alcune fasce orarie	I genitori possono chiamare solo il Centro nell'orario di servizio	Comunicazione solo via e-mail	I genitori possono condurre in PS il paziente (disponibili i dati di tutti i bambini sottoposti alla DOPA)	Altro	
		17 (54,8%)	2 (6,5%)	1 (3,2%)	6 (19,4%)	3 (9,7%)	2 (6,5%)	

9,7%, in caso di necessità, possono solo rivolgersi al PS che conserva i dati dei bambini sottoposti a DOPA.

Gestione delle reazioni avverse in corso di DOPA (Tab. IV)

Il criterio più importante per la sospensione della DOPA è l'insorgenza di anafilassi con basse dosi di alimento (24,7%) seguito dall'asma non controllato (22,4%). Il 20% dei CA considera come criterio determinante la capacità dei genitori di gestire gli eventi avversi.

Se, in corso di DOPA, il bambino manifesta reazioni lievi/moderate, nel 53,8% dei CA essa è continuata con dosi più basse di alimento, successivamente aumentate se non ricompaiono i sintomi. Nel 15,4% dei CA si continua, invece, a somministrare la dose scatenante fino alla scomparsa dei sintomi. Alcuni CA usano somministrare un antistaminico (11,5%), o sospendere il protocollo, ma mantenendo l'assunzione della dose massima tollerata (11,5%). Alcuni CA tornano, invece, alla prescrizione della dieta di eliminazione (3,8%).

Nel caso di insorgenza di reazioni gravi o shock anafilattico durante la DOPA nel 46,2% dei casi vengono somministrate dosi più basse di quella scatenante per poi riaumentare la dose in assenza dei sintomi. Alcuni CA premedicano il paziente con un farmaco antistaminico per poi incrementare le dosi più lentamente (15,4%), altri CA preferiscono invece prescrivere nuovamente la dieta di eliminazione (19,2%). In un solo caso (3,8%) viene somministrata di nuovo la dose scatenante.

La terapia delle reazioni avverse è in genere appropriata al tipo di reazione. L'adrenalina è somministrata soprattutto per via parenterale (69% delle somministrazioni di adrenalina), il cortisone per via endovena e per os (27% delle somministrazioni di cortisone), l'antistaminico per os (58% delle somministrazioni di antistaminico). Discreta la percentuale dell'uso del β 2-stimolante per inalazione (15,3%). Gli antistaminici sono somministrati quasi esclusivamente in caso di reazione avversa (78,3%), più raramente come premedicazione preventiva e la molecola più usata è la cetirizina (87%), seguita dalla clorfeniramina (17,4%) e dall'oxatomide (4,3%).

I fattori che nei CA si ritiene possano influire maggiormente sulla DOPA sono l'esercizio fisico, le infezioni respiratorie e quelle gastrointestinali (rispettivamente 24,4%, 22% e 22%). Meno importanti sono considerati i farmaci, essenzialmente i FANS (12,2%) e la stagione pollinica (13,4%).

Gestione del follow-up (Tab. V)

Una volta tollerata la dose massima prevista dal protocollo, nel 48,1% (risposte b+c) dei CA viene prescritta al bambino l'assunzione quotidiana dell'alimento in quantità non superiore alla dose raggiunta (risposte a+b). Altri CA (18,5%) prescrivono, invece, l'assunzione libera. Anche nel caso del raggiungimento di una tolleranza parziale, l'assunzione quotidiana dell'alimento è la prescrizione più frequente (70,3%) (risposte a+b). Molto più raramente è concessa l'assunzione libera (3,8%).

I bambini che hanno assunto l'alimento saltuariamente non hanno manifestato reazioni (63,6%) oppure hanno riferito reazioni già presentate in precedenza (36,4%). Non si è verificato nessun caso di shock anafilattico. Alla fine del protocollo, la maggior parte dei CA prevede l'esecuzione degli SPT e/o il dosaggio delle IgE specifiche e/o il dosaggio delle IgG4 specifiche (82,3%). Successivamente tali controlli sono previsti ogni 6 mesi (16,7%), ogni anno (20,8%) o secondo un intervallo stabilito dall'allergologo (36,5%). Nel 17,7% dei CA non si praticano esami di monitoraggio.

Approvazione - Compliance - Grado di soddisfazione (Tab. VI)

La DOPA è stata approvata da un comitato etico nel 34,8% dei CA. Nel 16,7% dei CA non è stato richiesto ai genitori di firmare il consenso informato. Durante la DOPA, la maggior parte dei pazienti (63%) ha manifestato timore per le eventuali reazioni avverse, ma alla fine, raggiunta la tolleranza clinica, la soddisfazione è quasi sempre notevole (grado di soddisfazione buono nel 29% e ottimo nel 71% dei casi).

Discussione

Casistica delle prestazioni e disponibilità del rianimatore nei CA (Tab. I)

Sebbene l'esperienza dei vari CA sia variabile relativamente al numero dei pazienti trattati, in tutti è sempre prevista la disponibilità di un medico rianimatore, che, pur non presenziando alla procedura, è comunque allertato e pronto a intervenire su richiesta. La pronta disponibilità di un rianimatore in grado di intervenire anche sul paziente pediatrico è condizione importante per poter espletare in sicurezza la DOPA in ambiente ospedaliero. Nei casi con elevato rischio di reazione grave potrebbe essere utile eseguire una visita aneste-

Tab. IV. Gestione delle reazioni avverse in corso di DOPA.

		Risposta A	Risposta B	Risposta C	Risposta D	Risposta E	Risposta F	Risposta G
# 16	Criteri per la sospensione della DOPA in seguito a reazioni avverse	Asma non controllato insorto in seguito alla DOPA	Anafilassi sistemica per dosi molto basse	Impossibilità, dopo 12 mesi, a raggiungere una dose minima che salvaguardi almeno dalle reazioni per tracce	Incapacità dei genitori di gestire gli eventi avversi	Ripetuti accessi in PS		
		19 (22,4%)	21 (24,7%)	16 (18,8%)	17 (20,0%)	12 (14,1%)		
# 17	Gestione della DOPA in caso di reazioni lievi/moderate	Si risomministra la dose scatenante senza aumentare e si aumenta di nuovo dopo scomparsa dei sintomi.	Si torna indietro con un certo numero di dosi e si riaumenta in assenza dei sintomi.	Si somministra la dose insieme a matrice di grano	Si premedica con antistaminico per alcuni giorni	Sospensione del protocollo e si mantiene la dose massima tollerata	Sospensione del protocollo e si rimette il bambino a dieta di eliminazione per quell'alimento	
		4 (15,4%)	14 (53,8%)	1 (3,8%)	3 (11,5%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)	
# 18	Gestione della DOPA in caso di reazioni gravi e/o shock	Si risomministra la dose scatenante senza aumentare e si aumenta di nuovo dopo scomparsa dei sintomi.	Si torna indietro con un certo numero di dosi e si riaumenta in assenza dei sintomi	Si torna indietro, si premedica con antistaminico e si incrementa più lentamente	Sospensione del protocollo e si mantiene la dose massima tollerata	Sospensione del protocollo e si rimette il bambino a dieta di eliminazione per quell'alimento		
		1 (3,8%)	12 (46,2%)	4 (15,4%)	4 (15,4%)	5 (19,2%)		
# 19	Farmaci utilizzati in caso di reazioni avverse	Adrenalina aerosol (A1) Adrenalina IM (A2)	Cortisone aerosol (B1) Cortisone IM (B2) Cortisone IV (B3) Cortisone per os (B4)	Antistaminico IM (C1) Antistaminico IV (C2) Antistaminico per os (C3)	Beta 2 per inalazione			
		10 (A1) (8,1%) 23 (A2) (18,5%)	4 (B1) (3,2%) 8 (B2) (6,5%) 13 (B3) (10,5%) 13 (B4) (10,5%)	7 (C1) (5,6%) 8 (C2) (6,5%) 19 (C3) (15,3%)	19 (15,3%)			
# 20	Somministrazione di antistaminico durante la DOPA	Solo al bisogno, in caso di reazioni (eventualmente associata ad altri farmaci)	Durante tutto il periodo del protocollo, indipendentemente dalle caratteristiche del soggetto	Durante tutto il periodo del protocollo, solo nei soggetti più a rischio				
		18 (78,3%)	1 (4,3%)	4 (17,4%)				
# 21	Molecola antistaminica utilizzata durante la DOPA	Cetirizina	Oxatomide	Clorfeniramina	Altro			
		20 (87,0%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)			
# 22	Fattori extralimentari che interferiscono sulla DOPA	Esercizio fisico	Infezioni respiratorie	Infezioni gastrointestinali	Digiuno	Farmaci	Stagione pollinica nei soggetti allergici	Altro
		20 (24,4%)	18 (22,0%)	18 (22,0%)	4 (4,9%)	10 (12,2%)	11 (13,4%)	1 (1,2%)

Tab. V. Gestione del follow-up.

		Risposta A	Risposta B	Risposta C	Risposta D	Risposta E	Risposta F
# 23	Gestione dopo il raggiungimento della dose massima	Assunzione della dose finale prevista dal protocollo tollerata tutti i giorni	Assunzione quotidiana dell'alimento (non necessariamente alla dose raggiunta con il protocollo)	Permessa assunzione saltuaria (mai oltre 2 giorni)	Permessa assunzione saltuaria (mai oltre 4 giorni)	Permessa assunzione saltuaria (mai oltre 7 giorni)	Permessa assunzione libera, senza vincoli
		5 (18,5%)	8 (29,6%)	5 (18,5%)	4 (14,8%)	0 (0,0%)	5 (18,5%)
# 24	Gestione dopo il raggiungimento di una tolleranza parziale	Assunzione della dose finale prevista dal protocollo tollerata tutti i giorni	Assunzione quotidiana dell'alimento (non necessariamente alla dose raggiunta con il protocollo)	Permessa assunzione saltuaria (mai oltre 2 giorni)	Permessa assunzione saltuaria (mai oltre 4 giorni)	Permessa assunzione saltuaria (mai oltre 7 giorni)	Permessa assunzione libera, senza vincoli
		12 (44,4%)	7 (25,9%)	6 (22,2%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (3,8%)
# 25	Reazioni con assunzione saltuaria dell'alimento	Reazioni già riferite dal paziente, ma meno gravi o della stessa gravità	Reazioni già riferite dal paziente, ma talora più gravi fino allo shock anafilattico	Reazioni diverse da quelle già riferite dal paziente in precedenza	Nessuna reazione		
		4 (36,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (63,6%)		
# 26	Valutazione immunologica della DOPA	Si, alla fine del protocollo	Si, alla fine del protocollo e dopo ogni 6 mesi	Si, alla fine del protocollo e poi una volta l'anno	Si, alla fine del protocollo e poi periodicamente secondo un tempo predeterminato	No, mai	
		2 (8,3%)	4 (16,7%)	5 (20,8%)	9 (36,5%)	4 (17,7%)	

Tab. VI. Approvazione, compliance e grado di soddisfazione.

		Risposta A	Risposta B
# 27	Sottomissione della DOPA al Comitato Etico della struttura	Si	No
		8 (34,8%)	15 (65,2%)
# 28	Richiesta del consenso informato da parte dei genitori	Si	No
		20 (83,3%)	4 (16,7%)
# 29	Difficoltà psicologiche durante la DOPA	63% paura per le reazioni avverse	
# 30	Grado di soddisfazione della famiglia relativamente alla DOPA	Grado di soddisfazione= 29% buono - 71% ottimo	

siologica preliminare che consenta al rianimatore di conoscere il caso e poter agire con più speditezza.

Criteri di selezione dei pazienti (Tab. II)

La maggior parte dei CA sottopone alla DOPA solo i pazienti con AA IgE-mediata, ma il 25% di essi re-

cluta anche pazienti affetti da forme non IgE-mediate (FPIES, enteropatia allergica, forme eosinofile ecc.). Va sottolineato che non esistono in letteratura indicazioni alla DOPA in queste ultime forme anche perché esse presentano tempi più rapidi di acquisizione della tolleranza spontanea, almeno per l'allergia alle pro-

teine del LV^{37,38}. Il nostro suggerimento, quindi, è che la DOPA nei confronti di questi bambini dovrebbe essere espletata solo all'interno di protocolli di ricerca finalizzati a verificarne l'efficacia. Un'alta percentuale dei CA (83%) sottopone a DOPA bambini con forme di anafilassi da AA scatenate da tracce o da dosi molto basse di allergene. Sebbene si tratti di procedure a rischio, la maggior parte dei CA ritengono, concordemente con la letteratura^{12,21}, che i vantaggi a lungo termine della DOPA, soprattutto per questa categoria di pazienti, siano superiori ai rischi e agli svantaggi (necessità dell'assunzione quotidiana dell'alimento, possibili eventi avversi ecc.). Tale variabilità nella selezione dei pazienti si può riscontrare anche in letteratura^{6,8,12,27,28}.

La selezione dei pazienti non può prescindere da una diagnosi di AA posta correttamente. Nei CA italiani il TPO viene eseguito nella maggior parte dei casi in aperto, mentre nel 18% dei CA è effettuato in singolo (9%) o in doppio cieco (9%). Nell'11% dei casi la diagnosi viene posta anche sulla base di una storia clinica suggestiva per una AA IgE-mediata accompagnata dalla positività degli SPT e/o delle IgE sieriche. Questo può essere condivisibile qualora la reazione sia di tipo immediato e chiaramente correlabile all'assunzione dell'alimento. Sebbene il TPO in doppio cieco contro placebo sia ancora considerato il "gold standard" per la diagnosi di AA, in alcune circostanze è però ammessa anche la diagnosi con TPO in singolo cieco o in aperto³⁹. D'altro canto, in molti studi sono riportate anche diagnosi di AA supportate da una storia convincente nel caso che il TPO sottoponga il paziente a rischi eccessivi^{8,40,41}. L'alta prevalenza dei TPO in aperto riflette probabilmente il fatto che in molti CA la DOPA sia inserita in una routine di trattamento, piuttosto che finalizzata a studi scientifici. Considerata la complessità della DOPA e l'impegno che essa richiede, sia al medico e sia alla famiglia, riteniamo comunque che la diagnosi eziologica debba essere ricercata con molto rigore.

La maggior parte dei CA (76,9%) arruola i pazienti dal compimento del 3° anno e, in particolare, nel 46,1% dei casi dal 5° anno in poi. Vi sono tuttavia CA che iniziano la DOPA anche nei primi 2 anni di vita. Queste scelte riflettono, probabilmente, due atteggiamenti diversi. Il primo tiene principalmente conto della possibilità che, con l'aumentare dell'età, aumenti anche la probabilità che la tolleranza alimentare sia raggiunta in modo naturale^{29,42-44}. Il secondo approccio,

invece, tiene maggiormente conto della ridotta qualità di vita che affligge i bambini con AA, specie se grave, e le loro famiglie⁴⁵.

Un asma non controllato e l'inaffidabilità dei genitori a gestire la DOPA e/o gli eventuali eventi avversi rappresentano i due principali motivi di esclusione dalla DOPA. Infatti, la capacità di gestione delle famiglie è fondamentale dovendo esse attenersi rigorosamente al protocollo prescritto, tenere nota delle eventuali reazioni, delle dosi-soglia scatenanti e delle circostanze favorevoli. Oltre a questo, le famiglie devono essere messe in grado di fare fronte agli eventuali eventi avversi sia modulando opportunamente le dosi di alimento, sia somministrando i farmaci per le possibili reazioni allergiche indotte dalla DOPA stessa.

Modalità di esecuzione della DOPA (Tab. III)

In linea generale, la maggior parte dei CA adotta un protocollo di desensibilizzazione lento (69,2%) talora associato ad una fase rush iniziale (15,4%). Un quota minore adotta un metodo rush rapido (15,4%). Questa suddivisione non è però assoluta poiché anche nell'ambito della stessa scelta vengono adottati sistemi di progressione diversi. Infatti, l'aumento non è in ogni caso graduale da dose a dose e alcuni (44%) operano un incremento della quantità dell'alimento solo in ambiente protetto facendo introdurre a casa nei giorni seguenti la stessa dose raggiunta in ospedale, fino al ricovero successivo, dove la dose è ulteriormente aumentata.

Relativamente alla dose iniziale, circa la metà dei CA inizia con una dose molto bassa ma predeterminata, ovvero indipendente dal quadro clinico o dalla dose elicitante un'eventuale reazione grave; salvo, poi, a diminuire ulteriormente la dose stessa in caso di reazione. Altri calcolano la prima dose sulla base del diametro del pomfo dello SPT o della quantità delle IgE specifiche. Difficile suggerire le dosi e i tempi con cui proporre le dosi scalari di alimento. Non esistono, infatti, osservazioni comparative che valutino, nel dettaglio, i differenti protocolli di somministrazione. La somministrazione graduale e proporzionale di alimento dovrebbe sempre essere rispettata, evitando approcci empirici e irregolari che potrebbero non garantire lo stesso livello di sicurezza⁴⁶.

Sebbene la maggioranza dei centri adotti la via di somministrazione orale, alcuni CA stanno sperimentando la via sublinguale, alla stregua di una desensibilizzazione per allergeni inalanti, con o senza deglutizione dell'alimento. Per quanto il meccanismo

immunologico protettivo di tolleranza possa essere innescato attraverso la somministrazione di alimento per vie diverse, la via orale, rispetto alla sublinguale, sembra offrire i migliori risultati anche perché mimica quanto in natura avviene con l'ingestione dell'alimento e consente di raggiungere dosi di alimento molto più elevate ⁴⁷. Infatti, i protocolli che adottano dosi più basse di alimento ottengono anche risultati meno convincenti dal punto di vista dell'induzione di una tolleranza definitiva o della tolleranza di alte dosi dell'alimento ⁴⁸.

L'80% dei centri usa desensibilizzare i bambini allergici al latte e all'uovo che sono gli allergeni alimentari più comuni. Segue la desensibilizzazione per il frumento, ma ancora marginale è la desensibilizzazione per alimenti quali l'arachide e la nocciola che, invece, vede molto più impegnato chi si occupa di AA negli USA a causa della maggiore prevalenza di quest'allergia rispetto all'Europa in generale e all'Italia in particolare ⁴⁹.

Nel 47,6% l'alimento viene somministrato crudo, nel 28,6% cotto. Un altro 21,4% lo somministra in matrice e una piccola percentuale liofilizzato (2,4%). La DOPA sta acquisendo dati sufficienti per il latte e l'uovo, ma ancora controversa è la preparazione dell'alimento, specie per l'uovo, per cui a fianco di protocolli che lo utilizzano ^{27 28}, sono stati proposti protocolli con proteine liofilizzate ⁵⁰. Va inoltre considerato che il poter indurre tolleranza alle proteine cotte dell'uovo nei prodotti da forno garantirebbe al bambino di poter allargare molto la dieta in virtù dell'osservazione che l'uovo crudo è consumato dal bambino in maniera per lo più occasionale. Resta, comunque, il rischio legato alle modalità di cottura (bollitura, friggitura, forno) che dovrebbero essere standardizzate per garantire una cottura completa ed efficace.

I bambini che vengono sottoposti alla DOPA sono gestiti più frequentemente in regime di DH (46,7%), spesso a domicilio, dopo ricovero in day-hospital e/o ricovero ospedaliero (23,3%) oppure a domicilio per incrementi lenti e raddoppi o incrementi maggiori in day-hospital (20%). Solo in una piccola percentuale la DOPA è praticata solamente in regime di ricovero (6,7%) o ambulatoriale (3,3). La sede in cui effettuare la procedura dipende necessariamente dall'organizzazione locale della singola struttura e dalla disponibilità di personale esperto e qualificato, tenendo a mente che la sicurezza della procedura rimane il primo e più importante punto da ottemperare. Trattandosi spesso di procedure lunghe, per motivi pratici,

ma anche legati a i costi, non è sempre proponibile la loro esecuzione in regime di ricovero. La gran parte della DOPA è perciò eseguita a casa. Di qui consegue la necessità di una adeguata standardizzazione delle modalità di somministrazione dell'alimento, tutt'ora mancanti ⁴⁶.

Gestione delle reazioni avverse in corso di DOPA (Tab. IV)

Poiché la maggior parte dei CA sottopone alla DOPA anche pazienti con pregressa anafilassi (Tab. II, 68%), è logico attendersi il verificarsi di reazioni avverse anche gravi, ma che sono spesso gestibili con la terapia; infatti, essi sono causa di sospensione della DOPA solo nel 24,7% dei CA. Da questo deriva la necessità di predisporre per il bambino sottoposto a DOPA in ambiente ospedaliero un accesso venoso per l'esecuzione tempestiva di un'eventuale terapia. Inoltre, i farmaci andrebbero preparati preliminarmente per averli pronti in caso di bisogno. Occorre, inoltre, che ai genitori venga sempre consegnato un action plan scritto per interventi farmacologici, in caso di reazioni domiciliari, che sono relativamente frequenti. Dopo aver eseguito le istruzioni dell'action plan, il genitore si dovrebbe giovare di poter rapidamente prendere contatto con il pediatra (possibilmente via telefono cellulare). Infatti, in caso di reazione domiciliare, tale approccio diminuisce l'ansia della famiglia e aiuta nel ridurre i possibili errori di gestione. Nelle reazioni domiciliari qualche autore ha proposto anche l'uso di adrenalina per via aerosolica ⁵¹.

