RIAP

Rivista Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E.Tozzi

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

SIAIP

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Luciana Indinnimeo

Past President
Francesco Paravati

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Iride Dello Iacono

Consiglieri
Fabio Cardinale, Stefano Miceli Sopo, Giuseppe Pingitore, Daniele Radzik

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

www.riap.it

06

dicembre 2010 • anno XXIV

PACINI EDITORE MEDICINA

Sommario RIAP 06

EDITORIALE 1

ASMA
I test di fisiopatologia respiratoria (Parte I) 4
Spirometria, oscillometria, picco di flusso respiratorio
a cura della Commissione Asma della SIAIP

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

IMMUNOLOGIA
Tollerabilità delle immunoglobuline per uso endovenoso: focus sulle reazioni avverse
Rosa Maria Dellepiane, Paola Pavesi, Lorena Beilis, Micol Raimondi, Maria Cristina Pietrogrande 23

La ricerca degli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni sistemiche del bambino
A cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Silvana Martino, Carlo Capristo, Fabio Cardinale, Michele Fiore, Baldassarre Martire, Viviana Moschese, Annarosa Soresina 35

ALLERGIE
Quanto e come la diagnostica molecolare (CRD) ha cambiato o cambierà le nostre scelte nell'immunoterapia specifica (Parte I)
a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Annamaria Bianchi, Sergio Arrigoni, Salvatore Barberi, Lucia Caminiti, Giovanna De Castro, Andrea Di Rienzo Businco, Guglielmo Scala, Salvatore Tripodi 12

Il contributo della Commissione Grade della SIAIP, coordinata da Luigi Terracciano, *L'allergia alle proteine del latte: le Linee Guida DRACMA*, per motivi di spazio sarà pubblicato sul numero di febbraio 2011 anziché sul numero corrente.

VACCINI
Le infezioni da West Nile Virus in pediatria, una patologia cui pensare e un vaccino che verrà
a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Franco Giovanetti, Caterina Rizzo 40

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

dicembre 2010 • anno XXIV

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
06/2010 • 1

La potenza dei numeri

Noi che abbiamo fatto dell'epidemiologia, del metodo sperimentale e dell'evidence based medicine una bandiera, cominciamo a sentire una strana sensazione quando si parla di analisi di grandi basi di dati. In effetti fino a poco tempo fa era impossibile pensare ad archiviare miliardi di informazioni tutte insieme e avere la potenza necessaria per fare dei calcoli su di esse. Il nostro principio era lavorare su basi di dati anche ridotte purché i dati fossero puliti e rappresentativi dell'universo dei dati stessi. Le cose invece sono cambiate. Hanno cominciato gli esperti di marketing. La potenza brutale dei computer a disposizione, magari collegati tra loro, permette di stabilire quali sono i comportamenti dei consumatori e di prevedere cosa comprerà una signora di 50 anni dopo aver messo il latte nel carrello della spesa. È un approccio sporco, che non tiene conto di quanto i dati a disposizione possano essere distorti o addirittura sbagliati, ma non si butta via nulla ed è tutto rigorosamente vita reale. E funziona. Il dibattito scientifico è proprio su questo punto: meglio studi di dimensioni contenute nei quali le informazioni siano selezionate e possibilmente validate, oppure studi che tengano conto di tutte, ma proprio tutte le informazioni disponibili per tutti i pazienti a disposizione? Difficile convincersi che questa sia la strada giusta. Tuttavia l'idea merita considerazione. Prima non avevamo i mezzi per esplorare basi di dati complesse, ora esistono tecniche che permettono di identificare pattern specifici che predicono eventi. Un esempio? Molti ospedali e molti direttori sanitari sono a caccia dello strumento magico che permetta di predire quale sarà il paziente che avrà complicazioni durante il ricovero, che avrà una degenza più lunga o che sarà nuovamente ricoverato dopo la dimissione. In molti di questi casi è possibile identificare un pattern di informazioni di vario tipo (sociali, cliniche, di laboratorio, relative a parametri vitali, ecc.) che combinate insieme permettono effettivamente di predire cosa accadrà al paziente. Il procedimento è quello che si utilizza negli studi per identificare un fattore di rischio di una malattia o di una complicazione. Solo che invece di tenere conto di una serie di fattori predefiniti, si tengono in conto tutte le informazioni disponibili. Si può ovviamente sbagliare, ma, come sappiamo bene, anche con l'approccio tradizionale gli errori sono frequenti. Deve esserci qualcosa di interessante perché perfino Sergey Brin, il numero 2 di Google, ha deciso di utilizzare questa tecnica per scopi personali. Secondo Brin il data mining (la tecnica di analisi dei dati) può essere utile per prevenire la malattia di Parkinson alla quale è lui stesso geneticamente predisposto in quanto portatore di una mutazione del gene Lrrk2. Oltre a rendere disponibili fondi cospicui per la ricerca tradizionale, Brin ha suggerito che rovistare con gli strumenti di calcolo più potenti del mondo nell'insieme dei dati su chi il Parkinson ce l'ha già e su chi non ce l'ha potrebbe far emergere pattern specifici che poi potranno essere confermati da altri tipi di studio. Emerge quindi un nuovo scenario, quello in cui prima di effettuare uno studio clinico con tutti i crismi e i virtuosismi dell'epidemiologia classica, forse conviene generare ipotesi con un approccio muscolare, basato sulla analisi di grandi quantità di dati. Attualmente questo non è il processo che siamo abituati a seguire. Molte delle associazioni forti tra causa ed effetto per quanto riguarda le malattie sono state esplorate. Manca però la spiegazione dei meccanismi più fini dove le cause sono tante ed articolate in modo complesso, quelle che liquidiamo rapidamente come malattie multifattoriali. Abbiamo grande bisogno di un modo diverso di studiare le malattie e le loro cause. Ci serve moltissimo sapere quale costellazione di sintomi e di altri segni identificherà il paziente che corre il rischio maggiore di sviluppare una complicazione o di non rispondere ad una terapia. E forse possiamo utilizzare la tecnologia e la potenza di calcolo delle macchine che abbiamo a disposizione per arrivare prima ad un risultato applicabile ai nostri pazienti.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com

SIAIP
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

con il patrocinio di

Società Italiana di Pediatria

UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA

ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI-CHIRURGHI ED ODONTOIATRI DI COSENZA E PROVINCIA

SIMRI

13° Congresso

Dai progressi della ricerca ai prot
Nuove opportu

Presidenti: Luciana Indi

Università della Calabria - Ar

Programma Preliminare - *Giovedì, 7 Aprile 2011*

AULA MAGNA

11.00-13.30 **CORSO**
Alimenti, allergia, intestino *(1ª parte)*
Immunità gastrointestinale e allergia
Esofagite eosinofila e allergia alimentare: mito o realtà?
Vomito, coliche, stipsi e... altro, conta davvero l'allergia?
Quando il cibo può diventare un nemico:
l'allergia al grano, ai legumi ed al riso
Allergie alimentari rare
Sindrome dell'enterocolite allergica

13.30-14.30 Pausa

14.30-15.30 **CORSO**
Alimenti, allergia, intestino *(2ª parte)*
Allergia alle proteine del latte vaccino: strategie di prevenzione ed indicazioni terapeutiche ovvero... come orientarsi nella scelta delle formule ipoallergeniche

15.30-17.30 **QUESTION TIME**
Quattro domande sull'ITS
Allergeni naturali o ricombinanti per l'ITS?
L'ITS modifica la storia naturale della malattia allergica?
Dermatite Atopica e ITS: un binomio possibile?
E' possibile monitorare l'efficacia dell'ITS

18.30-20.00 **Seduta inaugurale del Congresso**

TEATRO

11.00-13.30 **CORSO**
Malattie allergiche e non allergiche delle alte vie respiratorie
L'immunologia del distretto rinosinusale
Naso e bronchi: cosa li unisce, cosa li divide
Rinite, rinosinusite ed allergia
Le riniti croniche non allergiche
Approccio clinico e terapeutico alle complicanze della rinite allergica
... Casi clinici

13.30-14.30 Pausa

15.30-17.30 **FORUM**
Immunologia
Autoimmunità, allergia ed infezioni
Le infezioni respiratorie ricorrenti rivisitate
I deficit primitivi della fagocitosi
Il puzzle delle ipogammaglobulinemie