Nella nostra indagine le reazioni lievi di solito non hanno comportato l'interruzione della DOPA, anche se ad esse è conseguita una modificazione di comportamento rispetto al protocollo iniziale. In caso di reazioni gravi, invece, il 34,6% ha interrotto il protocollo di desensibilizzazione, alcuni mantenendo la dose massima tollerata e altri tornando alla dieta di eliminazione.

I farmaci utilizzati in caso di necessità durante la DOPA sono adeguati alla gravità della reazione ⁵². Infatti l'insorgenza di reazioni gravi ha indotto l'uso dell'adrenalina per via intramuscolare (69% dei casi), o il corticosteroide che, in base alla reazione, è stato somministrato per via endovena o per os (27% dei casi). A causa della maggiore frequenza delle reazioni lievi/moderate gli antistaminici, e fra questi la cetirizina (87%), sono stati fra i farmaci più somministrati. Nella fase di trattamento domiciliare molti CA cercano di ridurre il rischio al minimo con somministrazioni

giornaliere molto inferiori a quelle tollerate in ospedale, anche se alcuni protocolli prevedono una graduale e costante introduzione dell'alimento anche a casa^{8 28}. È opportuno, in ogni caso, che il medico, oltre a fornire genitori informazioni sulla gestione del trattamento delle eventuali reazioni gravi, spieghi che alcuni fattori quali l'esercizio fisico (24,4% dei casi) e le infezioni respiratorie e gastrointestinali (22% dei casi) possono facilitare lo scatenamento di reazioni avverse anche gravi. Questi stessi fattori, oltre all'assunzione di farmaci gastrolesivi, possono indurre la perdita della tolleranza alimentare⁵³.

Gestione del follow-up (Tab. V)

Uno dei principali problemi che ci si pone alla fine della DOPA è di come proseguire l'assunzione dell'alimento che sia stato tollerato, anche se talora solo in maniera parziale. Infatti, è possibile che mentre alcuni soggetti possono avere raggiunto una tolleranza definitiva dell'alimento, altri tollerano l'alimento solo a patto che ne venga assunta costantemente una dose, anche se non necessariamente giornaliera^{11 13 55}. Una volta tollerata la dose massima prevista dal protocollo, nel 48,1% dei CA viene imposta al bambino l'assunzione quotidiana dell'alimento. Non infrequente, però (18,5%), l'assunzione libera. L'assunzione quotidiana è prescritta più frequentemente (69,2%) se il bambino ha raggiunto solo una tolleranza parziale all'alimento. Molto più raramente è concessa l'assunzione libera (3,8%).

I bambini che hanno assunto l'alimento saltuariamente hanno riferito l'insorgere reazioni già presentate in precedenza (36,4%) e questo concorda con quanto riferito in letteratura¹¹. È questo un punto molto controverso e potrebbe essere suggerito di concedere la somministrazione saltuaria dell'alimento solo quando ci sia stato un calo significativo delle IgE specifiche o dell'intensità degli SPT relativi all'alimento oggetto di DOPA. Ai soggetti che alla fine della DOPA tollerano l'alimento anche a fronte di una persistenza di elevate IgE specifiche dovrebbe essere prescritta, a nostro parere, l'assunzione quotidiana dell'alimento.

Alla fine del protocollo, la maggior parte dei CA prevede l'esecuzione degli SPT e/o il dosaggio delle IgE specifiche e/o il dosaggio delle IgG4 specifiche (82,3%). Alcuni CA eseguono gli stessi controlli anche successivamente, ogni 6 mesi (16,7%), ogni anno (20,8%) o, infine, secondo un intervallo stabilito dall'allergologo (36,5%). Solo nel 17,7% dei CA non si praticano esami di monitoraggio. Allo stato attuale delle conoscenze la diminuzione delle IgE specifiche

verso l'alimento soggetto di DOPA o la diminuzione dell'intensità della reazione degli SPT sono l'indicazione più attendibile dell'efficacia della DOPA. Va inoltre sottolineato, come già segnalato, che la DOPA è altamente specifica e la riduzione delle IgE riguarda solo gli alimenti cui il soggetto è allergico e per cui è stato desensibilizzato⁵⁴.

Il bambino in cui è stata indotta la tolleranza alimentare tramite DOPA dovrà essere monitorato, con controlli ambulatoriali nel tempo, perché non è possibile stabilire con certezza se l'ottenimento della tolleranza sia definitiva⁵⁷.

Approvazione - Compliance - Grado di soddisfazione (Tab. VI)

Come già accennato, ad oggi quasi tutte le LG ufficiali non raccomandano la DOPA e riconoscono quale unico trattamento dell'AA l'eliminazione del cibo incriminato dalla dieta. In particolare, le LG DRACMA per l'allergia alle proteine del LV consigliano l'esecuzione di tale pratica solo "nell'ambito di studi clinici" e le LG NIAID la consigliano solo "in ambienti altamente controllati"^{2 3}. Le LG NICE non si pronunciano al riguardo poiché tale argomento esula dalla finalità del documento⁴.

Dalla nostra indagine risulta che solo il 34,8% dei CA pratica la DOPA con l'approvazione del Comitato Etico (CE), mentre la maggioranza (83,3%) fa firmare ai genitori un consenso informato. Vi è, comunque, una piccola quota (16,7%) che non richiede il consenso informato scritto ritenendo, a nostro parere in maniera errata, che la DOPA debba essere considerata una metodica non più sperimentale. Gli ormai numerosi RCTs^{6 22-24 27 28 56 58} alcuni controllati in singolo cieco contro placebo (12) altri in doppio cieco^{8 32}, e le recenti revisioni sistematiche e/o metanalisi^(6 27 28 58), tutti pubblicati dopo la revisione della letteratura (settembre 2009) delle più recenti LG^{6 22-24 27 28 56 58-60} documentano l'efficacia e la sicurezza, almeno per eventi fatali, della DOPA. Molti, però, sono gli aspetti che probabilmente non permettono ancora di fare entrare la DOPA nell'ambito di un terapia di routine della AA e, in particolare, la definizione delle indicazioni, dell'età minima, dei tempi e delle modalità dei protocolli di desensibilizzazione. Tutto ciò andrebbe considerato anche al fine di emanare almeno delle linee di indirizzo. La stesura del consenso informato deve tener conto dell'obbligo, da parte del medico, all'informazione sui benefici, ma anche circa i possibili rischi ed eventi avversi della DOPA, anche quando la essa sia richiesta dagli stessi genitori.

È probabile che l'informazione del rischio sia stata ben percepita dai soggetti trattati nei CA italiani poiché è stato segnalato che il problema psicologico dei bambini o delle loro famiglie riguardo alla possibilità del verificarsi di eventi avversi in corso di DOPA è comparso nel 63% dei casi. Altre difficoltà emerse sono la necessità dell'assunzione quotidiana del cibo durante la DOPA, la difficoltà di conciliare l'assunzione dell'alimento con l'attività sportiva, in quanto favorente una possibile reazione avversa e, infine, la dipendenza del paziente e/o dei genitori dal medico e/o la difficoltà, in alcuni casi, di raggiungere un ospedale. A fronte di queste difficoltà è stata però segnalata la soddisfazione dei pazienti e/o dei genitori una volta raggiunta la tolleranza anche parziale dell'alimento.

Conclusioni

Da questa indagine emergono profonde differenze nell'esecuzione della DOPA nei vari CA e, sebbene questa procedura sia spesso coronata da successo clinico e possa essere considerata una valida alternativa, in casi selezionati, alla dieta di eliminazione, perché possa essere considerata una procedura di routine in centri specializzati sono ancora necessari trial controllati che ne definiscano le indicazioni, le modalità di preparazione dell'alimento, i protocolli di somministrazione, oltre a valutare la sicurezza, l'efficacia e i costi generati dalla procedura.

Riteniamo utile associare alla DOPA protocolli di ricerca che possano meglio analizzare le modificazioni di alcuni parametri immunologici in relazione e conseguenza della DOPA stessa⁶¹ atti a valutare in modo speciale il raggiungimento di una tolleranza definitiva dell'alimento, parametro utile, fra l'altro, alla definizione della sicurezza di questa procedura.

Bibliografia

- 1 Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. *The prevalence of food allergy: a meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:638-46.
- 2 Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. *NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population*. Pediatrics 2011;128:955-65.

- 3 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;21:1-125.
- 4 Walsh J, O'Flynn N. *Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline*. Br J Gen Pract 2011; 61:473-5.
- 5 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.
- 6 Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. *Consortium of Food Allergy Research (CoFAR). Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children*. N Engl J Med 2012;367:233-43.
- 7 Patriarca C, Romano A, Venuti A, et al. *Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food*. Allergol Immunopathol (Madr) 1984;12:275-81.
- 8 Meglio P, Bartone E, Plantamura M. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy*. Allergy 2004;59:980-7.
- 9 Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. *Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:199-205.
- 10 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. *Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:12-19.
- 11 Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction*. Allergy 2007;62:1261-9.
- 12 Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-7.
- 13 Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, et al. *Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy-follow-up at 4 yr and 8 months*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:412-19.
- 14 Staden U, Blumchen K, Blankstein N, et al. *Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:418-9.
- 15 Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, et al. *Oral desensitization in children with cow's milk allergy*. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18:389-96.
- 16 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebocontrolled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.

- ¹⁷ Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. *Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:286-91.
- ¹⁸ Clark AT, Islam S, King Y, et al. *Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy*. Allergy 2009;64:1218-20.
- ¹⁹ Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:292-300.
- ²⁰ Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. *Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:83-91.
- ²¹ Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. *Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up*. Allergol Int 2010;59:43-51.
- ²² Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. *Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:376.
- ²³ Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. *A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic responses*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:654-60.
- ²⁴ Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, et al. *Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy*. Clin Exp Allergy 2011;41:1297-304.
- ²⁵ Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. *Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children*. J Allergy Clin Immunol 2011;128:125-31.
- ²⁶ Reche M, Valbuena T, Fiandor A, et al. *Early induction of oral tolerance protocol (OTI) in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:abs24.
- ²⁷ Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, et al. *Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: A randomized controlled trial*. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:66-74.
- ²⁸ Meglio P, Giampietro PG, Carello R, et al. *Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg*. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:75-83.
- ²⁹ Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. *Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis*. Clin Exp Allergy 2012;42:363-74.
- ³⁰ Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. *Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization*. Hepatogastroenterology 1998;45:52-8.
- ³¹ Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, et al. *Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings*. Int J Immunopathol Pharmacol 2002;15:53-8.
- ³² Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. *Oral specific desensitization in food-allergic children*. Dig Dis Sci 2007;52:1662-72.
- ³³ Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al. *Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: hypothesis-generating observations*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:414-5.
- ³⁴ Lemon-Mulé H, Sampson H, Sicherer SH, et al. *Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:977-83.
- ³⁵ Rodriguez-Alvarez M, Fernandez Rivas M, Vazquez-Cortes S, et al. *Follow up of desensitized patients and immunological changes after specific oral tolerance induction to milk*. Eur J Allergy Clin Immunol 2009;64:481-8.
- ³⁶ Ismail IH, Tang ML. *Oral immunotherapy for the treatment of food allergy*. Isr Med Assoc J 2012;14:63-9.
- ³⁷ Saarinen KM. *Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:869-75.
- ³⁸ Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, et al. *Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity*. J Pediatr 2004;144:218-22.
- ³⁹ 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(Suppl. 6):S1-58.
- ⁴⁰ Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. *World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:389-99.
- ⁴¹ Romano A, Fernandez-Rivas M, Caringi M, et al. *Allergy to peanut lipid transfer protein (LTP): frequency and cross-reactivity between peanut and peach LTP*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2009;41:106-11.
- ⁴² 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.
- ⁴³ Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. *The natural history of egg allergy*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1413-7.

- ⁴⁴ Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, et al. *Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:143-50.
- ⁴⁵ Flokstra-de Blok BM, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, et al. *Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:139-44.
- ⁴⁶ Meglio P. *Oral food desensitization: the BACH proposal for the very gradual reintroduction of a food*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:306-14.
- ⁴⁷ Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, et al. *Pediatric food allergy and mucosal tolerance*. *Mucosal Immunol* 2010;3:345-54.
- ⁴⁸ Burks AW, Jones SM. *Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy: follow-up*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:270-1.
- ⁴⁹ Sheikh SZ, Burks AW. *Recent advances in the diagnosis and therapy of peanut allergy*. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:551-60.
- ⁵⁰ Ruiz Garcia M, Haroun E, Landivar ME, et al. *Commercial dehydrated egg white for specific oral tolerance induction (SOTI): an easier treatment for egg allergy*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:529-31.
- ⁵¹ Barbi E, Longo G, Berti I, et al. *Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:41-50.
- ⁵² Simons FE. *Anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl. 2):S161-81.
- ⁵³ Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, et al. *Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk*. *Allergy* 2007;62:335-6.
- ⁵⁴ Meglio P, Giampietro PG, Gabriele I, et al. *Oral desensitisation with food is food-specific and protein-specific*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:803-11.
- ⁵⁵ Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. *Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-65.
- ⁵⁶ Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, et al. *Consortium of Food Allergy Research (CoFAR). Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:119-27.
- ⁵⁷ Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. *Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy?* *Allergy* 2005;60:1320-2.
- ⁵⁸ Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. *The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-5.
- ⁵⁹ Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, et al. *Oral immunotherapy for milk allergy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Nov 14;11.
- ⁶⁰ Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, et al. *Allergen specific oral immunotherapy for peanut allergy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12;9.
- ⁶¹ Fuentes-Aparicio V, Alonso-Lebrero E, Zapatero L, et al. *Oral immunotherapy in hen's egg-allergic children increases a hypo-proliferative subset of CD4+ T cells that could constitute a marker of tolerance achievement*. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:648-53.

La desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA): la proposta BACH per una reintroduzione progressiva e graduale

Paolo Meglio



Parole chiave: DOPA, desensibilizzazione orale per alimenti, allergia alimentare, sicurezza

Abstract

Il trattamento comune dell'allergia alimentare IgE-mediata consiste nell'eliminazione dell'alimento responsabile dalla dieta e nell'educare i pazienti e le loro famiglie ad adottare le opportune misure di emergenza in caso di reazione allergica. Recentemente, sono diventati più frequenti i tentativi di indurre la tolleranza alimentare mediante la somministrazione orale di dosi crescenti del cibo responsabile di sintomi. Le procedure di desensibilizzazione orale non sono esenti da rischi rendendo così prioritario il problema della sicurezza.

Se da una lato il successo clinico della desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA) dipende fortemente dalle caratteristiche allergiche del singolo soggetto, dall'altro esso dipende anche dalle modalità di reintroduzione dell'alimento responsabile dei sintomi allergici.

Dalla revisione di molti dei protocolli finora adottati per l'esecuzione della DOPA, si è potuto osservare che essi sono costruiti con criteri empirici con la conseguenza che la progressione della somministrazione dell'alimento non è sempre regolare, come sarebbe auspicabile dal punto di vista della sicurezza.

Attraverso una formula matematica adottata da alcuni musicisti del XVII sec., tra cui lo stesso Johann Sebastian Bach, per accordare in maniera precisa gli strumenti musicali, viene qui descritto un metodo per calcolare un fattore di incremento tra due dosi consecutive, per la costruzione di una schedula di somministrazione di un alimento che assicuri un incremento assolutamente costante e regolare delle dosi somministrate.

Questo metodo può essere utile per ogni situazione in cui sia necessario un incremento graduale e costante della dose (alimenti in caso di DOPA, sperimentazione su farmaci, immunoterapia specifica con inalanti o veleno di imenotteri). Inoltre, tutti i calcoli possono essere eseguiti anche senza un computer e questo è particolarmente importante laddove moderne tecnologie non siano disponibili come, ad esempio, nei paesi in via di sviluppo.

In omaggio al grande autore tedesco, ma anche a sottolineare l'estrema regolarità della curva ottenuta, si propone di chiamare questo metodo **BACH** dall'acronimo, in lingua inglese, di **"Building an Allergen-augmentation Curve Harmoniously"** (costruzione di una curva relativa all'incremento di allergene in modo armonico).

Pediatra di Famiglia - ASL RMC (ROMA)

paolo.meglio@fiscali.it

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

Introduzione

Recentemente, il problema delle allergie alimentari IgE-mediate ha ricevuto una crescente attenzione da parte della letteratura medica internazionale ¹ ed è stato dimostrato che pochi alimenti quali il latte vaccino (LV), l'uovo di gallina, il grano, la soia, le arachidi, le noci, il pesce e i crostacei, sono responsabili della maggior parte delle reazioni allergiche ². Fino ad ora, l'eliminazione dalla dieta del cibo responsabile dei sintomi (approccio passivo), accompagnata da opportune istruzioni date al paziente e alla sua famiglia circa le misure di emergenza da adottare in caso di ingestione accidentale hanno rappresentato la soluzione più comunemente adottata per la gestione delle reazioni avverse a un alimento ³. Ultimamente, però, i tentativi di indurre la tolleranza alimentare mediante la somministrazione orale di dosi crescenti dell'alimento allergizzante (approccio attivo) sono stati frequentemente coronati da successo ⁴. Altre terapie sono controverse o sperimentali e, allo stato attuale, non possono essere applicate all'uomo ⁵.

Sicurezza e probabilità di successo della DOPA

Il principale limite delle procedure di desensibilizzazione orale con gli alimenti consiste soprattutto nella loro sicurezza. Infatti, se si potesse somministrare il cibo responsabile dei sintomi senza il timore di indurre reazioni allergiche gravi – o addirittura mortali – che impediscono di aumentare le dosi, saremmo in grado di desensibilizzare molte più persone allergiche agli alimenti. Per superare, almeno in parte, questo problema il nostro gruppo ha adottato la strategia di somministrare farmaci H1-antistaminici orali durante l'intero protocollo di desensibilizzazione ⁶, similmente a quanto da altri suggerito nella desensibilizzazione al veleno d'imenotteri ⁷. Più recentemente, inoltre, alcuni autori ^{8,9} hanno pretrattato bambini allergici al LV e sottoposti a un protocollo rapido di DOPA con anticorpi monoclonali anti-IgE (Omalizumab). In questo modo gli autori hanno tentato di ridurre o eliminare le IgE (specifiche) sieriche per evitare – o almeno diminuire – l'insorgenza di reazioni allergiche IgE-mediate, cercando così di soddisfare i requisiti di sicurezza di una procedura che non è esente da rischi ¹⁰. In questo studio, considerata anche la rapidità del protocollo, la frequenza delle reazioni avverse è stata relativamente bassa, ma la mancanza di un gruppo di controllo non

consente di trarre alcuna conclusione circa l'effettiva utilità del pretrattamento con anticorpi anti-IgE nel ridurre l'insorgenza degli effetti collaterali.

In generale, si può affermare che l'esito di un protocollo di DOPA dipende principalmente da due variabili: la prima tiene conto delle caratteristiche allergiche individuali (vale a dire la gravità dell'allergia), la seconda della modalità di somministrazione del cibo durante la procedura di desensibilizzazione.

Per quanto riguarda le caratteristiche dei soggetti allergici, abbiamo voluto confrontare i risultati del lavoro del nostro gruppo ⁶ con quelli dello studio di Longo et al. ¹⁰. In entrambi i casi la DOPA è stata effettuata in bambini allergici al LV, anche se le due popolazioni presentavano caratteristiche assai diverse. Infatti, i bambini arruolati nello studio di Longo et al. erano più grandicelli (5-17 anni rispetto ai 5-10 anni dei bambini da noi trattati) e presentavano IgE specifiche più elevate nei confronti del LV. Ma la differenza principale tra le due popolazioni consisteva nel fatto che mentre i nostri pazienti, pur avendo presentato sintomi allergici gravi, avevano manifestato anafilassi solo occasionalmente, tutti i bambini arruolati nello studio di Longo et al. dovevano avere già manifestato in precedenza anafilassi da LV. In altre parole, essi erano affetti da un'allergia al LV più grave. Come conseguenza, i due studi hanno conseguito risultati diversi. In quello del nostro gruppo, infatti, il 71,4% dei bambini è stato in grado di assumere 200 ml di LV al giorno dopo un periodo di 6 mesi, il 14,3% era stato messo in grado di tollerare 40-80 ml/die di LV, mentre un altro 14,3% non ha potuto essere desensibilizzato. In nessun caso è stato necessario effettuare un trattamento d'emergenza. Nello studio di Longo et al., invece, solo il 36% dei bambini è diventato completamente tollerante, mentre il 54% è riuscito ad assumere solo una quantità limitata di LV (5-150 ml) e un ultimo 10% non è stato in grado di completare il protocollo a causa dell'insorgenza di reazioni avverse. In 4 bambini è stato necessario intervenire con la somministrazione intramuscolare di adrenalina e altri 2, infine, sono stati ricoverati in un reparto d'emergenza.

La seconda variabile che può condizionare l'esito della DOPA è il tipo di protocollo di desensibilizzazione adottato. In generale, ad oggi, ne sono stati utilizzati due principali tipi: "rush", in cui la dose massima finale del cibo reintrodotta è raggiunta in pochi giorni ¹⁰⁻¹⁷, e "lungo termine", in cui essa viene raggiunta dopo alcuni mesi ^{6,18-33}. In alcuni studi sono stati adottati protocolli misti ^{10,34}.

Come era prevedibile, i protocolli rush si sono rivelati più rischiosi anche se, nel complesso, essi non sono fra loro confrontabili in quanto effettuati con alimenti diversi quali LV^{10 11 14}, pomodoro¹², arachidi^{13 16}, uovo di gallina¹⁵. Inoltre, la maggior parte di questi studi sono aneddotici poiché riguardano soltanto singoli casi¹¹⁻¹³ o trattano un numero limitato di soggetti¹⁴. In alcuni studi, inoltre, la fase rush è preliminare a un protocollo a lungo termine^{10 16}.

La maggior parte degli studi a lungo termine iniziano con dosi molto basse dell'alimento cui segue il tentativo di raggiungere, in tempi variabili, le dosi più alte oppure la dose massima tollerata^{6 18-23 25-28}. A causa della loro lunghezza, tali protocolli debbono essere necessariamente effettuati a domicilio e, quindi, in un ambiente non protetto. Per questo motivo, a nostro parere, il problema della sicurezza del protocollo deve essere considerata una priorità; ma se si analizzano attentamente le schedule adottate in molti di questi studi, si nota che l'incremento tra le dosi non è così regolare come l'esigenza di una certa sicurezza richiederebbe. Al fine di chiarire il metodo da noi utilizzato⁶ ci avvarremo di un semplice esempio che ci aiuterà ad analizzare in dettaglio tre protocolli "lungo termine", fra cui il nostro, descritti in letteratura.

A titolo di esempio, dunque, immaginiamo che una dose iniziale di 10 ml di LV debba essere raddoppiata nell'arco di 10 giorni, per raggiungere una dose finale di 20 ml. Il modo più semplice e intuitivo per raggiungere tale scopo potrebbe sembrare quello di aggiungere alla prima dose di 10 ml, 1 ml di LV ogni giorno, per arrivare alla dose di 20 ml al 10° giorno (Fig. 1A, lato sinistro). Questa progressione (rappresentata su una curva in Fig. 1A) è solo apparentemente regolare. In effetti, se guardiamo i fattori di incremento tra le dosi (vale a dire la percentuale di incremento fra una dose e la dose successiva), si nota che essi sono diversi per ogni giorno, essendo il primo incremento pari al 10% (da 10ml a 11ml) e l'ultimo del 5,3% (da 19 ml a 20 ml) (Fig. 1A, lato destro). Dal punto di vista della sicurezza, è ragionevole pensare che il rischio di un evento avverso possa essere più probabile il primo giorno (quando l'incremento è del 10%) rispetto all'ultimo giorno (quando l'incremento è del 5,3%). È altresì ragionevole pensare che il modo migliore per distribuire il rischio in modo omogeneo durante l'intero periodo sia di applicare lo stesso fattore di incremento (in questo caso del 7, 2%) tra tutte le dosi (Fig. 1B). Vedremo in seguito come questo fattore di incremento costante possa essere calcolato.

Ora applicheremo lo stesso metodo di analisi a due studi che hanno adottato un protocollo a lungo termine. Nello studio di Patriarca et al.¹⁸ il protocollo prevedeva la somministrazione di 120 millilitri di LV in 103 giorni, a partire da 1 goccia di LV diluito 1:10. Nello studio di Staden et al.²⁴, invece, era prevista la somministrazione di 250 ml di LV in un periodo di 67 giorni, a partire da 1 goccia di LV diluito 1:100. Sul lato sinistro della Figura 2 (parte A e B) sono state riportate su una curva le quantità giornaliera di LV somministrate durante i due studi citati. Sul lato destro della stessa Figura 2 (parte A e B) abbiamo invece calcolato, come abbiamo fatto nell'esempio precedente, gli incrementi tra le dosi somministrate nei protocolli. È evidente che la schedula di somministrazione del LV non è regolare né nel protocollo di Patriarca et al.¹⁸, né nel protocollo di Staden et al.²⁴, poiché il fattore di incremento tra le dosi non è costante come, secondo il nostro parere, sarebbe auspicabile. Altri esempi^{10 14 23 26 35-37} di come un protocollo costruito empiricamente possa presentare un incremento non graduale delle dosi sono illustrati nella Figura 3. Come si può risolvere il problema di calcolare esattamente il fattore di incremento tra due dosi consecutive?

Cenni storici sulla accordatura degli strumenti musicali

Nell'Europa del XVII sec., musicisti e teorici musicali hanno dovuto affrontare un problema simile al nostro, quando si è trattato di mettere a punto l'accordatura e l'intonazione di vari strumenti musicali (liuto, violino, clavicembalo ecc.) nel caso che essi dovessero essere suonati insieme, per esempio, in duo o in una piccola orchestra. Non è facile oggi per noi per capire questo concetto, ma possiamo immaginare che l'effetto sonoro di due strumenti accordati in modo diverso equivalga ad ascoltare uno strumento perfettamente accordato che accompagna un cantante completamente stonato (o viceversa).

Diamo per prima cosa uno sguardo alla tastiera di un pianoforte con cui tutti abbiamo familiarità (Fig. 4). Le note che noi conosciamo (sette) sono distribuite sui tasti bianchi, ma ad esse vanno aggiunte quelle dei tasti neri (altre cinque per un totale di dodici) che hanno lo stesso nome della nota che li precede, ma con l'aggiunta del simbolo # (diesis) che sta ad indicare che è più elevata esattamente di mezzo tono rispetto alla nota

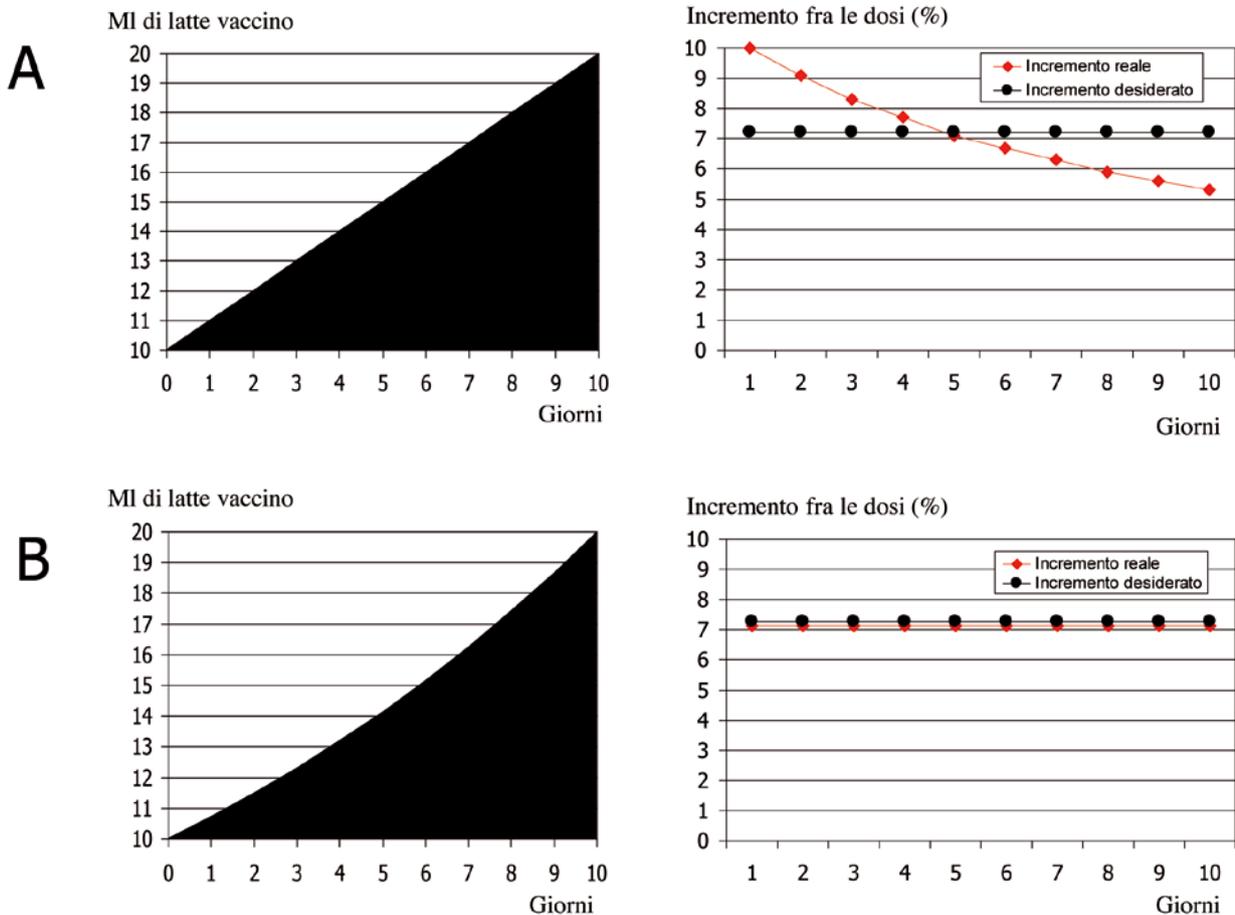


Fig. 1. Un esempio di come sia facile costruire una curva apparentemente progressiva, ma in realtà imprecisa.

A. Se, partendo da 10ml, volessimo arrivare a somministrare una dose finale di 20ml nell’arco di 10 giorni, il modo più semplice potrebbe sembrare quello di aggiungere 1 ml di latte vaccino al giorno dalla dose iniziale di 10ml (10ml, 11ml, 12ml e così via fino a 20ml), ottenendo così un incremento apparentemente graduale delle dosi (lato sinistro). Se però osserviamo gli incrementi percentuali fra le dosi (lato destro), possiamo notare che essi non sono regolari lungo l’intero periodo di 10 giorni. Infatti, il primo incremento da 10ml a 11ml è del 10%, ma l’ultimo incremento da 19ml a 20ml è del 5,3%. Anche gli altri incrementi sono diversi l’uno dall’altro (vedi curva lato destro). Per ragioni di sicurezza dovrebbe essere desiderabile un incremento costante da una dose all’altra.

B. In questo caso l’incremento fra le dosi è stato calcolato applicando un fattore di incremento che corrisponde alla radice 10^a di 2 ($10^{\circ}\sqrt{2} = 1,071773$, come spiegato nella Tabella I). La parte destra della figura mostra che l’incremento fra due dosi consecutive è costante (7,2%) e che le dosi somministrate sono diverse dall’esempio della Figura A poiché, in questo caso, l’incremento è regolare (10ml, 10,7ml, 11,5ml e così via fino a 20ml) (vedi testo e Tab. I per i dettagli).

precedente. In passato questa distanza di mezzo tono non era così precisa e da questo scaturivano difficoltà di accordatura. Per superare questo problema, nei paesi occidentali è stato adottato il sistema del cosiddetto “temperamento equabile”³⁸. Per mezzo di esso, la di-

stanza fra una nota (ad esempio la nota ‘DO’, la cui frequenza è di 262Hz) e la successiva ottava (ovvero lo stesso DO, ma più acuto, che ha una frequenza doppia di 524Hz) è stata divisa in 12 intervalli (o semitoni) identici (o “uguali” o “equabili”) (vedi Figura 4 per

maggiori dettagli sulle note di una tastiera). In questo modo il rapporto della frequenza tra 2 note musicali successive (ad esempio DO e DO#, che, come detto, distano fra loro di mezzo tono) era lo stesso di quello fra un'altra nota qualsiasi (ad esempio MI) e la sua nota successiva (FA, che dista dal MI mezzo tono). Quindi, il fattore di incremento che bisognava applicare alla frequenza di una nota per arrivare al semitono successivo era stato reso uguale per qualunque nota (ad esempio, per passare dalla nota FA al semitono successivo che è FA#). In precedenza la progressione delle note era basata su altri criteri e, quindi, la frequenza di alcune note ha dovuto subire una correzione (ovvero un "temperamento") che ha reso l'intervallo fra una nota e la successiva uguale ("equabile") l'uno all'altro. In altre parole, il "temperamento equabile" è consistito nel raddoppiare la frequenza di una certa nota attraverso 12 gradini (= 12 semitoni) uguali, essendo il fattore di incremento tra una nota e il semitono successivo costante. Il dibattito sul "temperamento equabile" delle note musicali è iniziato fin dal IV sec. a.C. con il filosofo greco Aristosseno, ma è stato Vincenzo Galilei (1520-1591, padre di Galileo) uno dei primi a studiare e applicare il concetto di "temperamento equabile" alle dodici note che costituiscono l'intervallo dell'ottava, componendo una serie di scale per liuto, una su ciascuna delle 12 note della scala cromatica ("Fronimo", 1584).

Altri liutisti italiani come Giacomo Gorzanis (1520-1575), Francesco Spinacino (XV secolo - 1507?) e Giovanni Maria Lanfranco (XV secolo - 1545) hanno scritto musica basata sul "temperamento equabile", ma sembra che Simon Stevin (1548-1620) sia stato il primo a citare "la radice dodicesima di due" come un modo di calcolare l'intervallo esatto tra due note consecutive, separate da un intervallo di mezzo tono e che raddoppi la frequenza di una nota in 12 passaggi uguali fra di loro. Purtroppo, il calcolo descritto nel suo manoscritto 'Van de Spiegheling der signconst' (ca. 1605) era molto approssimativo.

In epoca barocca il dibattito ha coinvolto altri importanti musicisti e teorici come Girolamo Frescobaldi (1583-1643) e Francesco Tartini (1692-1770), ma è stato Andreas Werckmeister (1645-1706) che per primo ha coniato il termine 'ben temperato' e ha descritto in modo accurato e preciso il sistema noto come il temperamento di Werckmeister nella sua opera "Il temperamento musicale" (1691, titolo originale tedesco "Musikalische Temperatur").

È generalmente accettato che l'esempio più godibile e perfetto di questo moderno sistema di accordatura

sia il capolavoro di Johann Sebastian Bach "Il clavicembalo ben temperato" (1722, titolo dell'originale tedesco "Das Wohltemperierte Klavier"), una raccolta di 24 preludi e fughe per clavicembalo, una per ognuna delle 12 chiavi musicali maggiori e minori. In quest'opera il compositore ha adottato il sistema di accordatura del "temperamento equabile", in modo da dimostrare l'equivalenza perfetta tra le composizioni musicali, indipendentemente dalla chiave musicale scelta.

Come applicare il "temperamento equabile" di Werckmeister al nostro lavoro, come Bach ha fatto nel suo

Come abbiamo visto, dal punto di vista musicale, il problema teorico consisteva nel dover raddoppiare la frequenza di una nota mediante 12 passi uguali e Werckmeister ha calcolato che il fattore di incremento per cui la frequenza della nota precedente doveva essere moltiplicata per ottenere la frequenza della nota successiva corrispondeva alla radice 12^a di 2 ($^{12}\sqrt{2} = 1,059463$), essendo 12 il numero degli intervalli attraverso cui la frequenza doveva essere raddoppiata ($\times 2$). È facile osservare che il problema matematico dei musicisti sarebbe identico al nostro qualora si volesse raddoppiare, per esempio, una data dose di LV in 12 giorni.

Come conseguenza, nel nostro studio ⁶, al fine di risolvere il problema della dose crescente e regolare del protocollo di desensibilizzazione da noi adottato, abbiamo applicato la regola del temperamento di Werckmeister usato da Bach, con alcune modifiche, in modo da adattarla alle nostre esigenze. Il nostro protocollo prevedeva la somministrazione di 200 ml di LV in 6 mesi a partire dalla dose di 1 goccia di LV diluita 1:25. Abbiamo deciso di raddoppiare le dosi ogni 7 giorni fino al giorno 70 e, successivamente, di raddoppiare le dosi di LV ogni 16 giorni, per raggiungere la dose finale di 200 ml in circa 6 mesi. Di conseguenza, durante la prima fase (i primi 70 giorni) il fattore di incremento tra due dosi consecutive è stato la radice 7^a di 2 ($^7\sqrt{2} = 1,104090$), essendo 7 i giorni in cui abbiamo deciso di raddoppiare la dose. Durante la seconda fase (gli ultimi 110 giorni) il fattore di incremento è stato la radice 16^a di 2 ($^{16}\sqrt{2} = 1,044274$), essendo, in questa seconda fase, 16 i giorni in cui abbiamo deciso di raddoppiare la dose. Sul lato

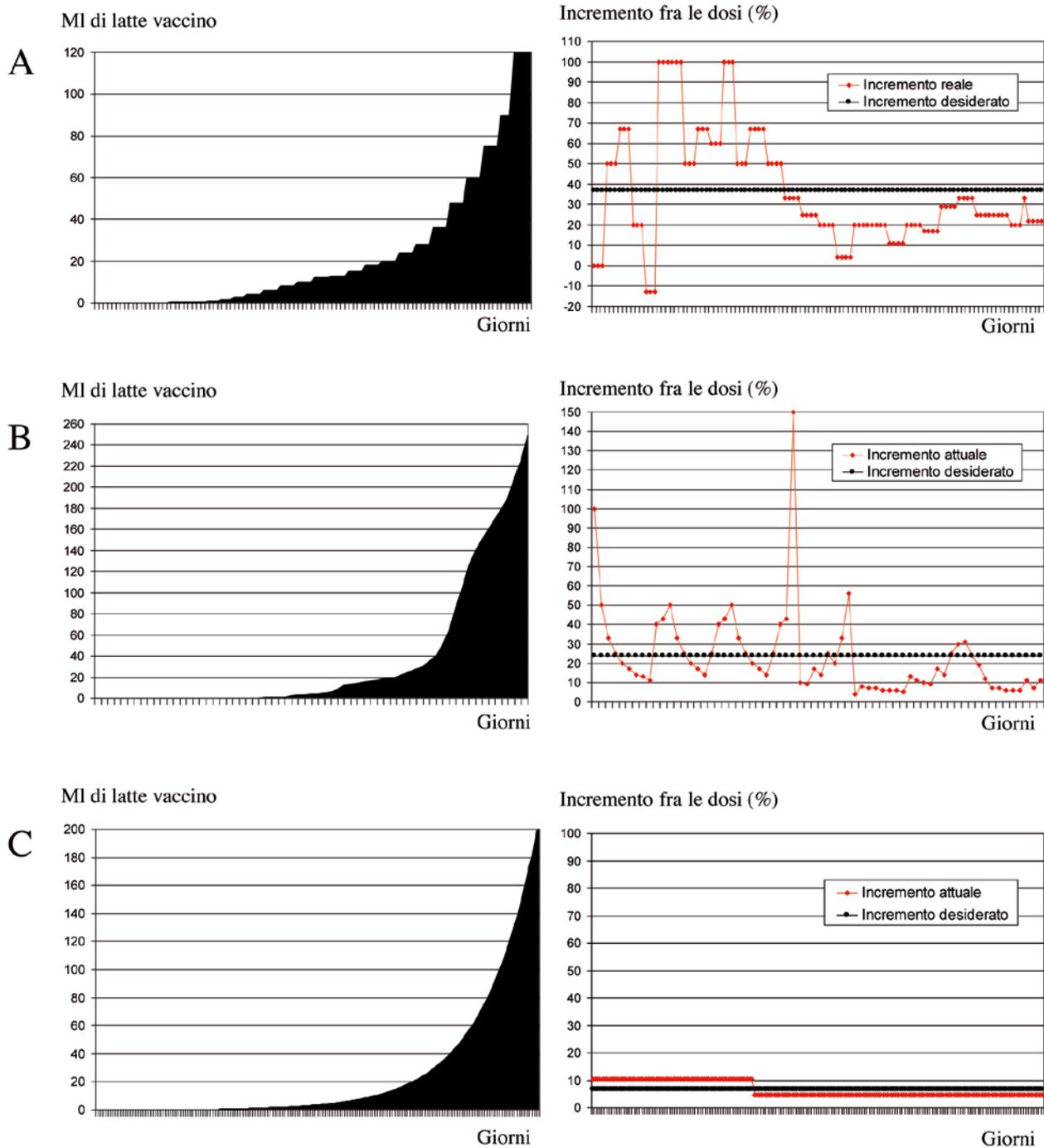


Fig. 2. Sul lato sinistro della figura, sono state riportate in un grafico le quantità di latte vaccino (ml) somministrate secondo i protocolli di desensibilizzazione adottati da Patriarca et al. (A – Rif. 4), Staden et al. (B – Rif. 18) e Meglio et al. (C – Rif. 8). Sul lato destro della figura sono state calcolate le variazioni percentuali fra la dose precedente e quella successiva. Appare evidente che negli studi di Patriarca e Staden a una schedula di somministrazione apparentemente graduale (A and B, lato sinistro), corrisponde, in realtà, un’elevata variabilità delle percentuali di incremento fra le dosi (A e B, lato destro). Invece, nel nostro lavoro la schedula di somministrazione è graduale (C, lato sinistro) e corrisponde ad un incremento costante fra le dosi (C, lato destro) (vedi testo per i dettagli).