17.30-18.30 **Comunicazioni A**

AULA 1

11.00-13.30 **CORSO**
I farmaci in immunoallergologia *(1ª parte)*
Immunosoppressori
Farmaci biologici
Immunoglobuline
Cortisonici sistemici
Anti IgE, LABA, steroidi inalatori

13.30-14.30 Pausa

14.30-15.30 **CORSO**
I farmaci in immunoallergologia *(2ª parte)*
Il bambino con sospetta allergia a farmaci:
cosa fare e cosa non fare
Reazioni avverse ad anestetici locali, sistemici e mezzi di contrasto

15.30-16.30 **WORKSHOP**
Il laboratorio in immunologia
Le immunoglobuline
Le sottopopolazioni linfocitarie
Gli anticorpi...
... Cosa è utile sapere nella pratica clinica

17.30-18.30 **Comunicazioni B**

AULA 2

10.00-18.30 *Università della Calabria, Facoltà di Economia*
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica
CORSO DI MANAGEMENT IN SANITÀ

Presentazione del corso
Federalismo fiscale e devoluzione amministrativa in sanità
Il sistema di finanziamento del servizio sanitario nazionale
L'organizzazione nelle aziende sanitarie
L'atto aziendale
La retribuzione dei dirigenti sanitari
Il ruolo del Nucleo di Valutazione nelle aziende sanitarie
La pianificazione strategica nelle aziende sanitarie
La programmazione ed il controllo di gestione
Il sistema del budget e l'analisi degli scostamenti
La contabilità economico-patrimoniale
Il bilancio d'esercizio e l'analisi per indici

Nazionale SIAIP

ocolli clinici in immunoallergologia.
nità per il pediatra.

nnimeo, Francesco Paravati

cavacata di Rende (CS) - 7 - 9 Aprile 2011

Programma Preliminare - *Venerdì, 8 Aprile 2011*

AULA MAGNA

9.00-10.30 Titolo da definire
La diagnostica allergologica non convenzionale tra empirismo e comunicazione multimediale
La medicina personalizzata: è la strada del futuro

10.30-11.00 **LETTURA**
L'impegno della SIAIP nella ricerca, nell'assistenza e nella formazione

11.00-12.30 **FORUM**
Vaccinazioni
Titoli da definire

12.30-13.00 **LETTURA**
Da definire

13.00-14.00 Pausa

14.00-14.30 **LETTURA**
The respiratory tract as a route and a target for food allergy

14.30-15.30 **FORUM**
Cause pre e post natali nello sviluppo delle malattie allergiche
L'origine delle malattie allergiche tra genetica e ambiente
Complessità molecolare dell'evoluzione della risposta IgE ai pollini nell'infanzia: nuove evidenze dalla coorte MAS

15.30-16.00 **LETTURA**
da definire

16.00-17.00 **QUESTION TIME**
La diagnostica molecolare può influenzare la nostra pratica clinica?
Quali sono le basi scientifiche?
Quali vantaggi possiamo trarre dall'uso di questa metodica nella gestione del bambino con allergia alimentare e respiratoria?

17.00-18.00 **Assemblea dei Soci**

TEATRO

9.30-10.30 Titolo da definire

14.00-16.00 **FORUM**
Cute e malattie immunoallergiche
La cute come organo immune
La DAC
La mastocitosi
L'orticaria vasculitica

16.00-17.00 **WORKSHOP**
Malattie allergiche e immigrazione
Le abitudini alimentari e le manifestazioni allergiche del bambino immigrato

AULA 1

14.00-16.00 **L'angolo delle Commissioni**
Studio nazionale sulle abitudini dei pediatri allergologi ospedalieri nei confronti dell'allergia al pesce
FAD della SIAIP: Food Protein induced Enterocolitis Syndrome
La "Prescrizione dell'ITS": risultati di una consultazione online
Infezioni da west nile virus in pediatria, e futuri vaccini
L'H1N1 un anno dopo: cosa dicono i pediatri italiani
Patologie autoimmuni nelle pre-adolescenti italiane e vaccinazione anti HPV

16.00-17.00 **QUESTION TIME**
La desensibilizzazione orale per alimenti-update 2011
Perché?
Quando?
Come?