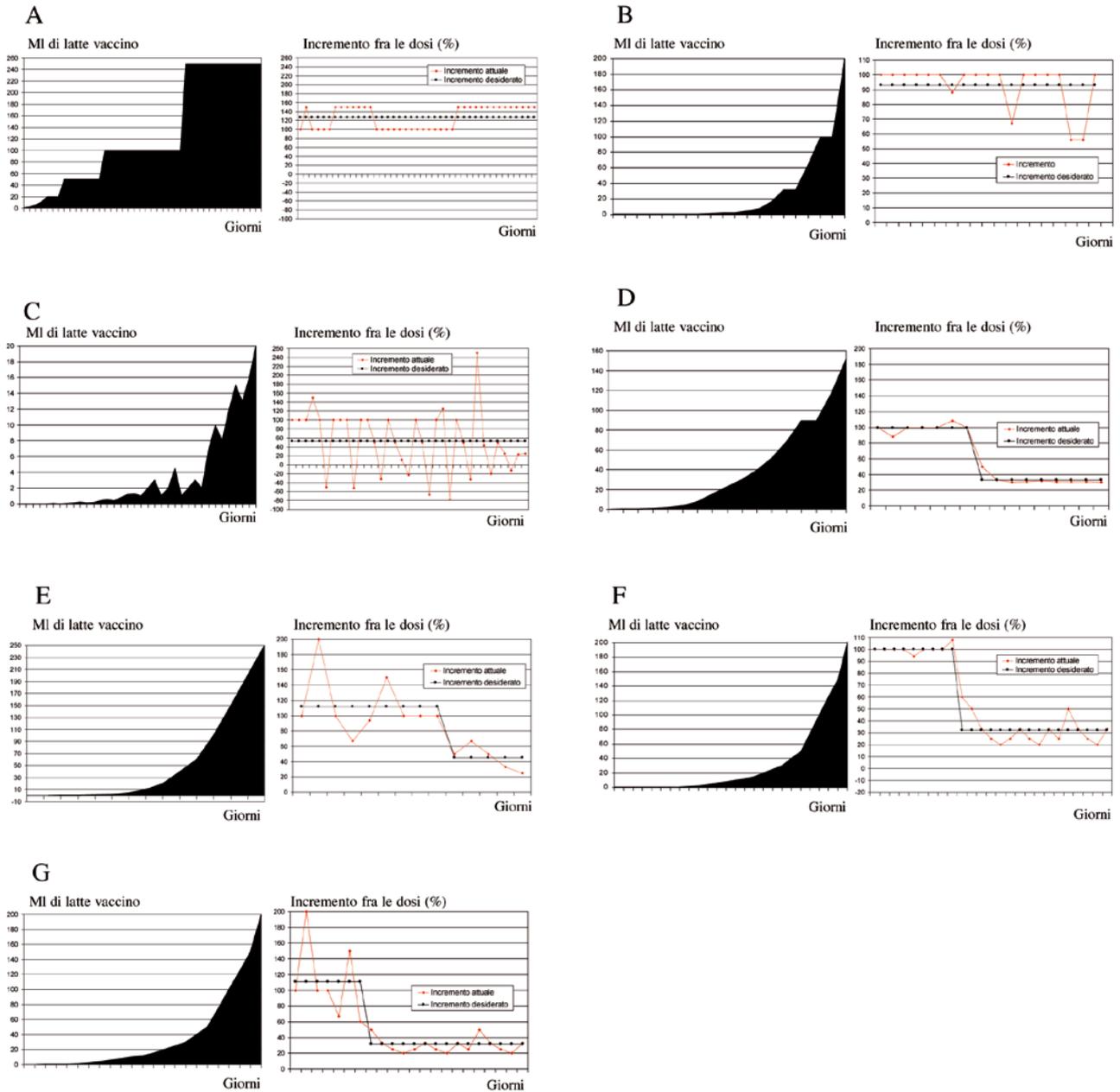


Fig. 3. In questa figura sono illustrati alcuni esempi di come schedule di somministrazione della DOPA elaborate empiricamente possano discostarsi in maniera sensibile da una curva ipotetica che descriva un'introduzione graduale e costante dell'alimento (in questo caso il latte vaccino). A - Morisset et al. (Rif. 23); B - Martorell Aragonés et al. (Rif. 14); C - Longo et al. (fase di induzione) (Rif. 10); D - Skripak et al. (Rif. 35); E - Zapatero et al. (Rif. 26); F - Alvaro et al. (Rif. 36); G - Sanchez-Garcia et al. (Rif. 37).

sinistro della Figura 2 (parte C) è stata tracciata la quantità giornaliera di LV somministrata durante il protocollo così calcolato, mentre sul lato destro, è stato creato un grafico che descrive gli incrementi. È evidente che l'incremento è stato regolare durante tutto il periodo di 6 mesi del protocollo.

Applicazioni

Da quanto finora esposto consegue che, una volta che sia stato deciso in quanti giorni debba avvenire il raddoppio della dose, l'applicazione di questo metodo permette di calcolare il fattore di incremento tra

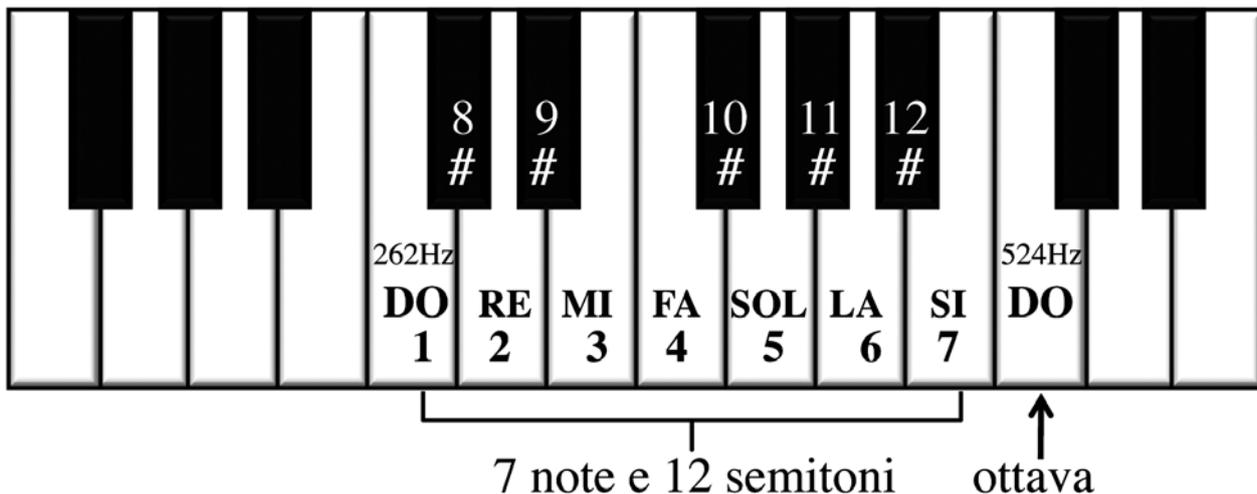


Fig. 4. Tutti noi conosciamo il nome delle 7 note che corrispondono ai tasti bianchi del pianoforte (DO, RE, MI, FA, SOL, LA, SI). Quando si giunge all'ottava nota il ciclo ricomincia (DO ecc.) con la nota avente lo stesso nome ma con la differenza che essa vibra con una frequenza doppia. Nel nostro esempio, quindi, il primo DO vibra a 262Hz e il secondo, quello dell'ottava più alta, vibra invece a 524Hz. Conosciamo anche i tasti neri del pianoforte e anche essi sono delle note e così DO# (diesis) è il tasto nero che segue il DO ed è più alto di mezzo tono, RE# è quello che segue il RE e così via. Non si osserva il tasto nero dopo le note MI e SI poiché la distanza tra MI-FA e SI-DO è già mezzo tono (mentre la distanza fra le altre note consecutive è di 1 tono). Cosicché ne deriva che il vero numero di note che separano il DO da quello successivo (l'ottava, che vibra al doppio della frequenza) sono 12. Possiamo anche dire che il raddoppio della frequenza della nota DO (detto intervallo di ottava) avviene attraverso 12 (semitoni) uguali.

le dosi, in modo che esse possano essere aumentate ogni volta nella medesima percentuale, in maniera assolutamente graduale e regolare.

La Tabella I fornisce i fattori di incremento per il calcolo su come raddoppiare una data dose in un numero di passaggi che va da 1 a 20. Per creare una schedula di somministrazione graduale, dobbiamo per prima cosa indicare la quantità iniziale da somministrare e la dose finale che intendiamo raggiungere. Quindi, dobbiamo decidere il numero di passaggi con cui intendiamo raddoppiare la dose (per esempio, la dose può essere raddoppiata ogni 10 giorni oppure ogni 10 minuti). Definito tutto questo, si farà riferimento alla tabella per conoscere il fattore di incremento con cui la dose precedente deve essere moltiplicato per ottenere la dose successiva.

Gli esempi descritti in dettaglio nella tabella permettono la creazione di una schedula adatta alla somministrazione incrementale e regolare di un alimento. La trasposizione grafica di queste schedule restituirà una curva assolutamente regolare.

Va notato che questo metodo non è applicabile alla sola DOPA, ma è utile in qualsiasi situazione in cui

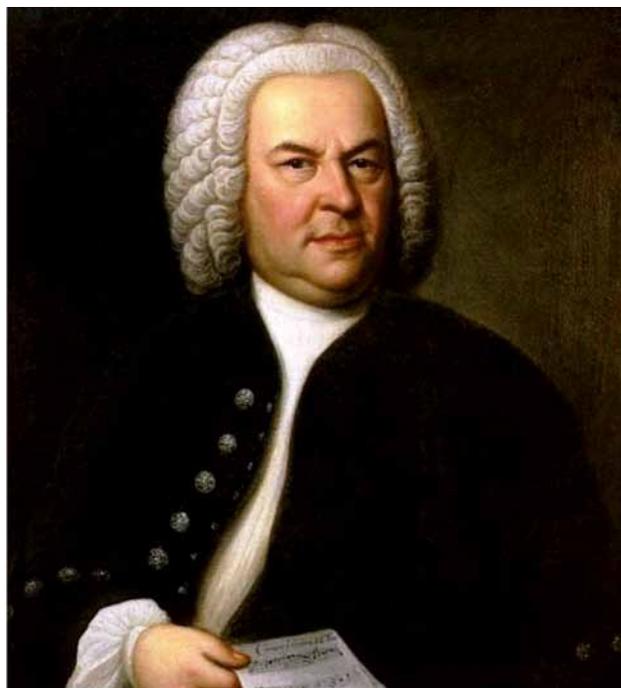


Fig. 5. Ritratto di Johann Sebastian Bach (Elias Gottlob Haussmann, 1748).

Tab. I. Fattori di incremento calcolati per raddoppiare una dose in modo graduale e costante in 1-20 passaggi a seconda delle esigenze imposte dal protocollo di desensibilizzazione.

Numero di passaggi attraverso cui vogliamo raddoppiare la dose (n)	Radice ennesima di 2	Fattore di incremento fra le dosi
1	$1\sqrt{2}$	= 2,000000
2	$2\sqrt{2}$	= 1,414214
3	$3\sqrt{2}$	= 1,259921
4	$4\sqrt{2}$	= 1,189207
5	$5\sqrt{2}$	= 1,148698
6	$6\sqrt{2}$	= 1,122462
7	$7\sqrt{2}$	= 1,104090
8	$8\sqrt{2}$	= 1,090508
9	$9\sqrt{2}$	= 1,080060
10	$10\sqrt{2}$	= 1,071773
11	$11\sqrt{2}$	= 1,065041
12	$12\sqrt{2}$	= 1,059463
13	$13\sqrt{2}$	= 1,054766
14	$14\sqrt{2}$	= 1,050757
15	$15\sqrt{2}$	= 1,047294
16	$16\sqrt{2}$	= 1,044274
17	$17\sqrt{2}$	= 1,041616
18	$18\sqrt{2}$	= 1,039259
19	$19\sqrt{2}$	= 1,037155
20	$20\sqrt{2}$	= 1,035265

Questa Tabella illustra come calcolare un **fattore di incremento** fra le dosi tale che l'aumento dalla dose precedente a quella successiva sia costante e regolare. Questo permette di costruire una schedula di somministrazione progressiva di qualunque sostanza in modo assolutamente graduale (ad esempio alimenti per la DOPA, allergeni per l'immunoterapia, incluso il veleno di imenotteri, farmaci in situazioni sperimentali).

Per raggiungere questo scopo dobbiamo per prima cosa decidere le quantità della prima e dell'ultima dose; il secondo passo è decidere in quanti passaggi noi vogliamo raddoppiare la dose (questa tabella considera da 1 a 20 passaggi, v. colonna del lato sinistro); il terzo passo è trovare sulla tabella il **fattore di incremento** per cui la dose precedente deve essere moltiplicata al fine di ottenere la dose successiva (vedi colonna del lato destro).

Esempio 1: poniamo il caso che si abbia bisogno di partire da una dose di 100ml (giorno 0) e di doverla raddoppiare, arrivando a 200ml in 10 giorni (10 passaggi). In questo caso dobbiamo moltiplicare la prima dose (giorno 0 = 100ml) per il **fattore di incremento** che corrisponde alla radice 10^a di 2 ($10\sqrt{2} = 1,071773$, come indicato in tabella) per ottenere la seconda dose (giorno 1 = 107,2ml). Dopo questo, dobbiamo moltiplicare la seconda dose per lo stesso **fattore di incremento** per ottenere la terza dose (giorno 2 = 114,9), e così via fino al raggiungimento dell'ultima dose (giorno 10 = 200ml).

Abbiamo usato il **fattore di incremento** che corrisponde alla radice 10^a di 2 ($10\sqrt{2} = 1,071773$) poiché abbiamo deciso di raddoppiare la dose in 10 giorni. Se avessimo deciso di raddoppiare la dose in 5 giorni, avremmo dovuto usare il **fattore di incremento** che corrisponde alla radice 5^a di 2 ($5\sqrt{2} = 1,148698$, come indicato in tabella).

Esempio 2: poniamo il caso che si abbia bisogno di partire da una dose di 1ml e terminare con una dose di 128ml. In questo caso il 1° raddoppio della dose porterebbe la quantità da 1ml a 2ml, il 2° raddoppio da 2ml a 4ml e così via, fino al 7° raddoppio che porterebbe la quantità da 64ml alla dose finale di 128ml. Se noi decidessimo di raddoppiare la dose ogni 5 giorni (cioè 5 intervalli graduali per ogni raddoppio) l'intero periodo di somministrazione durerebbe 35 giorni (7 raddoppi ognuno della durata di 5 giorni). A questo punto noi dobbiamo moltiplicare la 1a dose (1ml) per il **fattore di incremento** che corrisponde alla radice 5^a di 2 ($5\sqrt{2} = 1,148698$, come indicato in tabella) per ottenere la seconda dose (= 1,15ml). Dopo questo dobbiamo moltiplicare di nuovo la seconda dose (= 1,15ml) per lo stesso **fattore di incremento** per ottenere la 3^a dose (= 1,32ml), e così via fino alla 35^a dose (= 128ml).

Abbiamo usato il **fattore di incremento** che corrisponde alla radice 5^a di 2 ($5\sqrt{2} = 1,148698$) poiché abbiamo deciso di raddoppiare la dose in 5 giorni. Se noi avessimo deciso di raddoppiare la dose in 14 giorni, avremmo dovuto usare il **fattore di incremento** che corrisponde alla radice 14^a di 2 ($14\sqrt{2} = 1,050757$, come indicato in tabella).

sia necessario aumentare una data sostanza in modo graduale e costante. Può quindi essere applicato qualora si debba aumentare gradualmente un farmaco in una situazione clinica o sperimentale oppure nel caso dell'immunoterapia specifica con inalanti o con il più rischioso veleno di imenotteri.

Anche se tutti i calcoli possono essere facilmente effettuati con un computer (utilizzando un programma come Microsoft Excel®), essi possono essere eseguiti anche con una semplice calcolatrice o persino con carta e penna. Ciò è particolarmente importante in situazioni in cui le tecnologie moderne non

sono sempre disponibili, come nei paesi in via di sviluppo.

Conclusioni

Recentemente il problema delle allergie alimentari IgE-mediate ha ricevuto una crescente attenzione e anche se il trattamento standard prevede l'eliminazione dell'alimento responsabile dalla dieta ed educare i pazienti circa le opportune misure di emergenza da adottare in caso di reazioni allergiche, i tentativi di

ottenere la tolleranza alimentare mediante la somministrazione orale di dosi crescenti del cibo incriminato sono diventati più comuni. Poiché i protocolli di desensibilizzazione con alimento sono rischiosi, è importante tentare di aumentarne la sicurezza, soprattutto se è prevista la somministrazione domiciliare dell'alimento. In generale, il successo di questi protocolli dipende dalle caratteristiche individuali del soggetto allergico e dalla modalità di somministrazione cibo.

Confrontando le schedule della DOPA adottate in molti dei protocolli di desensibilizzazione descritti in letteratura, abbiamo evidenziato che spesso essi presentano incrementi irregolari dell'alimento con possibili ripercussioni, a nostro parere, sulla sicurezza e, in ultima analisi, sull'efficacia del trattamento.

Inspirandoci al "temperamento equabile" utilizzato da Bach e altri musicisti del XVII sec. per accordare gli strumenti musicali, è stato descritto un nuovo metodo che permette di calcolare un fattore di incremento tra dosi consecutive, per realizzare una scheda di risomministrazione del cibo che assicuri un incremento costante e regolare delle quantità introdotte. La trasposizione di questa scheda su un grafico restituisce una curva molto regolare.

Questo metodo, utile per la DOPA, può essere applicato in ogni situazione che richieda l'aumento costante e graduale anche di altre sostanze come farmaci o prodotti per l'immunoterapia specifica per allergeni inalanti o veleno d'imenotteri.

Si propone di chiamare questo metodo **BACH** dall'acronimo, in lingua inglese, di "**B**uilding an **A**llergen-augmentation **C**urve **H**armosiously" (costruzione di una curva relativa all'incremento di allergene in modo armonico).

Ringraziamenti

L'autore ingrazia il Prof. Ettore Cardi e il Dr. Enrico Scala per la revisione del manoscritto.

Bibliografia

- 1 Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S116-25.
- 2 Green TD, Burks AW. *Oral food desensitization*. Curr Allergy Asthma Rep 2010;10:391-7.
- 3 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. J Allergy Clin Immunol 2010;126:1105-18.

- 4 Palmer D, Prescott SL. *Randomised controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now?* Curr Op Allergy Clin Immunol 2013;13:296-305.
- 5 Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. *Food allergy therapy: is a cure within reach?* Pediatr Clin North Am 2011;58:511-30.
- 6 Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy*. Allergy 2004;59:980-7.
- 7 Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, et al. *Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:458-63.
- 8 Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al. *Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1622-4.
- 9 Bedoret D, Singh AK, Shaw V, et al. *Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab*. Mucosal Immunol 2012;5:267-76.
- 10 Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-7.
- 11 Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, et al. *Oral rush desensitization to milk*. Allergy 1999;54:894-5.
- 12 Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, et al. *Oral rush desensitization with tomato: a case report*. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16:214-7.
- 13 Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. *Oral rush desensitization in peanut allergy: a case report*. Dig Dis Sci 2006;51:471-3.
- 14 Martorell Aragonés A, Félix Toledo R, Cerdá Mir JC, et al. *Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years*. Allergol et Immunopathol 2007;35:174-6.
- 15 Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. *Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up*. Allergol Int 2010;59:43-51.
- 16 Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. *Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:83-91.
- 17 García Rodríguez R, Urra JM, Feo-Brito F, et al. *Oral*

- rush desensitization to egg: efficacy and safety.* Clin Exp Allergy 2011;41:1289-96.
- 18 Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. *Food allergy in children: Results of a standardized protocol for oral desensitization.* Hepatogastroenterology 1998;45:52-8.
 - 19 Ruëff F, Eberlein-König B, Przybilla B. *Oral hyposensitization with celery juice.* Allergy 2001;56:82-3.
 - 20 Mempel M, Rakoski J, Ring J, et al. *Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:1406-9.
 - 21 Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, et al. *New protocol for desensitization to wheat allergy in a single case.* Dig Dis Sci 2005;50:1708-9.
 - 22 Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. *Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:199-205.
 - 23 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. *Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy.* Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:12-9.
 - 24 Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: Efficacy and clinical patterns of reaction.* Allergy 2007;62:1261-9.
 - 25 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.
 - 26 Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, et al. *Oral desensitization in children with cow's milk allergy.* J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18:389-96.
 - 27 Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:292-300.
 - 28 Mori F, Bianchi L, Pucci N, et al. *CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells are not involved in oral desensitization.* Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23:359-61.
 - 29 Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, et al. *A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy.* Allergy Asthma Proc 2009;30:443-8.
 - 30 Kaneko H, Teramoto T, Kondo M, et al. *Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols.* J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:538-9.
 - 31 Ojeda P, Ojeda I, Pineda F, et al. *Induction of oral tolerance to peanut: a successful home-based protocol.* J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:524-8.
 - 32 Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. *Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study.* Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:376-81.
 - 33 Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. *A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:654-60.
 - 34 Vickery BP, Pons L, Kulis M, et al. *Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance.* Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:444-50.
 - 35 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.
 - 36 Alvaro M, Giner MT, Vázquez M, et al. *Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year.* Eur J Pediatr 2012;171:1389-95.
 - 37 Sánchez-García S, Rodríguez del Río P, Escudero C, et al. *Efficacy of oral immunotherapy protocol for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy.* Isr Med Assoc J 2012;14:43-7.
 - 38 Murray JB. *Tuning And Temperament: A historical survey.* Michigan State College Press 1951.

Le immunoglobuline per uso endovenoso: efficacia, tollerabilità e consumo

Isabella Quinti, Giuseppe Barilaro



Parole chiave: immunoglobuline, endovenoso, sottocutaneo, plasma, ipogammaglobulinemia, eventi avversi

Abstract

Le immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG) e sottocutaneo (SCIG) sono utilizzate nel trattamento di numerose condizioni cliniche e consistono principalmente in IgG polivalenti. Il trattamento sostitutivo con IgG è la terapia standard per i deficit primitivi di anticorpi (PAD) ed ha lo scopo di sostituire gli anticorpi mancanti e quindi prevenire il verificarsi di infezioni. La terapia sostitutiva generalmente prevede la somministrazione di immunoglobuline al dosaggio di 400-600 mg/kg ogni 3-4 settimane. La nostra esperienza ha dimostrato che i migliori risultati terapeutici possono essere ottenuti riducendo gli intervalli di somministrazione nei pazienti con alto rischio infettivo. La frequenza di reazioni è stata estremamente bassa. I nostri dati dimostrano: 1) un buon profilo di tollerabilità delle IgVena Kedrion; 2) la necessità di individualizzare lo schema di trattamento sulla base del fenotipo clinico ed immunologico di ciascun paziente, tenendo conto della grande variabilità dei quadri clinici associati ad ogni singola entità nosologica e dei fattori di rischio individuati per ciascuna complicanza associata alla malattia. Individualizzare il trattamento significa stabilire per ogni paziente il rapporto rischio-beneficio di ogni dosaggio somministrato.

Uso delle immunoglobuline nei pazienti affetti da Immunodeficienze Primitive e in altre condizioni cliniche

Le immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG) e sottocutaneo (SCIG) sono utilizzate nel trattamento di numerose condizioni cliniche. Preparate a partire dal plasma raccolto da diverse migliaia di donatori, le immunoglobuline prodotte per uso terapeutico consistono principalmente in IgG polivalenti.

Il trattamento sostitutivo con IgG è la terapia standard per i deficit primitivi di anticorpi (PAD) ed ha lo scopo di sostituire gli anticorpi mancanti e quindi prevenire il verificarsi di infezioni. La terapia sostitutiva generalmente prevede la somministrazione di immunoglobuline al

dosaggio di 400-600 mg/kg ogni 3-4 settimane. Ci sono ancora ampie discussioni circa i tempi della somministrazione, le dosi da somministrare per ottenere il regime profilattico ottimale, considerando anche che il sistema di cura è un importante determinante nell'esito della terapia¹⁻³.

Le immunoglobuline, come terapia immunomodulante, vengono utilizzate nel trattamento di diverse condizioni cliniche, dalla terapia delle malattie autoimmuni ed ematologiche al trattamento dei vari disordini neuroimmunologici. L'utilizzo immunomodulante prevede generalmente una dose di 2g/kg di immunoglobuline al mese, la cui somministrazione viene effettuata suddividendo la dose in 1-5 giorni consecutivi.

Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma

isabella.quinti@uniroma1.it

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

La FDA americana ha approvato l'uso delle immunoglobuline per il trattamento di immunodeficienze primitive, porpora trombocitopenica autoimmune, malattia di Kawasaki, trapianto di midollo osseo in pazienti con più di 20 anni, leucemia linfatica cronica, AIDS pediatrico. Analogamente in Italia, le indicazioni al trattamento con IVIG includono le immunodeficienze primitive, la porpora trombocitopenica autoimmune, la malattia di Kawasaki, il trapianto di midollo osseo in pazienti con più di 20 anni, la leucemia linfatica cronica, il mieloma multiplo, l'AIDS pediatrico, la sindrome di Guillain Barré. Più recentemente sono state inserite tra le indicazioni cliniche anche la malattia del motoneurone e la polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante.

Molte altre patologie potrebbero beneficiare della terapia con immunoglobuline, ma in attesa dei risultati di studi clinici controllati, la richiesta di immunoglobuline per singoli pazienti affetti da patologie fuori scheda tecnica necessita della approvazione da parte di commissioni terapeutiche aziendali dopo analisi di una documentazione adeguata comprovante risultati positivi ottenuti in almeno un trial pubblicato di fase II ed esaustiva sulle controindicazioni o sulla mancanza di risposta alle terapie convenzionali per quel determinato paziente. Tuttavia alcune condizioni cliniche sono estremamente rare, rendendo la realizzazione di trial clinici estremamente difficoltosa. Trial clinici randomizzati vengono realizzati allo scopo di supportare un utilizzo delle immunoglobuline basato sull'evidenza e per identificare protocolli di somministrazione ideali al fine di massimizzare i benefici di una risorsa limitata, essendo consapevoli del fatto che i diversi sistemi sanitari sono soggetti a pressioni economiche e che una medicina individualizzata e una ricerca sanitaria personalizzata presenta delle sfide metodologiche.

La maggioranza dei pazienti affetti da difetti immunologici primitivi identificati hanno un difetto anticorpale. In Europa il registro della Società Europea per le Immunodeficienze Primitive (ESID) include ora più di 16.000 pazienti affetti da numerose entità nosologiche, di cui più del 50% è affetto da difetti primitivi dell'immunità umorale.

Se è vero che i difetti del compartimento B cellulare sono le condizioni più frequenti, anche altre malattie con difetto combinato grave richiedono terapia sostitutiva. Mentre i pazienti con livelli anticorpali molto bassi, come i pazienti affetti da Agammaglobulinemia X-linked e da Immunodeficienza Comune Variabile, ed i pazienti affetti da altre sindromi quali le sindromi da Iper-IgM, possono essere considerati privi di IgG sieriche funzionali, altri soggetti, con gradi meno severi di immunodeficienza che determinano ipogammaglobulinemia o

difetti delle sottoclassi di IgG, possono conservare, in misura variabile, una certa capacità di produrre anticorpi e nella maggioranza dei casi non richiedono un trattamento sostitutivo con immunoglobuline.

Secondo le nuove linee guida della IUIS (International Union of Immunological Societies) la terapia sostitutiva con IgG dovrebbe essere somministrata anche ai pazienti con livelli sierici normali di IgG, ma con ridotta/assente produzione di anticorpi specifici, quando c'è una evidenza ben documentata di infezioni ricorrenti. Il deficit selettivo di IgA non è una indicazione alla terapia sostitutiva sebbene in alcuni casi una produzione ridotta di IgG specifiche, con o senza deficit della sottoclasse IgG 2, possa coesistere. In questi pazienti la terapia con immunoglobuline potrebbe essere indicata.

Per i pazienti con deficit anticorpali primitivi è importante nella fase di diagnosi procedere a un'attenta valutazione di laboratorio prima di porre diagnosi e prima di iniziare la terapia sostitutiva. Nell'ambito del gruppo di lavoro della IUIS abbiamo recentemente sviluppato un algoritmo che potrebbe aiutare i clinici nel processo diagnostico dei pazienti affetti da ipogammaglobulinemia e nella decisione di intraprendere o meno una terapia con IVIG (Fig. 1).

Individualizzare il trattamento

La sopravvivenza dei pazienti con deficit anticorpale primitivo è aumentata grazie ai progressi nella diagnosi delle infezioni, alla disponibilità della terapia sostitutiva con immunoglobuline ed agli agenti antimicrobici. La terapia sostitutiva è stata riconosciuta come efficace, sebbene non siano ancora stabiliti i livelli basali ottimali di IgG da mantenere nel tempo per ridurre al minimo il rischio infettivo. Nei pazienti affetti da deficit primitivi di anticorpi (PAD) sono state esplorate varie strade riguardo a come personalizzare la terapia sostitutiva e minimizzare gli eventi avversi. Come per altre terapie, potrebbero esserci specifici sottogruppi di pazienti, pur affetti dalla stessa condizione clinica, che necessitano di dosi diverse di Ig⁴⁻⁸. Il trattamento è di norma effettuato mediante somministrazione con IVIG o SCIGs, di solito alla dose di 400-600 mg/kg al mese. La dose cumulativa mensile di IVIG è somministrata ad intervalli di 2, 3 o 4 settimane. Per le SCIGs la dose cumulativa mensile è divisa in una o due somministrazioni settimanali.

Dopo la diagnosi il dosaggio ottimale di immunoglobuline richiesto nel tempo per minimizzare il rischio infettivo non è stato ancora stabilito in maniera definitiva, con una conseguente ampia variabilità nella pratica clinica. Diverse opzioni sono state esplorate

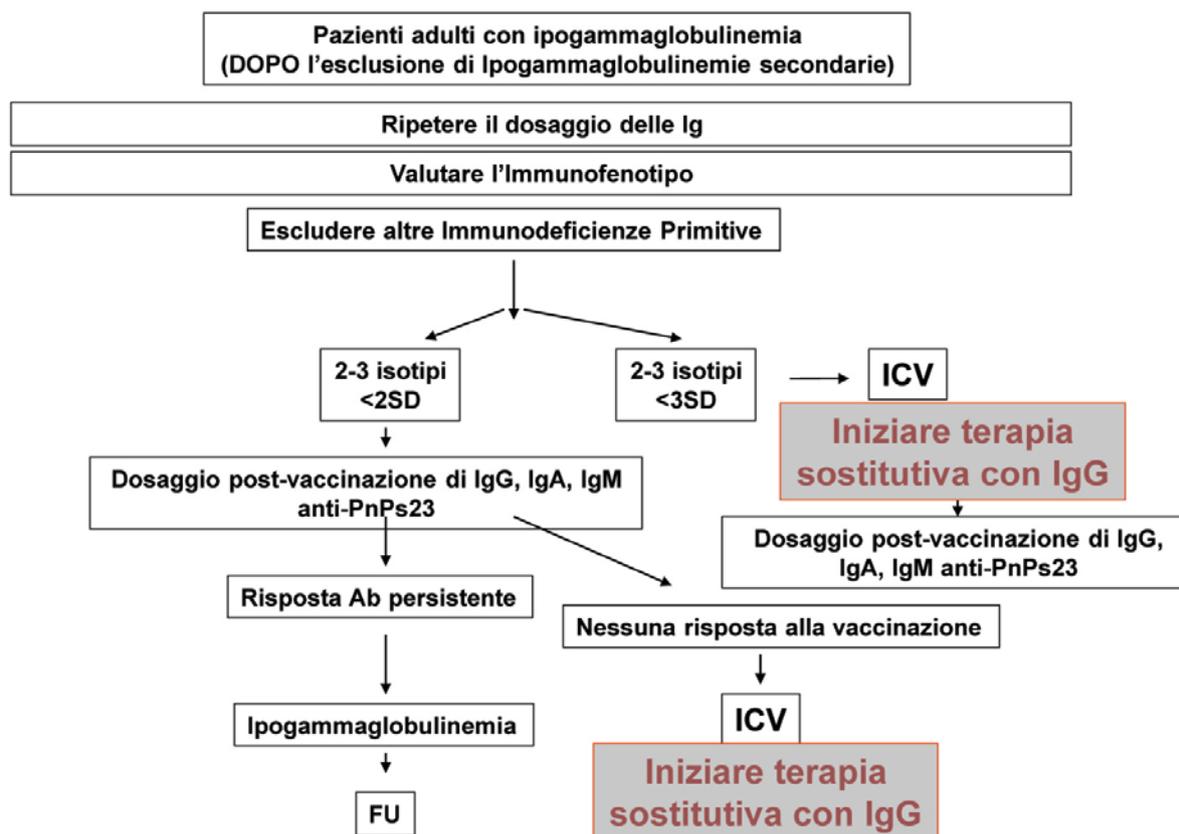


Fig. 1. Pazienti adulti con ipogammaglobulinemia (DOPO l'esclusione di ipogammaglobulinemie secondarie).

per stabilire come si dovrebbero personalizzare le terapie sostitutive.

Un parametro importante sull'efficacia del trattamento sostitutivo è l'intervallo di tempo che un paziente passa con il livello di IgG sieriche più basso. Questo intervallo di tempo è determinato dall'emivita delle IgG del paziente e dalla frequenza delle infusioni più che dalla dose infusa in ogni somministrazione. Idealmente, nella pratica clinica, sarebbe utile realizzare studi di farmacocinetica nel singolo paziente, ma ciò richiede un notevole impegno in termini di tempo da parte del paziente e della famiglia, e può essere necessaria l'ospedalizzazione. Queste difficoltà pratiche hanno limitato l'uso delle informazioni farmacocinetiche nella pratica clinica. Diverse opzioni alternative sono state provate al fine di decidere come individualizzare il trattamento. Le linee guida di trattamento dovrebbero essere validate nei singoli pazienti attraverso dati reali che provengano dalla pratica clinica.

I dati del registro italiano sull'Immunodeficienza Co-

mune Variabile, il più frequente difetto di produzione anticorpale, mostrano come una buona efficacia terapeutica sia stata ottenuta nel controllo delle infezioni acute batteriche quali le polmoniti e le meningiti, mentre è possibile osservare un progressivo aumento nel tempo dei pazienti affetti da patologie respiratorie ed intestinali croniche ⁹.

Al fine di migliorare l'efficacia terapeutica nei pazienti che continuano a presentare infezioni nonostante la terapia sostitutiva ai dosaggi previsti dalle linee guida, la scelta del gruppo di Oxford è stata quella di aumentare la dose di IVIG di 0,15 mg/kg/mese nei pazienti che presentavano un'infezione grave o 3 o più infezioni non gravi in un anno ⁶.

Questa raccomandazione può essere un'alternativa per i pazienti che hanno infezioni persistenti; sebbene altri fattori che contribuiscono alle infezioni, quali l'infiammazione delle vie aeree, debbano essere esaminati prima di aumentare permanentemente le dosi per un paziente specifico.

Nell'ambito dei deficit anticorpali primari noi abbiamo identificato un fenotipo clinico caratterizzato da un elevato rischio di polmonite: pazienti che avevano un basso livello di IgG e IgA alla diagnosi; pazienti che avevano un livello di IgA inferiore a 7 mg/dl, avevano bronchiectasie ed assenza di produzione di IgA e IgM antipolisaccaride dopo somministrazione di vaccino antipneumococcico⁸. Tutto ciò a conferma di precedenti dati che mostrano come la perdita della funzione delle cellule B di memoria rappresenti la causa principale delle infezioni nei pazienti affetti da difetti dell'immunità umorale.

La nostra esperienza basata sulla nostra casistica di 160 pazienti affetti da difetti primitivi dell'immunità umorale dei quali il 70% è in terapia sostitutiva con IVIG (IgVena Kedrion*) ha dimostrato che i migliori risultati terapeutici possono essere ottenuti riducendo gli intervalli di somministrazione da 3-4 a 1-2 settimane, senza bisogno di aumentare notevolmente il dosaggio cumulativo mensile di immunoglobuline in quei pazienti: 1) che presentano un profilo di rischio infettivo; 2) che hanno bronchiectasie e/o enteropatie; 3) che continuano a manifestare eventi avversi nonostante la premedicazione. D'altro canto nei pazienti con minor numero di complicazioni associate alla malattia, la terapia sostitutiva può essere somministrata mantenendo l'usuale intervallo di 3-4 settimane tra le somministrazioni.

Anche la frequenza degli eventi avversi può essere notevolmente ridotta somministrando bassi dosaggi in una singola somministrazione e accorciando gli intervalli di somministrazione (Fig. 2).

Pertanto, il livello basale protettivo da mantenere per evitare infezioni dovrebbe essere individualizzato e solo ampi studi prospettici multicentrici potrebbero aiutare a definire la prevalenza dei pazienti che necessitano di maggiori o minori dosaggi mensili di immunoglobuline e stabilire il miglior intervallo tra le somministrazioni.

Analisi degli avventi avversi e confronto tra i diversi preparati

Assicurare normali proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche nonché l'efficacia funzionale del IVIG richiede la preservazione della struttura molecolare originaria dei domini Fab e Fc. I processi di produzione delle immunoglobuline si sono molto evoluti nel corso degli ultimi anni per garantire una buona tolleranza in vivo e l'assenza di effetti collaterali, in particolare la trasmissione di agenti infettivi.

Un processo per l'isolamento su larga scala di IgG dal plasma umano utilizzando etanolo freddo e passaggi

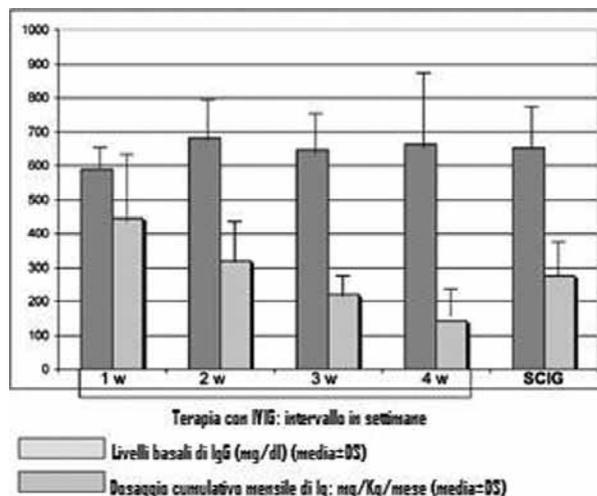


Fig. 2. Livelli pre-infusionali di IgG e dose mensile cumulativa di Ig somministrate in 4 gruppi di pazienti suddivisi sulla base degli intervalli tra le somministrazioni.

di frazionamento del pH fu sviluppato per la prima volta negli anni 40. Il processo includeva passaggi di purificazione, con conseguente isolamento di una frazione IgG che constava per il 70-80% di monomeri e conteneva una sostanziale quota di IgA e IgM. Vennero quindi implementati dei processi per modificare le IgG per scissione enzimatica o trattamenti chimici, alcuni dei quali determinavano gravi alterazioni delle proprietà farmacocinetiche, farmacodinamiche e funzionali di IgG. La alta percentuale di polimeri di IgG (il cui attuale limite accettato è del 3%) o anche solo dimeri di IgG con frammento Fc funzionale, potevano indurre una rapida riduzione della pressione arteriosa, entro i primi trenta minuti dalla somministrazione seguita da un graduale ritorno ai livelli basali. Questa reazione si verifica dopo il legame dei dimeri, attraverso il loro frammento Fc, al recettore Fc dei macrofagi, che stimola le piastrine a rilasciare il fattore attivante le piastrine (PFA), un mediatore che induce il calo pressorio.

Inizialmente, tra i derivati del plasma l'albumina rappresentava il farmaco che trainava il mercato e la produzione di immunoglobuline era nettamente inferiore. Negli ultimi anni il rapporto tra albumina e immunoglobuline si è invertito, in conseguenza della progressiva comparsa di nuove indicazioni sull'utilizzo di queste ultime per diverse patologie, con il risultato di un costante aumento della domanda di immunoglobuline. Diversi metodi per migliorare il recupero di IgG e aumentare la produttività sono stati implementati negli ultimi anni come risposta alla crescente domanda

clinica di IVIG. La caratteristica più comune di questi procedimenti modificati è di avviare i passaggi finali di purificazione delle IgG da frazioni a monte, evitando in tal modo la perdita di IgG tipicamente associata con le precipitazioni delle frazioni di Cohn III e II. Molto recentemente si è osservato un trend verso preparazioni liquide ad alta concentrazione proteica (generalmente 100 mg/ml) con un basso range di pH (4,5-5,5) in presenza di stabilizzanti ¹⁰.