Programma Preliminare - *Sabato, 9 Aprile 2011*

AULA MAGNA

9.00-10.30 **WORKSHOP**
L'adolescente e l'allergia
L'asma e la dermatite atopica nell'adolescente
Influenza delle "nuove dipendenze" sull'adolescente allergico

10.30-11.00 *Da definire*

11.00-13.00 **FORUM (SIAIP- SIMRI)**
L'asma in situazioni particolari
Gravidanza
Infezioni
Sport
Obesità

TEATRO

9.30-11-30 **FORUM**
Il bambino allergico a scuola
Con la partecipazione delle associazioni dei pazienti e del mondo della scuola

11.30-12.30 *Da definire*

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

06/2010 • 4-11

I test di fisiopatologia respiratoria (Parte I)

Spirometria, oscillometria, picco di flusso respiratorio

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari[1], Antonio Di Marco[2], Iolanda Chinellato[3], Massimo Pifferi[4], Fabio Decimo[5], Michele Miraglia del Giudice [5] *(coordinatore)*, Ahmad Kantar[6]

Abstract

La **spirometria** fornisce un valido supporto alla diagnosi, terapia e monitoraggio di molte malattie respiratorie e sistemiche. Può essere effettuata con differenti tipi di spirometri, ed è generalmente eseguibile a partire dai 5 anni d'età. La spirometria consente di collocare il bambino in 2 grandi categorie: malattie ostruttive e malattie restrittive. La morfologia della curva può fornire preziose informazioni circa la severità dell'ostruzione bronchiale ma anche indirizzare la diagnosi verso altre patologie respiratorie.

La **tecnica delle oscillazioni forzate (FOT)** è una metodica semplice, che consente di misurare le resistenze respiratorie con respiro a volume corrente, senza necessità di effettuare un'espirazione forzata. Proprio per la sua facilità di esecuzione permette di studiare la funzionalità respiratoria in bambini in età prescolare ed è stata recentemente standardizzata in linee guida internazionali. Inoltre recenti studi incoraggiano l'utilizzo delle FOT per la valutazione della resistenza (Rrs), reattanza (Xrs) e impedenza (Zrs) in diverse patologie quali l'asma, la fibrosi cistica, la displasia broncopolmonare.

La **misurazione del picco di flusso espiratorio (PEF)** consente di avere una valutazione grossolana della ostruzione delle vie aeree. Per misurare il PEF è richiesta, dopo l'inspirazione massimale, una espirazione velocissima e forzata, pertanto è una metodica sforzo-dipendente. La valutazione del PEF con il Peak flow meter non sostituisce la spirometria (valuta i primi 100-150 millisecondi di espirazione). Tuttavia, le linee guida attuali ne consigliano l'uso, se usato correttamente, per monitorare lo stato delle vie aeree, in particolare nei bambini e adulti che non hanno una buona percezione dei sintomi.

SPIROMETRIA

Parole chiave: spirometria, funzionalità respiratoria, asma

Introduzione

La spirometria è una metodica che misura il movimento dell'aria che entra e che esce dai polmoni durante le manovre respiratorie in funzione del tempo. Nell'ambito della valutazione della funzionalità dell'apparato respiratorio, l'esame spirometrico è considerato un test molto importante paragonabile alla misurazione della pressione arteriosa per l'apparato cardiovascolare.

La spirometria può essere effettuata con differenti tipi di spirometri, e richiede collaborazione tra medico e paziente; per questo motivo è generalmente eseguibile in età pediatrica a partire dai 5 anni d'età.

[1] UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina; [2] Dirigente I Livello, UOC Broncopneumologia Dipartimento di Medicina Pediatrica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; [3] Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; [4] Dipartimento di Pediatria Università di Pisa; [5] Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli; [5] Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli; [6] High Altitude Paediatric Asthma Centre, Misurina (BL)

michele.miraglia@unina2.it

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

Metodica

Si collega il bambino, preferibilmente in piedi, allo spirometro mediante un boccaglio monouso. Il boccaglio deve aderire completamente alle labbra e si deve utilizzare lo stringinaso per evitare la respirazione nasale. Si chiede al bambino di respirare a volume corrente (TV) per 2-3 atti respiratori completi poi di eseguire un'inspirazione massimale fino al volume di riserva inspiratoria (IRV) seguita da un'espirazione veloce e massimale prolungata fino al raggiungimento del volume di riserva espiratoria (ERV) (Fig. 1). L'operatore deve mimare la manovra al bambino incentivandolo a eseguirla correttamente. Fare eseguire al bambino almeno 3 prove accettabili (al massimo 8 prove nell'asmatico) selezionando la migliore. L'accettabilità si desume dalle caratteristiche morfologiche della curva flusso-volume, dall'assenza di artefatti (tosse, inizio ritardato dell'atto espiratorio, interruzione precoce dell'espirazione), dalla durata dell'espirazione di almeno tre secondi e non ultima, dall'impressione dell'operatore di uno sforzo massimale.

I parametri generalmente rilevati nel corso di un esame spirometrico sono:

1. La **capacità vitale forzata (FVC)**: è il massimo volume di aria espirato a partire da un'inspirazione massimale fino al livello del volume residuo (VR); un valore > 80% del predetto è considerato normale.

2. Il **volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1)**: è il volume di aria espirato nel primo secondo di un'espirazione forzata. È un parametro sforzo dipendente. Un valore > 80% del predetto è considerato normale. È il principale indice del grado di ostruzione bronchiale.

3. L'**indice di Tiffenau (FEV_1/FVC x 100)**: è il rapporto tra il FEV_1 e la FVC. È utile nel distinguere le condizioni restrittive da quelle ostruttive in quanto si riduce nelle forme ostruttive.

4. Il **flusso espiratorio massimo tra il 25% ed il 75% della FVC (FEF 25-75%)**, è un indice sensibile della funzionalità delle piccole vie aeree: tale parametro è rappresentato graficamente come il gradiente di una linea che unisce i punti sulla curva volume-tempo dal 25% al 75% della FVC. Si riduce precocemente in caso di asma bronchiale. Il valore normale, inteso come % del predetto, deve essere > 70% (Fig. 2).

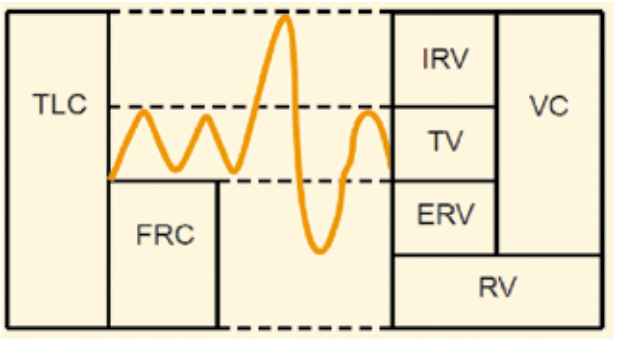


Fig. 1. *Volumi polmonari (TLC: capacità polmonare totale; FRC: capacità funzionale residua; IRV: volume di riserva inspiratorio; TV: volume corrente; ERV: volume di riserva espiratorio; RV: volume residuo; VC: capacità vitale).*

5. Il **picco di flusso espiratorio (PEF)** si individua subito dopo l'inizio dell'espirazione. Nell'ambito dell'esame spirometrico, tale parametro rappresenta un importante indice della collaborazione del paziente. Fornisce informazioni sul calibro delle grandi vie aeree ed è utilizzato come indicatore di flusso nei dispositivi portatili per il monitoraggio domiciliare dei pazienti. Se il valore di PEF è l'80% del valore teorico è considerato normale.

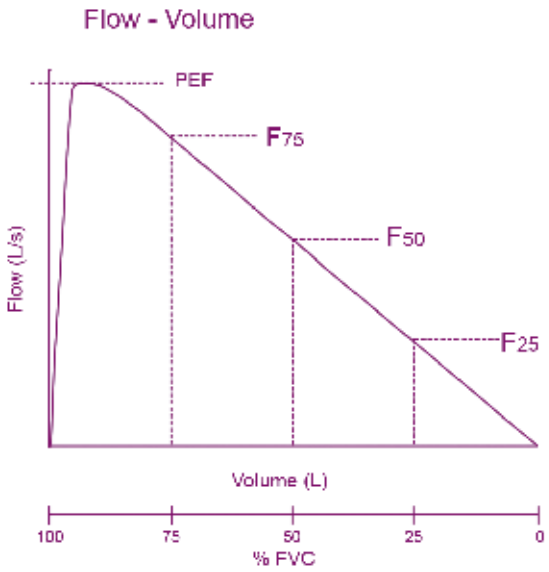


Fig. 2. Rappresentazione grafica dei parametri misurati dalla curva flusso volume.