In conseguenza della pressione del mercato si sono dunque verificati i seguenti effetti:

- 1) l'aumento della domanda di plasma e la conseguente necessità di aumentare il numero di donatori;
- 2) i cambiamenti nei processi produttivi implementati per aumentare e accelerare la produzione;
- 3) l'introduzione di trattamenti farmacologici con immunoglobuline a più alta concentrazione;
- 4) i cambiamenti nei tempi di somministrazione, con aumento della velocità delle infusioni;
- 5) l'introduzione del trattamento con immunoglobulina somministrata per via sottocutanea.

Gli effetti dei profondi cambiamenti nei processi di produzione delle immunoglobuline e i protocolli di somministrazione dovrebbero essere analizzati in studi di sorveglianza farmacologica, necessari per valutare su grandi numeri quello che viene inizialmente riportato in pazienti arruolati negli studi di registrazione, di solito in assenza della maggior parte delle principali condizioni cliniche associate alla malattia, che influenzano la farmacocinetica, l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti con immunoglobuline. Infatti, dopo l'immissione sul mercato sono stati osservati gravi effetti collaterali (trombosi, emolisi, ecc.) raramente riportati nei risultati dei trial clinici registrativi.

La frequenza degli eventi avversi riportati in studi post-marketing è estremamente variabile. I dati della letteratura riportano una frequenza dallo 0,8% al 44% ¹¹. L'esperienza italiana più significativa di studio sulla tollerabilità delle Immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG) è costituita dallo studio multicentrico prospettico longitudinale condotto da 10 Centri Ospedalieri afferenti al Network Italiano per le Immunodeficienze Primitive (IPINet) che ha utilizzato un unico preparato di Immunoglobuline (IgVENA Kedrion) che rappresenta circa il 75% del mercato nazionale di IVIG. Lo studio è stato disegnato come studio osservazionale multicentrico prospettico ¹². È stato analizzato il numero di reazioni avverse nel periodo 2008-2011. Sono stati raccolti dati di tollerabilità di analizzando il tipo e la frequenza delle reazioni avverse per un periodo di 12 mesi, dopo un periodo di arruolamento di 6 mesi. Sono stati arruolati 192 pazienti (84 F, 108 M, età media 42 anni – range: 2 mesi – 83 anni) di cui 143 (= 74,5%) affetti da immunodeficienza primitiva, 28 (= 14,5%) affetti

da patologie linfoproliferative con difetto umorale, 21 (= 11%) affetti da altre patologie con deficit anticorpali. Dei 192 pazienti, 178 erano già in terapia con IVIG al tempo dell'arruolamento, 32/178 (= 18%) avevano presentato in passato ADR lievi/moderate alle IVIG ed erano stati premedicati con steroidi (44%), antistaminici (28%), antistaminici+steroidi (16%), paracetamolo (12%). Il numero totale di trattamenti valutati è stato di 1670. Solo 9 pazienti (4,6%) hanno riportato 12 reazioni avverse, pari allo 0,7%. Il numero finale di reazioni avverse per paziente per anno è stato di 0,0005. Le ADR riscontrate sono state solo di lieve entità (febbre, cefalea), nel 66% dei casi avvenute nelle 24 ore successive all'infusione.

Dati più recenti confermano i dati dello studio soprariportato. La Tabella I riporta i dati in relazione al consumo totale di Ig Vena Kedrion negli anni 2008-2011. Come è possibile osservare la frequenza di reazioni è estremamente bassa. Va inoltre segnalato che la tabella riporta le reazioni avverse osservate indipendentemente dalle indicazioni cliniche e quindi indipendentemente dalla dose di immunoglobuline somministrate. Per completezza quindi è importante riferire che solo il 22% delle reazioni riportate si è verificato in pazienti affetti da Immunodeficienze Primitive.

Tab. I. Numero di reazioni avverse in relazione alla quantità totale di Ig vena Kedrion consumate negli anni 2008-2011.

Anno	Quantità di IgVena Kedrion (grammi)	Numero di reazioni avverse segnalate
2008	2.550.817	3
2009	2.392.865	17
2010	2.664.134	33
2011	2.320.748	26

Un successivo studio, anche questo osservazionale, della durata di 5 anni condotto in un unico centro clinico su 145 pazienti affetti da Immunodeficienze Primitive ha stabilito la frequenza complessiva di reazioni avverse anche di scarsa gravità in relazione alle scelte effettuate per il controllo clinico delle stesse. Come già riferito, è normale prassi effettuare una premedicazione con anti-istaminici e/o paracetamolo e/o corticosteroidi nei pazienti che presentano disturbi anche lievi nel giorno stesso (reazione immediata) o nelle ore immediatamente successive, fino a 72 ore dopo la somministrazione di immunoglobuline (reazioni tardive). Le linee guida italiane (www.aieop.org) riportano le seguenti indicazioni:

Come iniziare il trattamento?

Illustrare dettagliatamente e far firmare il consenso informato (si tratta di terapia con emoderivati).

Registrare il tipo di preparato, il lotto e la scadenza in cartella.

Per i bambini: iniziare l'infusione secondo questo schema (bambino sopra i 20 kg): prima ora: 30 ml; seconda ora: 60 ml; terza ora: 90 ml; quarta ora: 120 ml; ore successive: 120 ml/ora.

L'incremento progressivo della velocità di infusione va praticato senza fretta ma adattato al singolo paziente: se questo presenta malessere nel corso dell'infusione, soprattutto nel corso delle prime infusioni, la velocità va subito rallentata. Se il paziente ha un peso inferiore ai 20 kg, la velocità di infusione non deve comunque superare i 60 ml/ora.

Per gli adulti: iniziare la prima infusione in doppia via con S.F. somministrando solo due o tre gocce del preparato e poi sospendere per circa 15 minuti somministrando solo S.F. In assenza di reazioni riprendere la somministrazione di IVIG alla dose di 30 ml nella prima ora (circa 10 gtt al minuto). In assenza di reazioni aumentare la velocità di infusione a 60 ml/ora (circa 20 gtt al minuto). Non somministrare alla prima infusione più di 2,5 gr di IVIG. In assenza di reazioni precoci e tardive, il giorno successivo effettuare una seconda infusione di IVIG con lo schema già descritto per una dose totale di 5 gr. Il terzo giorno, sempre in assenza di reazioni precoci e tardive somministrare ancora 5 gr di IVIG (pazienti di peso superiore a 40 kg). Le somministrazioni successive andranno programmate secondo lo schema sopra riportato con un intervallo di 15 giorni nei primi sei mesi e successivamente adeguando l'intervallo (ogni 10-15-21 giorni) in base ai livelli sierici di IgG pre-infusionali).

Cosa fare prima di ogni infusione:

Anamnesi, esame obiettivo, registrazione prodotto, lotto e scadenza in cartella.

Gli effetti collaterali legati alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa sono reazioni allergiche e/o infiammatorie, che possono essere di natura vasomotoria o anafilattoidi e vere reazioni anafilattiche: Reazioni di natura vasomotoria o anafilattoidi caratterizzate dalla comparsa, in genere entro i primi 30 minuti dall'inizio dell'infusione, di dolore addominale, dolore lombare, nausea e vomito, febbre, cefalea, mialgie e astenia che possono durare anche per alcune ore dopo il termine della infusione. In genere non si ha dispnea né ipotensione. Queste reazioni compaiono in genere durante le prime infusioni e in occasione di episodi infettivi multipli e cronici in quanto è verosimilmente in gioco

una reazione di tipo Herxheimer con liberazione massiva di endotossine da parte dei numerosissimi batteri distrutti a opera delle immunoglobuline infuse.

Cosa fare?

- Sospendere l'infusione. L'infusione può essere poi ripresa dopo alcuni minuti diminuendone la velocità.
- Se è presente febbre e/o cefalea e/o mialgie somministrare salicilati (10-20 mg/kg) oppure paracetamolo (10 mg/kg) prima della ripresa dell'infusione.
- Nelle infusioni successive a quella in cui il paziente ha presentato sintomi sistemici è opportuno somministrare prima dell'infusione corticosteroidi e antistaminici per via endovenosa circa 1 ora prima dell'inizio dell'infusione. Se l'unico sintomo presentato è stato la febbre è sufficiente premedicare con paracetamolo.
- Se la reazione è stata severa, si raccomanda di provare un preparato ottenuto con un diverso metodo di preparazione; il nuovo preparato va infuso con gli stessi accorgimenti di una prima infusione.

Reazioni anafilattiche che si presentano con i sintomi classici di una reazione anafilattica IgE-mediata: dispnea, orticaria, vomito, collasso cardiocircolatorio e perdita di coscienza fino al vero e proprio shock. Sono rare e in genere compaiono nel corso delle prime infusioni e all'inizio della infusione.

Cosa fare?

- Sospendere immediatamente l'infusione e chiamare il rianimatore.
- Somministrare adrenalina 1:1000 sottocute alla dose di 0,01 ml/kg ripetibile dopo 15 minuti. Se non vi è pronta ripresa delle condizioni generali e cardiocircolatorie, somministrare adrenalina 1:10.000 endovenosa alla dose di 1 ml in bolo (indipendentemente dal peso del paziente) seguito da infusione continua endovenosa di 1-4 µg/minuto della stessa soluzione fino alla ripresa della pressione arteriosa.
- È fondamentale mantenere pervio l'accesso venoso, precedentemente utilizzato per l'infusione delle immunoglobuline, che potrà essere necessario in caso di shock per somministrare liquidi e farmaci d'emergenza (oltre all'adrenalina anche altri vasodilatatori e broncodilatatori).
- L'infusione non andrà assolutamente ripresa anche se si ha una pronta ripresa del paziente.
- Nel caso di un soggetto che ha presentato una reazione anafilattica la successiva infusione di immunoglobuline endovenosa va praticata in ambiente con assistenza rianimatoria, secondo le modalità indicate per una prima infusione e con un prepa-

rato differente. Se la reazione dovesse ripetersi, la terapia con immunoglobuline endovena va sospesa e va iniziata una antibiotico profilassi continuativa con una cefalosporina o con cotrimossazolo a un dosaggio pari alla metà/un terzo della dose da somministrare in unica dose serale.”

Applicazione delle linee guida sulla tollerabilità

La Tabella II riporta i risultati dello studio osservazionale di 5 anni che confronta il numero di pazienti che hanno avuto bisogno di pre-medicazione e il numero di pazienti nei quali il controllo delle reazioni avverse è stato ottenuto con il passaggio da un prodotto commerciale ad un altro prodotto commerciale. I dati si riferiscono al prodotto IgVena Kedrion e sono confrontati con i dati ottenuti in pazienti che effettuavano terapia con quattro diversi preparati commerciali in uso presso il nostro centro:

Conclusioni

In conclusione, i nostri dati dimostrano:

- un buon profilo di tollerabilità delle IgVena Kedrion. I dati dovranno essere validati in studi futuri su più ampia casistica;
- la dose mensile e gli intervalli tra le somministrazioni devono essere individualizzati sulla base del fenotipo clinico e immunologico di ciascun paziente, tenendo conto della grande variabilità dei quadri clinici associati a ogni singola entità nosologica e dei fattori di rischio individuati per ciascuna complicanza associata alla malattia;
- la dose mensile e gli intervalli tra le somministrazioni devono essere individualizzati sulla base della tollerabilità alla terapia con immunoglobuline;
- individualizzare il trattamento significa stabilire per ogni paziente il rapporto rischio-beneficio di ogni dosaggio somministrato.

Come conseguenza, l'attuale disputa sull'uso di alte dosi o basse dosi di immunoglobuline da somministrare ha una scarsa rilevanza clinica, mentre è di grande importanza capire in modo più approfondito gli effetti biologici sui diversi tipi di cellule del sistema immune delle diverse dosi di immunoglobuline somministrate.

Analisi del consumo delle immunoglobuline

Un recente studio condotto dal Centro Nazionale Sangue dell'Istituto Superiore di Sanità¹³ sull'uso dei pla-

sma derivati in Italia ha mostrato come il consumo medio di immunoglobuline utilizzate sia per uso endovenoso che per uso sottocutaneo è di 59 grammi/1000 abitanti, consumo paragonabile a quello di altri paesi europei come l'Inghilterra e la Germania, ma di molto inferiore a quello registrato da paesi come il Canada, gli Stati Uniti e l'Australia (Fig. 3).

Lo stesso Rapporto evidenzia un consumo disomogeneo di immunoglobuline per uso endovenoso tra le diverse regioni Italiane (Fig. 4).

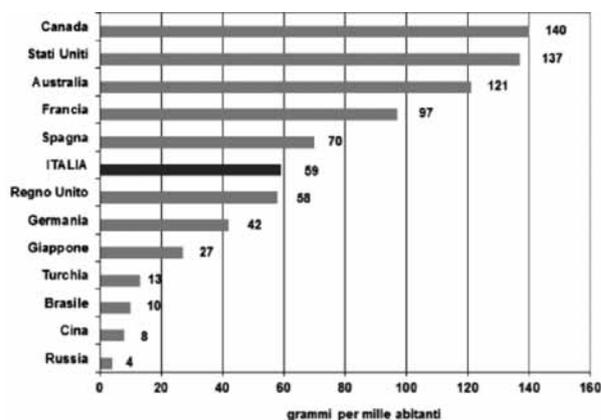


Fig. 3. Quantificazione della domanda totale (pubblica e privata) standardizzata di Ig polivalenti utilizzate per uso endovenoso e sottocutaneo, espresse in grammi per 1000 abitanti, in Italia e negli altri Paesi principali consumatori di Ig nel 2011. Fonte: tracciabilità del prodotto, processata e adattata dal Centro Nazionale Sangue del ISS.

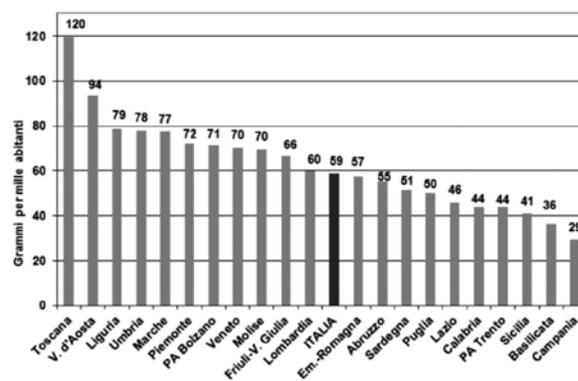


Fig. 4. Quantificazione della domanda totale (pubblica e privata) standardizzata di Ig polivalenti utilizzate per uso endovenoso e sottocutaneo, espresse in grammi per 1000 abitanti, in Italia e nelle regioni Italiane nel 2011. Fonte: tracciabilità del prodotto, processata e adattata dal Centro Nazionale Sangue del ISS.

Tab. II. La tabella mostra la percentuale di pazienti che hanno avuto bisogno di effettuare premedicazione per controllare gli eventi avversi provocati dai diversi tipi di Ig per endovena e quella dei pazienti che sono dovuti passare ad un altro prodotto commerciale.

Prodotto	IgVena Kedrion	a	b	c	d
Numero di pazienti che effettuano pre-medicazione	42%	64%	54%	54%	57%
Numero di pazienti che hanno modificato il prodotto somministrato	8%	12%	18%	0%	12%

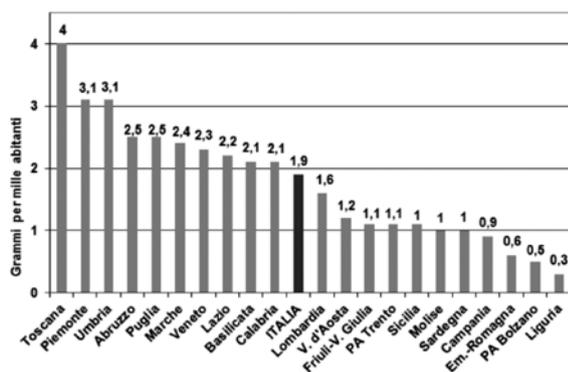


Fig. 5. Quantificazione della domanda totale (pubblica e privata) standardizzata di Ig polivalenti utilizzate per uso sottocutaneo, espressa in grammi per 1000 abitanti, in Italia e nelle regioni Italiane nel 2011. Fonte: tracciabilità del prodotto, processata e adattata dal Centro Nazionale Sangue del ISS.

È un consumo disomogeneo per quanto riguarda le immunoglobuline per uso sottocutaneo che rappresentano una piccola quota del consumo totale (Fig. 5). Come è noto, una quota di utilizzo delle immunoglobuline in uso in Italia proviene dal cosiddetto "conto

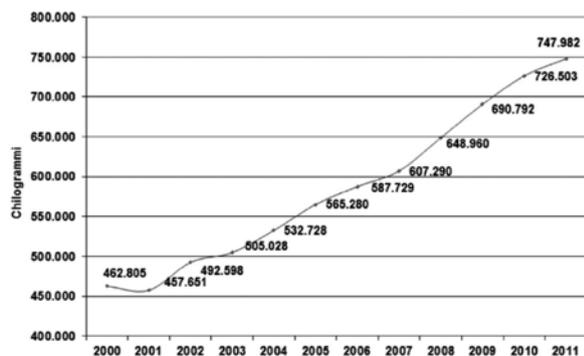


Fig. 6. Quantità di plasma raccolto in Italia nei centri trasfusionali negli anni 2000-2011, espressa in chilogrammi.

lavoro", viene cioè prodotta in Italia da plasma raccolto nei centri trasfusionali (Fig. 6).

Il grafico dimostra come la quantità di plasma raccolto sia in progressivo aumento. Alcune difficoltà sono però ancora legate ad una disomogenea distribuzione della quantità di plasma raccolto nei centri trasfusionali delle diverse regioni italiane.

Bibliografia

- 1 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR. *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:S525-53.
- 2 Yong PL, Boyle J, Ballou M. *Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology.* Clin Immunol 2010;135:255-63.
- 3 Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM. *Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease.* Ann Intern Med 1984;101:435-9.
- 4 Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. *Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies.* Clin Immunol 2010;137:21-30.
- 5 Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. *Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:210-2.
- 6 Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, et al. *Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home.* J Clin Immunol 2010;30:S84-9.
- 7 Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. *Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:1354-60.

- ⁸ Quinti I, Soresina A, Guerra A, et al., IPINet Investigators. *Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study.* J Clin Immunol 2011;31:315-22.
- ⁹ Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al.; Italian Primary Immunodeficiency Network. *Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency.* J Clin Immunol 2007;27:308-16.
- ¹⁰ Schroeder HW, Dougherty CJ. *Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients.* Infection 2012;40:601-11.
- ¹¹ Francisco A. *Bonilla Intravenous immunoglobulin: Adverse reactions and management.* J Allergy Clin Immunol 2013;122:1238-9.
- ¹² Dellepiane RM, Pavesi P, Beilis L, et al. *Tollerabilità delle immunoglobuline per uso endovenoso: focus sulle reazioni avverse.* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2010;24(6):21-32.
- ¹³ Candura F, Lanzoni M, Calizzani G, et al. *The demand for polyvalent immunoglobulins in Italy.* Blood Transfus 2013;11(Suppl 4):s45-54.

Approccio diagnostico ragionato alle malattie autoinfiammatorie in età pediatrica

Silvia Federici, Marco Gattorno



Parole chiave: febbri periodiche, sindromi autoinfiammatorie, sindrome pfapa, febbre mediterranea familiare, criopirinopatie

Abstract

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di malattie rare caratterizzate dalla presenza di infiammazione cronica o ricorrente secondaria ad una abnorme attivazione dell'immunità innata. Tale alterazione è generalmente dovuta alla mutazione di singoli geni codificanti proteine che svolgono un ruolo chiave nella regolazione della risposta infiammatoria anche se, recentemente, è stato dimostrato che gli stessi meccanismi possono essere coinvolti anche in forme, cosiddette multifattoriali, nelle quali concorrono più fattori. La rarità delle malattie autoinfiammatorie unitamente alla relativa recente identificazione come malattie a se stanti determina ancora oggi un certo ritardo diagnostico. Queste patologie, che spesso si caratterizzano per un coinvolgimento multisistemico, possono inoltre presentarsi in maniera aspecifica e caratterizzarsi per una certa sovrapposizione sintomatologica. Nonostante ciò, alcune peculiarità cliniche possono guidare nella diagnosi. Scopo di questo articolo è quello di fornire una breve descrizione clinica delle diverse malattie e di proporre percorsi clinico-diagnostici utili per un corretto inquadramento dei bambini con sospetta sindrome autoinfiammatoria.

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di malattie caratterizzate dalla presenza di infiammazione cronica o ricorrente secondaria ad una abnorme attivazione delle cellule dell'immunità innata (neutrofili, monociti/macrofagi). Al contrario delle più comuni malattie autoimmuni queste condizioni riconoscono un ruolo secondario dell'immunità adattativa (linfociti T e B), come dimostrato dalla persistente assenza di autoanticorpi o cellule T auto-antigene specifiche e da una mancata associazione con HLA di classe II.

Nella maggior parte dei casi la condizione di iperattività dell'immunità innata di queste malattie è secondaria

a mutazione di geni che codificano proteine cruciali nella regolazione della risposta infiammatoria (le cosiddette malattie autoinfiammatorie monogeniche o ereditarie). Tuttavia è sempre più evidente come gli stessi meccanismi in grado di avviare e mantenere l'infiammazione in queste malattie siano in gioco anche in un numero crescente di condizioni, talvolta anche molto comuni, identificate come sindromi autoinfiammatorie multifattoriali, quali la gotta, l'artrite idiopatica giovanile sistemica e il morbo di Still dell'adulto.

In questo articolo illustreremo un approccio diagnostico ragionato alle più comuni malattie autoinfiammatorie

UO Pediatria II, Istituto G. Gaslini, Genova

marcogattorno@ospedale-gaslini.ge.it

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

monogeniche e multifattoriali ad esordio pediatrico, attraverso un percorso diagnostico-differenziale basato sui quadri clinici d'esordio più caratteristici di tali patologie.

Il bambino con febbre periodica o ricorrente

La febbre è una condizione molto comune in età pediatrica e, nella maggior parte dei casi, riconosce un'eziologia infettiva facilmente documentabile. Infezioni a carico delle alte vie aeree (faringiti, tonsilliti e otiti) rappresentano la causa più frequente anche se non si devono dimenticare altri tipi di infezione, comuni in età pediatrica, quali le infezioni delle vie urinarie, forme virali, infezioni intestinali. In generale, l'eziologia infettiva rappresenta la causa più comune nei bambini al di sotto dei 6 anni di età mentre le malattie del connettivo o le forme infiammatorie intestinali sono più frequenti dopo i 6 anni. Forme di origine emato-oncologico possono invece colpire tutte le età. In circa il 30% dei pazienti, però, la causa della febbre può non essere riconosciuta anche dopo aver effettuato accertamenti accurati e il quadro si configura come quello di una febbre di origine sconosciuta (FOS/FUO).

In diverse condizioni la temperatura febbrile può avere caratteri di periodicità o ricorrenza. In questi casi si assiste ad un carattere ondulante della temperatura febbrile con periodi di sfebbramento di durata variabile accompagnati o meno dal completo ripristino di una condizione di generale benessere. Le possibili cause di una febbre ricorrente o periodica in età pediatrica sono riportate nella Tabella I.

La febbre periodica o ricorrente è una delle tipiche modalità di presentazione delle malattie autoinfiammatorie. Le malattie autoinfiammatorie che si manifestano con questo quadro clinico sono la Febbre Mediterranea Familiare (FMF), la sindrome TRAPS (*Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome*) e la sindrome da Iper-IgD (HIDS, o deficit parziale di mevalonato chinasi). Accanto a queste forme genetiche che si configurano senz'altro nel novero delle malattie rare, esiste una quarta condizione multifattoriale, sicuramente più frequente, nota come sindrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis*).

Come riconoscere una malattia autoinfiammatoria con febbre periodica?

Il bambino con una sindrome periodica febbrile presenta, generalmente, episodi febbrili ad esordio im-

Tab. I. Principali cause di febbre periodica in età pediatrica.

Malattie infettive	Infezioni ricorrenti delle alte vie aeree
	Infezioni delle vie urinarie
	Infezioni virali (EBV, Parvovirus B19, HSV1 e HSV2)
	Infezioni batteriche (Borrelia, Brucella, salmonella, TBC)
	Malattie parassitarie (Malaria, toxoplasma)
Difetti immunitari congeniti	Immunodeficienze primitive
	Neutropenia ciclica
Malattie infiammatorie multifattoriali	Malattia di Bechet
	Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
	Malattia di Crohn
Sindromi ereditarie monogeniche	Febbre Familiare Mediterranea
	Criopirinopatie (FCAS, MWS, CINCA/NOMID)
	TRAPS
	Deficit di mevalonato chinasi
Malattie neoplastiche	Leucemia linfoblastica acuta
	Leucemia mieloide acuta
	Linfoma (Febbre di Pel Epstein)
Forme idiopatiche	Sindrome PFAPA

provviso in pieno benessere, con temperature generalmente molto elevate (spesso sopra i 39°C). L'elemento distintivo è la ricorrenza non solo della febbre, che in alcune forme può assumere un carattere francamente periodico, ma anche dei sintomi associati, tali da permettere che i pazienti stessi o i genitori siano in grado di distinguere gli episodi cosiddetti "tipici" da quelli di altra eziologia.

L'assenza di evidenti segni di infezione delle alte vie respiratorie (tosse, rinite, otiti) o delle vie urinarie, unitamente al riscontro della persistenza degli episodi anche nella stagione estiva, permette di escludere abbastanza agevolmente le infezioni ricorrenti più banali ma anche una condizione di possibile immunodeficienza. Una caratteristica peculiare delle malattie autoinfiammatorie associate a febbre periodica, specialmente nell'età pediatrica, è inoltre il completo benessere dei pazienti nei periodi che intercorrono tra un episodio febbrile e l'altro. Al di fuori degli episodi, infatti, i bambini godono generalmente di buona salute e presentano un normale accrescimento staturponderale. Gli esami di laboratorio, spesso caratterizzati da leucocitosi ed elevazione degli indici di flogosi nel corso degli episodi, vanno generalmente incontro a completa normalizzazione nei periodi intercritici. Tale dato è importante per la distinzione rispetto a forme a decorso maggiormente subcronico o cronico (malattie autoimmuni, malattie emato-oncologiche o malattie infiammatorie croniche intestinali) che possono, nella fase iniziale essere caratterizzate da un andamento ondulante della temperatura febbrile. Tali forme sono però spesso associate ad un evidente scadimento progressivo delle condizioni generali del paziente.

Da quanto sopra riportato si evince che uno dei capisaldi fondamentali nell'approccio diagnostico ai pazienti con febbre periodica o ricorrente è l'osservazione clinica nel tempo. Questi sono infatti bambini che, come già detto, al di là dell'intensità e del numero delle manifestazioni cliniche associate agli episodi, godono sostanzialmente di buona salute e pertanto lasciano il tempo per un'attenta valutazione longitudinale prestando attenzione alla dinamica degli episodi e delle manifestazioni cliniche ad essi associati.

Appare pertanto fondamentale far trascorrere un periodo di tempo sufficientemente lungo (minimo 9-12 mesi) per poter porre il sospetto di una forma febbrile ricorrente su base infiammatoria, evitando l'uso di condotte terapeutiche (ad esempio l'uso dello steroide all'occorrenza) che possano mascherare quadri clinici di altra natura.

In un bambino con febbre periodica ricorrente alcuni fattori, devono orientare verso una diagnosi di forma Autoinfiammatoria.

Innanzitutto a tutte queste forme, essendo di natura genetica, presentano generalmente un esordio precoce, spesso nei primi anni di vita. La quasi totalità dei bambini, infatti, presenta l'esordio entro i 10 anni di età, anche se la sindrome TRAPS e la FMF possono saltuariamente presentare un esordio più tardivo, anche nella seconda e terza decade di vita. Un'anamnesi familiare positiva per febbre periodica può essere importante, in particolare per quelle malattie, come ad esempio la sindrome TRAPS, che presentano una trasmissione autosomica dominante. È importante notare che, al momento del sospetto diagnostico nel bambino, il genitore affetto può presentare anche un quadro più sfumato o meno tipico di malattia. Spesso, ad esempio, gli episodi febbrili ricorrenti possono ridursi o addirittura sparire andando avanti con l'età e il quadro si può modificare assumendo un andamento più cronicizzante. In anamnesi familiare vanno quindi ricercati possibili segni o sintomi che possono rappresentare complicanze a lungo termine di malattie autoinfiammatorie misconosciute. Ad esempio un'insufficienza renale cronica potrebbe rappresentare la complicanza tipica a lungo termine di un'amiloidosi renale.

È inoltre importante indagare l'origine etnica; questo è particolarmente importante nella febbre familiare mediterranea che presenta un'incidenza molto elevata in famiglie originarie del bacino sud-mediterraneo (Medio Oriente, Armenia, Turchia) e che è piuttosto frequente in alcune regioni del sud Italia, come la Calabria e la Sicilia orientale.

Per il resto, la durata degli episodi e l'insieme delle manifestazioni cliniche prevalenti associate ad essi costituiscono importanti *red flags* che ci possono far porre il sospetto diagnostico e ci orientano sul gene da dover indagare con la diagnostica molecolare (Fig. 1).

Una durata molto breve (24-48 h) degli episodi febbrili e la presenza pressoché costante di dolore addominale intenso associato o meno a dolore toracico deve orientare per una **FMF** (gene *MEFV*). Talvolta è presente anche un'artrite molto dolorosa che, però, a differenza di altre forme reumatologiche, ha breve durata e si risolve con la fine dell'episodio febbrile.

Episodi più lunghi (4-7 gg) associati ad estrema prostrazione, linfadenomegalia diffusa e splenomegalia, dolori addominali e manifestazioni gastrointesti-

nali quali vomito o diarrea devono porre il sospetto diagnostico di una **sindrome da Iper IgD** (o deficit parziale di mevalonato-chinasi, gene *MVK*). La determinazione dell'acido mevalonico nelle urine raccolte al momento del picco febbrile può essere un buon test di screening nei centri nei quali è possibile eseguire tale indagine.

I pazienti con **sindrome TRAPS** (gene *TNFRSF1A*) presentano in genere episodi febbrili prolungati (superiori a 7 giorni, fino a 3 settimane). La sintomatologia associata può ricalcare per molti aspetti quella già descritta per le altre febbri periodiche. Tuttavia l'edema periorbitale associato o meno a congiuntivite ed algie oculari e una dolorosa fascite spesso accompagnata da eritema della cute sovrastante, rappresentano due manifestazioni peculiari per questa forma.

Al contrario delle sindromi sopra descritte, la **sindrome PFAPA** si caratterizza generalmente per la presenza in associazione agli episodi febbrili di almeno uno dei tre sintomi cardine della malattia (faringotonsillite, linfoadenomegalia laterocervicale e aftosi orale). In questo caso sono decisamente meno rappresentati gli altri sintomi d'organo (sintomatolo-

gia addominale, manifestazioni cutanee, dolore toracico) che dominano le forme monogeniche e che, se presenti, lo sono generalmente in modo lieve e sporadico (Fig. 1).

Alcuni anni fa è stato creato c/o l'istituto Giannina Gaslini, uno score diagnostico in grado di calcolare, sulla base di un semplice algoritmo, la probabilità per un bambino con febbre periodica, di essere portatore di mutazioni a carico dei geni responsabili delle tre forme monogeniche di febbre periodica (*MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*). Tale score, disponibile sul sito www.primto.it/periodicfever si basa sulla presenza o meno di 6 variabili indipendenti quali l'età di esordio, la familiarità, la presenza di dolore addominale, dolore toracico, aftosi orale o diarrea. Lo score fornisce un punteggio che indica una alta o bassa probabilità di essere portatore di una mutazione dei 3 geni associati a febbre periodica su base monogenica. La presenza di un basso score, spesso riscontrabile nei soggetti con sindrome PFAPA, rappresenta un criterio di esclusione dall'indagine genetica che può tuttavia essere sempre effettuata in un secondo tempo qualora comparissero nel tempo nuovi elementi clinici (Fig. 1).

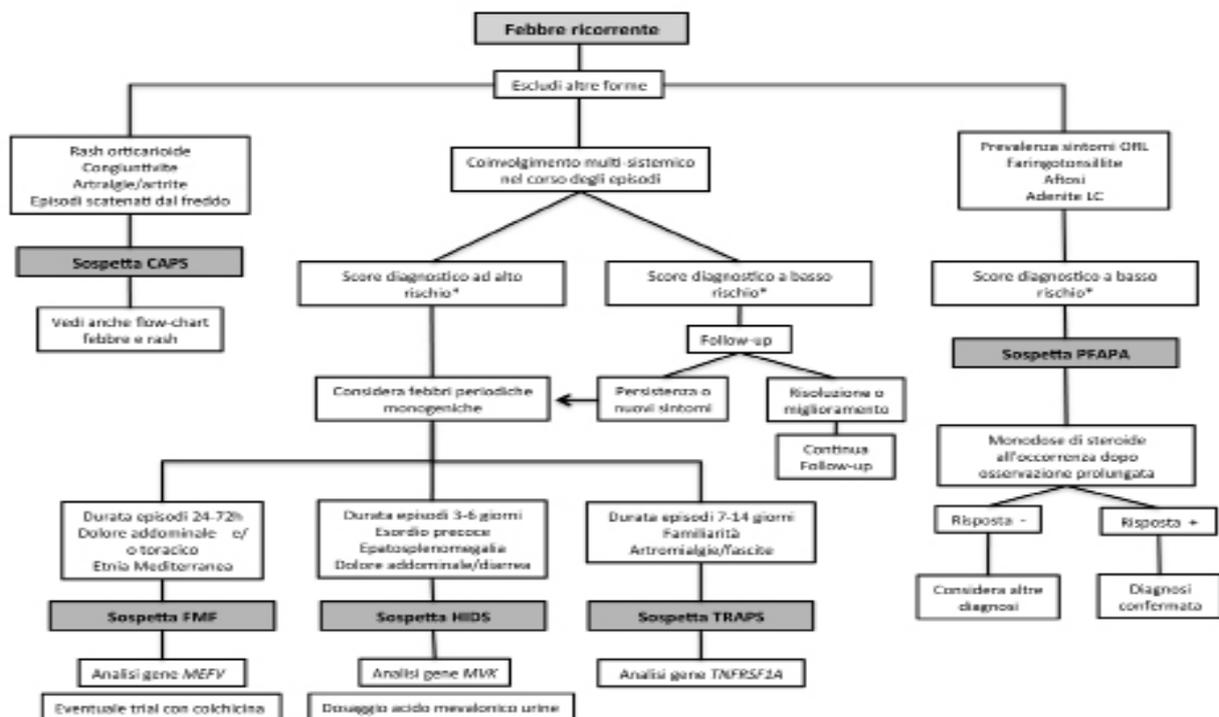


Fig. 1. Flow-chart per l'orientamento diagnostico in bambini con episodi febbrili ricorrenti. (* vedi www.primto.it/periodicfever).

Il bambino con febbre e rash

L'associazione di febbre e rash è una evenienza molto frequente in diverse patologie infettive, emato-oncologiche e infiammatorie (Tabella II).

Ognuna di queste forme ha caratteristiche cliniche peculiari e la loro dettagliata descrizione non rientra nello scopo del nostro articolo. Tuttavia appare utile sottolineare le caratteristiche salienti delle malattie autoinfiammatorie monogeniche o multi-fattoriali che si presentano con questa caratteristica associazione. Le criopirinopatie sono quelle maggiormente associate alla diade rash e febbre. Tali disordini rappresentano in effetti un insieme di malattie descritte in modo autonomo, ma in realtà associate alla mutazione dello stesso gene, il *NLRP3*, che codifica la proteina denominata criopirina. Il comune denominatore di queste condizioni è la presenza di un'inflammatione sistemica associata ad un caratteristico rash orticarioide. Le malattie in questione sono la FCAS (*familiar cold autoinflammatory syndrome*), la sindrome di Muckle-

Wells (MWS) e la sindrome CINCA (*chronic infantile neurological cutaneous and articular*) e rappresentano appunto il possibile spettro clinico associato alle diverse mutazioni della criopirina in quelle che vengono anche definite *cryopyrin-associated periodic syndromes* (CAPS).

Più rara è una sindrome al momento riscontrata solo in poche famiglie note con il termine di FCAS tipo 2, associata a mutazioni del gene *NLRP12*.

Recentemente sono state identificate alcune entità cliniche come la sindrome CANDLE (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*, o sindrome di Nakaio-Nishimura nella letteratura giapponese) caratterizzate dalla precoce comparsa di una panniculite associata a febbre ed infiammazione sistemica che determina lo sviluppo progressivo di una caratteristica lipodistrofia. Tali malattie sono legate a mutazioni del gene *PSMB8* che codifica per una proteina del complesso intracellulare del proteosoma.

Non bisogna infine scordare che un rash cutaneo può caratterizzare anche alcuni episodi delle forme febbrili-

Tab. II. Principali cause di febbre e rash in età pediatrica.

Malattie infettive	
Batteriche	Streptococco β emolitico di gruppo A Borrelia Burgdoferi Rickettsie Mycoplasma Bartonella Henselae Salmonella Treponema Pallidum (sifilide congenita)
Parassitarie	Toxoplasma
Virali	Malattie esantematiche infantili (rosolia, varicella) Parvovirus B19 Adenovirus Citomegalovirus Enterovirus Epstein Barr virus HAV, HBV, HIV
Malattie Infiammatorie	
Malattie reumatiche multifattoriali	Lupus Eritematoso Sistemico Artrite Idiopatica Giovanile ad esordio sistemico Malattia di Kawasaki, panarterite nodosa e altre vasculiti Sarcoidosi
Sindromi Autoinfiammatorie monogeniche	Febbri periodiche monogeniche (FMF, MKD, TRAPS) Criopirinopatie (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) CANDLE
Malattie emato-oncologiche	
Tumori	Leucemia Linfoblastica acuta, neuroblastoma Linfomi
Forme congenite	Sindromi emofagocitiche ereditarie

li periodiche monogeniche di cui abbiamo parlato nel paragrafo precedente.

La forma auto infiammatoria multifattoriale più frequentemente associata a febbre e rash è la artrite idiopatica giovanile ad esordio sistemico, che per caratteristiche cliniche, patogenesi e risposta al trattamento si differenzia in modo evidente dalle altre forme di artrite idiopatica giovanile del bambino.

Come riconoscere una malattia auto infiammatoria con febbre e rash?

La caratteristica peculiare delle **Criopirinopatie** è la presenza, spesso con esordio estremamente precoce, di un rash orticarioide associato a infiammazione sistemica. È bene sottolineare che la febbre non raggiunge quasi mai i picchi registrati normalmente nelle forme febbrili periodiche sopra riportate e si tratta più spesso di febbricola (Fig. 1).

Il rash è generalmente poco pruriginoso, non si accompagna ad angioedema e non risponde alla somministrazione di anti-istaminici. Ha una durata di alcune ore e tende a variare la sua distribuzione nel corso della giornata senza lasciare elementi purpurici o ecchimotici.

Nei pazienti con **FCAS** il rash compare unitamente a segni di flogosi sistemica (febbre, astenia, congiuntivite, artralgie, elevazione degli indici di flogosi) in seguito ad esposizione sistemica al freddo. Questi pazienti non possono essere confusi con un'orticaria da freddo da contatto (il test del cubetto di ghiaccio è sempre negativo!) o da esposizione sistemica, in cui vi è spesso angioedema; non vi sono segni di infiammazione sistemica e la risposta alla terapia anti-istaminica è evidente.

Nei pazienti con **sindrome di Muckle-Wells** la malattia presenta generalmente un andamento sub-cronico o francamente cronico e la comparsa dei sintomi non è legata, nella maggior parte dei casi, all'esposizione al freddo. Le manifestazioni orticarioidee sono sempre associate ad elevazione degli indici di flogosi e ai sintomi già citati nella FCAS. La biopsia delle lesioni permette di evidenziare un importante infiltrato perivascolare da parte di neutrofili, senza alcun segno di edema tipico invece delle manifestazioni allergiche istamino-mediate o di vasculite. Questo dato, unitamente all'assenza di autoanticorpi e alla normalità del complemento permette inoltre di escludere una vasculite orticarioide o altre forme autoimmuni (LES, altre vasculiti). I pazienti non diagnosticati e trattati tempestivamente possono sviluppare nel tempo sordi-

tà neuro-sensoriale e amiloidosi renale. Naturalmente la presenza di sintomi simili in altri membri della famiglia deve essere un forte fattore di sospetto considerando la ereditarietà dominante della malattia.

Nei pazienti con **sindrome CINCA**, la forma più severa di criopirinopatia, tutti i sintomi sopra-riportati sono caratterizzati da una notevole precocità e severità. Spesso rash e febbre sono presenti già alla nascita. Sintomi peculiari di questa gravissima forma sono la meningite cronica asettica (con sviluppo di cefalea, papilledema, artrofia cerebrale e conseguente ritardo intellettivo) e la presenza di dismorfismi facciali (bozze frontali prominenti, ipoplasia del volto, naso a sella) e scheletriche (displasia metafisaria, clubbing delle estremità). Queste manifestazioni sono assolutamente peculiari e rendono la CINCA una patologia per cui è possibile e assolutamente necessaria una diagnosi estremamente precoce.