Come interpretare il test

I risultati ottenuti dopo l'esecuzione di un esame spirometrico sono rappresentati attraverso un grafico ed una tavola numerica che esprimono i valori migliori della FVC, del FEV_1 e degli altri parametri relativi ai flussi espiratori in valore assoluto ed in percentuale rispetto ai valori predetti per età, sesso, peso ed altezza del paziente. Valutazioni ripetute nel tempo nel singolo bambino, sono un indice fisiopatologico più attendibile.

La spirometria consente di collocare il bambino in 2 grandi categorie: malattie ostruttive e malattie restrittive.

Per quanto riguarda **le malattie ostruttive**, l'ostruzione al flusso di aria lungo le vie aeree può essere causata da restringimenti intrinseci o da compressioni estrinseche.

Nell'asma, il restringimento di bronchi e bronchioli limita il flusso espiratorio massimale: tanto più è severa l'ostruzione, tanto più marcata è la riduzione di tale parametro.

Dal momento che l'ostruzione delle vie aeree determina air-trapping, nell'asma bronchiale la FVC si riduce ma in genere in misura minore rispetto al FEV_1: si determina così una contemporanea riduzione del rapporto FEV_1/FVC. Il grado di ostruzione delle vie aeree modifica anche il profilo grafico della curva flusso-volume; in base alla morfologia della curva, si possono distinguere gradi crescenti di severità dell'ostruzione bronchiale (Fig. 3). Il risultato grafico finale è rappresentato da una curva con aspetto "a cucchiaio", caratterizzata da unaa concavità tanto maggiore quanto più è severa l'ostruzione.

Per confermare la diagnosi di asma o se si sospetta una broncostruzione in presenza di valori normali o se si vuole determinare il *personal best* del paziente è utile effettuare un test di broncodilatazione. Dopo avere effettuato la spirometria si somministra un broncodilatatore come il salbutamolo per via inalatoria alla dose di 200mcg ripetendo la spirometria dopo 15 minuti.

Una risposta positiva è definita da un incremento del FEV_1 maggiore del 12% rispetto ai valori iniziali.

Ma la morfologia della curva flusso volume può fornire anche altre informazioni; in caso di ostruzione delle vie aeree centrali è visibile un appiattimento iniziale mentre nelle ostruzioni extratoraciche, la porzione inferiore della curva appare appiattita per riduzione del flusso inspiratorio durante l'inspirazione forzata.

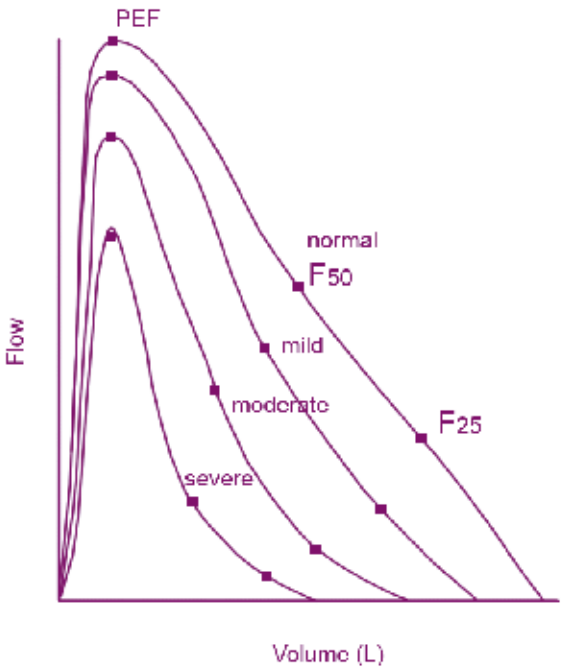


Fig. 3. Morfologia della curva flusso volume in condizioni fisiologiche e nei diversi gradi di ostruzione bronchiale.

Per quanto riguarda **le malattie restrittive**, queste sono caratterizzate da una riduzione della quantità d'aria che riempie i polmoni. Ovviamente la FVC e i flussi espiratori risultano essere uniformemente ridotti, per cui la severità della restrizione correla con la riduzione di tali parametri. L'aspetto della curva flusso-volume è generalmente normale ma appare ridotta in volume proporzionalmente al grado di restrizione (Fig. 4-C). D'altra parte, l'indice di Tiffeneau in queste condizioni risulta normale o lievemente al di sopra della norma a causa dell'aumentata retrazione elastica polmonare. Esempi di malattie restrittive sono la fibrosi cistica, la fibrosi interstiziale e la polmonite interstiziale. Una disfunzione ventilatoria restrittiva si può avere anche in conseguenza di masse intratoraciche come cisti congenite, bolle enfisematose e versamenti pleurici.

Quando richiedere la spirometria

È un esame che andrebbe sempre consigliato nella diagnostica e nel monitoraggio di molte malattie respiratorie e sistemiche del bambino. Le indicazioni sono riassunte in Tabella I.

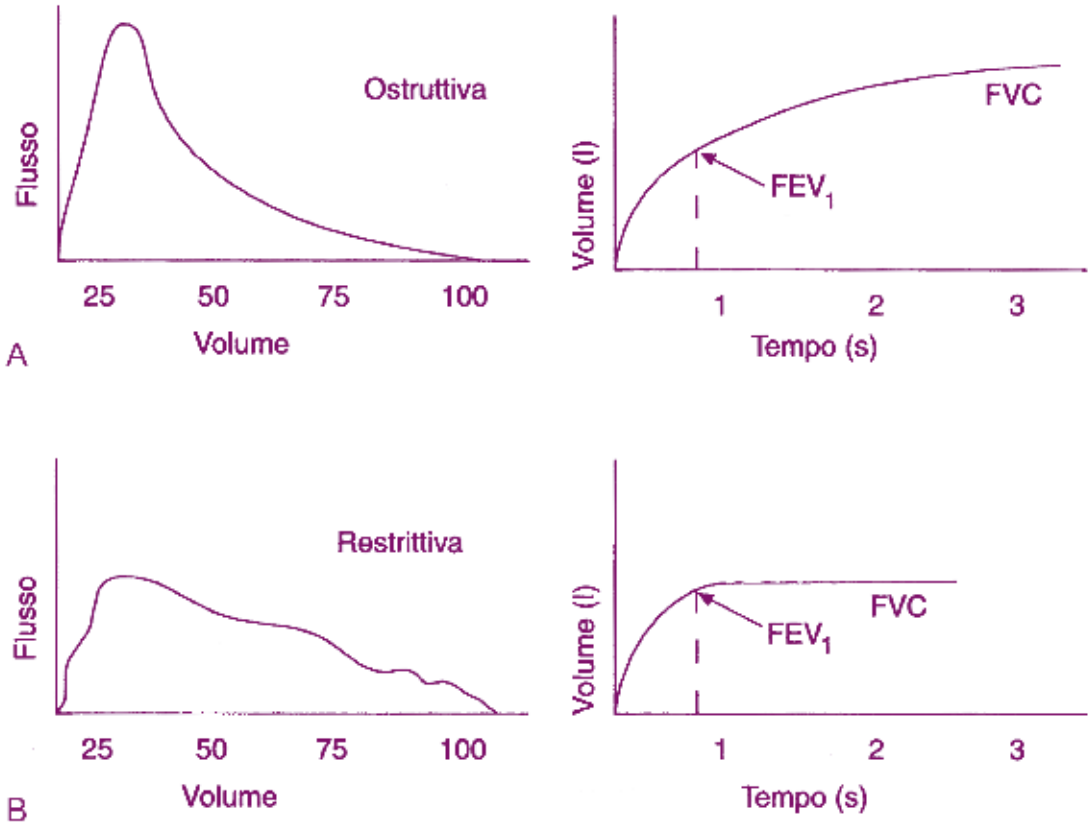


Fig. 4. Morfologia della curva flusso volume nella patologia ostuttiva (A) e restrittiva (B).

Tab. I. Indicazioni alla spirometria.