Nei casi di sospetta Criopirinopatia il bambino deve essere avviato ad un centro specializzato per effettuare l'indagine genetica per la ricerca di mutazioni a carico del gene *NLRP3* e per proseguire il successivo iter diagnostico/terapeutico. Tuttavia è bene sapere che il 30-40% dei pazienti con fenotipo CAPS risulta negativo per mutazioni germinali del gene *NLRP3*. Molti di questi soggetti in realtà sono portatori di un mosaicismismo che può essere analizzato in alcuni laboratori.

In alcune rare famiglie sintomi simili a quelli descritti nei soggetti FCAS possono essere associati a mutazioni del gene *NLRP12*. Questa forma viene infatti denominata **sindrome auto infiammatoria familiare da freddo di tipo 2 (FCAS2)**.

La **sindrome CANDLE**, così come le altre forme cliniche legate al difetto del Proteasoma, entrano senz'altro in diagnostica differenziale con la sindrome CINCA per esordio precoce e gravità. Infatti, fin dalle prime settimane di vita, i pazienti presentano febbre e infiammazione sistemica associata alla comparsa di lesioni eritematose e violacee persistenti per alcune settimane (e quindi molto più stabili nel tempo rispetto al rash orticarioide descritto nei pazienti CAPS) che residuano in elementi purpurici. L'aspetto clinico ed istologico delle lesioni è compatibile con quello di una panniculite.

Nel corso dell'infanzia i pazienti possono presentare un edema eritematoso peri-orbitale e una artrite-entese delle piccole articolazioni di mani e piedi. Spesso è presente una evidente epato-splenomegalia ed un certo ritardo di crescita. La manifestazione più caratteristica è comunque rappresentata dalla perdita pro-

gressiva del grasso sottocutaneo che induce nel tempo un quadro di evidente lipodistrofia, che rappresenta la caratteristica clinica più distintiva di questa malattia.

Se un rash cutaneo è associato a febbre periodica e ricorrente, è importante pensare alle febbri periodiche monogeniche di cui abbiamo già parlato. Un rash maculo-papuloso, eritematoso o orticarioide può associarsi agli episodi febbrili della sindrome da Iper IgD e nella TRAPS. In quest'ultima l'eritema doloroso legato alla fascite già descritta rappresenta sicuramente un elemento distintivo. La FMF è raramente associata ad eruzioni cutanee, ad eccezione di un rash eritematoso simil-erisipeloide, spesso a livello delle estremità inferiori.

La **forma sistemica di artrite idiopatica giovanile** è caratterizzata dalla triade: febbre intermittente con puntate pluriquotidiane, rash e artrite. Anche in questo caso il rash ha caratteristiche simili-orticarioidi, spesso con sfumature color salmone, ed è tipicamente associato al picco febbrile, con rapida scomparsa allo sfebbramento. Spesso all'inizio della malattia la componente sistemica (febbre e rash) è dominante rispetto a quella articolare, che può impiegare diverse setti-

mane per comparire. Epato-splenomegalia, aumento dei linfonodi laterocervicali e polisierosite possono far parte del quadro clinico, così come la presenza di una complicanza ematologica potenzialmente letale come la **sindrome di attivazione macrofagica**, caratterizzata da un decadimento delle condizioni generali associata ad aumento delle transaminasi LDH, trigliceridi e colesterolo, iperferritinemia e coagulopatia da consumo.

La presenza di quest'ultima grave condizione all'esordio della malattia, specie nei primi anni di vita, deve indurre anche al sospetto di una **sindrome ematofagocitica familiare** (Fig. 2).

In ogni caso, la diagnosi di queste forme si basa ovviamente sulla attenta diagnosi differenziale verso altre forme di natura infiammatoria, emato-oncologica o infettiva.

Il bambino con una strana forma di artrite cronica o ricorrente

L'artrite cronica o ricorrente è una comune causa di morbilità in età pediatrica. Anche in questo caso una

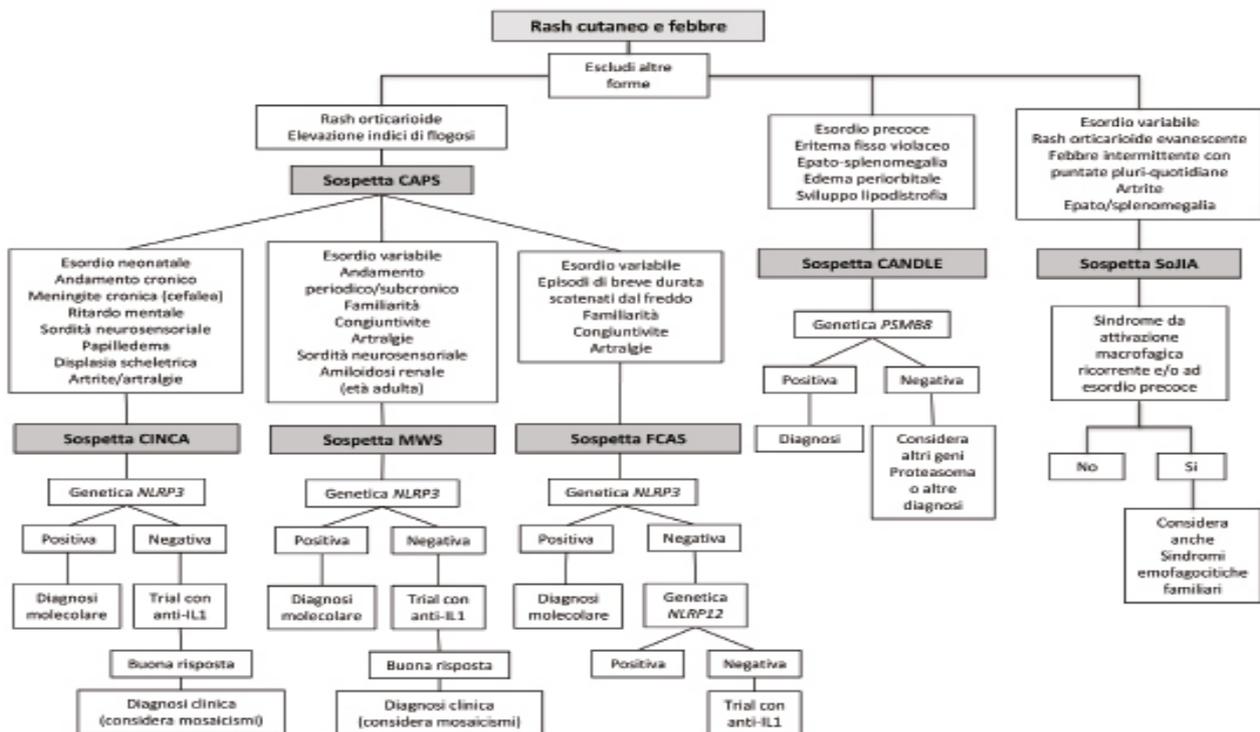


Fig. 2. Flow-chart per l'orientamento diagnostico in bambini con rash cutaneo e febbre.

serie di patologie di natura infettiva, metabolica, infiammatoria ed emato-oncologica possono esserne la causa (Tab. III).

Le forme autoinfiammatorie nelle quali l'artrite assume un carattere prevalente sono la sindrome PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne*) e la sindrome di Blau.

La sindrome PAPA è caratterizzata storicamente dalla triade di artrite piogenica sterile, pioderma gangrenoso e acne severa ed è associata a mutazioni del gene *PSTPIP1*. La sindrome di Blau è invece associata a mutazioni del gene *NOD2/CARD15* ed è anch'essa caratterizzata da una triade che in questo caso prevede un'artrite poliarticolare ad esordio precoce, rash cutaneo e panuveite. Entrambe le malattie hanno una trasmissione autosomica dominante, anche se mutazioni *de novo* sono piuttosto frequenti.

Quando sospettare una malattia autoinfiammatoria in un bambino con un'artrite che non convince?

La caratteristica fondamentale dell'artrite dei pazienti con **sindrome PAPA** è quello di avere un carattere francamente piogenico. L'artrocentesi, infatti, evidenzia un materiale purulento che in prima battuta può erroneamente orientare verso una forma infettiva batterica. I pazienti presentano inoltre un consensuale aumento degli indici di flogosi con una leucocitosi neutrofila, anche se raramente è presente febbre. L'analisi colturale del liquido sinoviale è persistentemente negativa, così come risulta evidente che vari tratta-

menti antibiotici ad ampio spettro non sono in grado di indurre una remissione clinica. Il miglioramento o persino la risoluzione del quadro vengono invece indotti dall'uso di farmaci anti-infiammatori o, dopo l'attenta esclusione di una forma infettiva, di steroide intra-articolare o sistemico. L'artrite piogenica sterile ricorrente è la manifestazione comune di esordio di questa malattia e spesso la sua comparsa fa seguito ad un evento traumatico che rappresenta quindi un frequente *trigger* di malattia. Le caratteristiche sopra riportate differenziano la PAPA dalle comuni forme di artriti infiammatorie dell'infanzia.

La componente cutanea tipica della malattia compare il più delle volte a distanza dall'esordio articolare, spesso nella seconda decade di vita. Si tratta spesso di manifestazioni estremamente fastidiose e talvolta deturpanti, come il pioderma gangrenoso, l'acne severa, ascessi cutanei, foruncolosi sterili e l'idroadenite suppurativa. Spesso nella famiglia si possono ritrovare altri soggetti affetti da uno o più di questi sintomi (Fig. 3).

Nei pazienti con **sindrome di Blau**, invece, la diagnosi differenziale con le altre forme di artrite cronica ricorrente di origine infiammatoria risulta spesso più complessa. Si tratta di soggetti che sviluppano molto precocemente (nei primi 2-3 anni di vita) un'artrite poliarticolare difficilmente trattabile. Il riscontro di uveite (che spesso coinvolge sia la camera anteriore che posteriore dell'occhio) pone ovviamente il sospetto di una artrite idiopatica giovanile. Alcuni aspetti devono tuttavia indurre a pensare a una forma differente. In primo luogo, il riscontro anamnestico o all'esame obiettivo di manifestazioni cutanee anch'esse ad esordio precoce, che spesso hanno preceduto la comparsa dell'artrite. Si tratta di manifestazioni abbastanza variabili che vanno da eruzioni maculo-papulari a chiazze eritematose polimorfe. Più tipico e caratteristico un rash diffuso definito spesso ictiosiforme, caratterizzato da piccoli elementi papulosi rossastri e lievemente rilevati. L'attenta evoluzione del coinvolgimento articolare permette inoltre di evidenziare una caratteristica predominanza di una tenosinovite, che conferisce alle articolazioni un caratteristico aspetto pastoso ("boggy", secondo gli autori anglosassoni). Rare le erosioni ossee tipiche delle forme autoimmuni di artrite. Similmente, gli anticorpi anti-nucleo, il fattore reumatoide e spesso l'HLA-B27 sono negativi. L'esecuzione di una biopsia cutanea o sinoviale rivela la presenza di tipici granulomi che devono immediatamente indirizzare verso la diagnosi, che può essere confermata con l'analisi del gene *NOD2/CARD15* (Fig. 3).

Tab. III. Diagnosi differenziale nel bambino con artrite cronica o ricorrente.

Artrite monoarticolare	Artrite settica Artrite reattiva AIG monoarticolare Artrite tubercolare Artrite da emofilia Artrite da corpo estraneo Malformazioni vascolari Artrite post-traumatica Malattie neoplastiche (LLA, neuroblastoma) Sinovite villo-nodulare
Artrite oligo/poliarticolare	AIG oligo e poliarticolare Artrite nella M. Lyme Artrite reattiva Malattie infiammatorie intestinali Malattie metaboliche da accumulo Malattie del connettivo (LES, Dermatomiocite) Sindrome PAPA Sindrome di Blau Febbri periodiche monogeniche (FMF, TRAPS, HIDS)

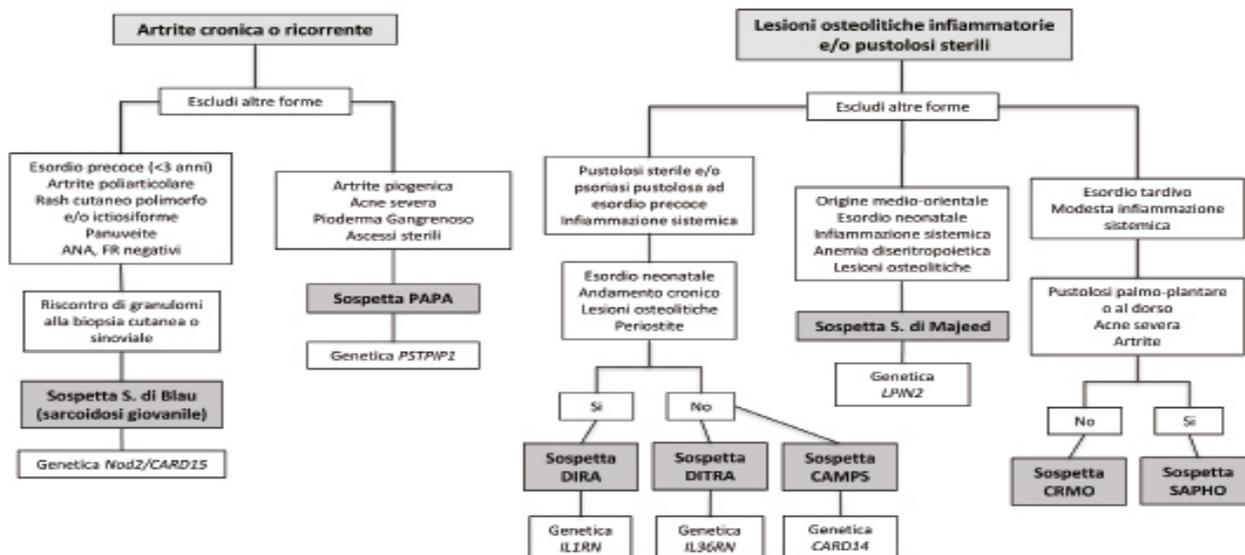


Fig. 3. Flow-chart per l'orientamento diagnostico in bambini con a) artrite cronica o ricorrente e b) lesioni osteolitiche infiammatorie e/o lesioni pustolose sterili.

Altri quadri di sospetto clinico per le malattie autoinfiammatorie

Il bambino con lesioni pustolose cutanee e infiammazione

Recentemente sono state identificate alcune malattie auto-infiammatorie monogeniche caratterizzate dalla predominanza di questa peculiare manifestazione clinica associata ad un quadro ricorrente o persistente di infiammazione sistemica.

La **sindrome DIRA** (*deficiency of IL-1 receptor antagonist*) è legata a mutazioni non-senso del gene *IL1RN*, che codifica per l'antagonista recettoriale dell'IL-1. L'assenza di questo importante meccanismo di omeostasi infiammatoria porta ad un quadro infiammatorio sistemico molto severo fin dalla nascita accompagnato da pustolosi sterile, da lesioni osteolitiche ossee e periostite. L'esordio neonatale e la persistenza di un'infiammazione cronica deve porre il sospetto diagnostico, che spesso passa attraverso l'esclusione di forme di immunodeficienza primitiva, peraltro poco probabili per l'assenza di isolamento di germi patogeni dalle lesioni cutanee, l'assenza di altre infezioni e la sostanziale scarsa risposta alla terapia antibiotica (Fig. 3).

L'assenza dell'antagonista recettoriale dell'IL-36 è invece responsabile della **sindrome DITRA** (*deficiency of*

IL-36 receptor antagonist, gene *IL36RN*) che presenta analogie patogenetiche e cliniche con la DIRA. Si tratta di pazienti che presentano episodi infiammatori cutanei ricorrenti definiti dai dermatologi come psoriasi pustolosa. In concomitanza delle riaccensioni cutanee si evidenzia anche un quadro infiammatorio sistemico, che deve indurre il sospetto diagnostico. Si segnala che la psoriasi pustolosa è stata anche recentemente associata a mutazioni del gene *CARD14* in una malattia autosomica dominante denominata **CAMPS** (*CARD14-mediated pustular psoriasis*) (Fig. 3).

Il bambino con lesioni infiammatorie osteolitiche sterili

Così come cute e articolazioni sono sovente sedi di processi flogistici sterili nelle malattie che abbiamo sopra descritto, anche l'osso può rappresentare la tipica sede di un processo flogistico in un gruppo molto interessante di malattie autoinfiammatorie sia monogeniche che multifattoriali.

Anche in questo caso la diagnostica differenziale di lesioni osteolitiche isolate o multiple è particolarmente ampia (Tab. IV) e spesso anche difficoltosa, specie per le problematiche relative all'approccio biotico. In età pediatrica la forma autoinfiammatoria più comune è senz'altro la **osteomielite cronica multifocale ricorrente (CRMO)**, che non riconosce una causa genetica ed è pertanto considerata una forma multifattoriale. I pazienti sono bambini generalmente di età

Tab. IV. Diagnosi differenziale nel bambino con lesioni osteolitiche.

Singole lesioni osteolitiche	Osteolisi idiopatica Lipoma intraosseo Cisti ossea Osteoma osteoide Cisti subcondrale Sarcoma di Ewing
Lesioni osteolitiche multiple	Neuroblastoma metastatico Linfomi ossei Mieloma multiplo Istiocitosi a cellule di Langerhan

superiore agli 8 anni che iniziano a presentare un dolore elettivo in una o più sedi ossee. Le condizioni generali sono generalmente buone (anche se l'intensità del dolore può influenzare notevolmente la qualità di vita) e gli indici di flogosi sono spesso assenti o solo lievemente alterati. Il percorso diagnostico è molto complesso e la diagnosi è di esclusione, prevedendo l'attenta esclusione di forme infettive (TBC) o ematologiche (sarcomi, linfomi ossei, neuroblastoma, istiocitosi) (Tab. IV).

In pazienti adolescenti l'interessamento osseo può essere associato alla presenza di acne severa, lesioni pustolose diffuse al tronco e all'estremità degli arti ed artrite sia assiale che periferica che configura la diagnosi di una **sindrome SAPHO** (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis*).

È molto interessante notare che, anche alcune rare malattie autoinfiammatorie monogenetiche, possono presentare lesioni osteolitiche sterili. Una di questa è la DIRA, che abbiamo descritto nel paragrafo precedente. La **sindrome di Majeed**, è associata a mutazioni del gene *LPIN2* e finora è stata descritta solo nelle popolazioni del Medio Oriente. Questa malattia infiammatoria sistemica associa la presenza di lesioni osteolitiche simili alla CRMO con un quadro di anemia cronica diseritropoietica e la possibile presenza di lesioni cutanee a tipo dermatite neutrofilica (Fig. 3).

Conclusioni

Come discusso, rispetto alla descrizione originaria delle prime febbri periodiche di natura monogenica, la modalità di presentazione delle sindrome autoinfiammatorie si è notevolmente ampliato con l'identificazione di nuove malattie e nuovi geni. Il severo interessamento infiammatorio sterile di cute e apparato

osteoarticolare rappresenta una caratteristica comune di molte di queste condizioni, spesso con evidenti sovrapposizioni tra una malattia e l'altra. Tuttavia, la conoscenza delle diverse combinazioni di manifestazioni associate a queste malattie, unitamente all'attenta esclusione di altre condizioni che entrano in diagnosi differenziale, permette senz'altro di porre il sospetto clinico per l'esecuzione dell'analisi molecolare, spesso risolutiva per l'inquadramento diagnostico definitivo.

È importante d'altronde sottolineare che l'interpretazione del test genetico non è scevro da difficoltà e richiede una approfondita conoscenza del possibile impatto delle varianti genetiche eventualmente riscontrate e del loro significato (mutazioni ad alta o bassa penetranza, polimorfismi, ecc.). In questo senso il confronto con un genetista o con un centro specializzato in queste malattie può essere senz'altro di aiuto per un corretto inquadramento diagnostico.

Bibliografia essenziale

- Dinarelli CA. *Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family*. Annu Rev Immunol 2009; 27:519-50.
- Gattorno M, Martini A. *Beyond the NLRP3 inflammation: autoinflammatory diseases reach adolescence*. Arthritis Rheum 2013;65:1137-47.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. *Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome*. Nat Genet 2001;29:301-5.
- Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al. *A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome*. Mayo Clin Proc 1997;72:611-5.
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. *Horror autinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease*. Annu Rev Immunol 2009;27:621-68.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. *Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes*. Cell 1999;97:133-44.
- Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. *CARD15 mutations in Blau syndrome*. Nat Genet 2001;29:19-20.