Per valutare la presenza di alterazioni della funzionalità respiratoria e quantificarne l'entità
Per caratterizzare fisiologicamente una disfunzione respiratoria come ostruttiva, restrittiva o mista
Per differenziare, precisare le ostruzioni delle vie aeree
Per seguire nel tempo l'andamento di una malattia respiratoria, valutare la risposta alla terapia e per indirizzare i cambiamenti di terapia
Per valutare l'effetto di una malattia sulla funzionalità respiratoria (connettiviti, vasculiti, malattie emato-oncologiche, deficit immunitari, malattie neuromuscolari) e per valutare gli effetti collaterali di chemio e radioterapia
Per valutare il rischio di procedure diagnostiche o terapeutiche (anestesie, interventi chirurgici)
Per valutare la prognosi (scoliosi, distrofia muscolare)

Conclusioni

La spirometria è uno strumento semplice, facile da utilizzare e di grande utilità nella diagnostica e nel monitoraggio di molte malattie respiratorie e sistemiche del bambino. Una buona conoscenza di questa metodica e la corretta interpretazione dei risultati è di fondamentale importanza per potere utilizzare con il massimo profitto questo prezioso strumento.

Bibliografia

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardisation of spirometry.* Eur Respir J 2005;26:319-38.
2. Pierce R. *Spirometry: an essential clinical measurement.* Australian Family Physician 2005;7:535-9.
3. Couriela JM, Childb F. *Applied physiology: lung function testing in children.* Current Paediatrics 2004;14:444-51.
4. Pellegrino R. *Interpretative strategies for lung function tests.* Eur Respir J 2005;26:948-96.
5. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
6. La Grutta S. *La spirometria nel bambino collaborante.* Pneumologia Pediatrica 2006;22:33-41
7. Baraldi E. *La spirometria.* Area Pediatrica 2000, anno 1 n. 4.

TECNICA DELL'OSCILLAZIONE FORZATA (FOT)

Parole chiave: oscillometria forzata, età prescolare, resistenze respiratorie

Introduzione

Il polmone è un organo elastico e tale elasticità può essere valutata attraverso la misurazione delle resistenze polmonari (Rrs). Più le resistenze sono elevate, meno bene funziona il sistema elastico.
La possibilità di misurare le Rrs con *respiro a volume corrente,* senza necessità di effettuare un'espirazione forzata, consente di studiarle anche nel bambino più piccolo.

Metodica

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è una metodica semplice, non invasiva, eseguita a volume corrente che può essere facilmente applicata in bambini in età prescolare o scarsamente collaboranti [1].
Un'onda pressoria (sotto forma di segnale sonoro) viene applicata a livello della bocca e la risultante modifica del rapporto pressione/flusso è analizzata in termini di *impedenza respiratoria* (Zrs). Zrs viene scomposta nelle sue due componenti: la *resistenza (Rrs)* e la *reattanza (Xrs)*. La resistenza è la parte reale della Zrs ed è associata alle perdite frizionali del sistema respiratorio; la reattanza è la parte immaginaria (grandezza calcolata sulla teoria dei "numeri immaginari") ed è determinata dall'elasticità apparente e dalle proprietà inerti del sistema respiratorio.
L'impulso sonoro inviato dal computer attraverso un altoparlante può avere frequenze comprese da 4-8 Hz a 30-50 Hz. Ciascuna frequenza può partire secondo uno spettro stabilito (tecnica ad impulsi) o in maniera random (tecnica pseudo-random) [2]. Le frequenze più alte sono limitate da artefatti delle alte vie aeree [1].
La modalità più utilizzata per eseguire l'esame è la *input impedance tecnique*: il computer genera un impulso sonoro che viene emesso da un altoparlante e il paziente respira attraverso un boccaglio collegato sia alla sorgente sonora che ad un pneumotacografo (Fig. 1).

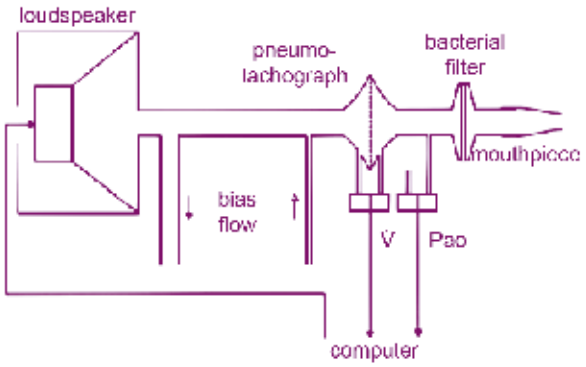


Fig 1. Modello di misurazione (da Am J Respir Crit Care Med 2007).

Per una corretta esecuzione del test, il bambino deve essere comodamente seduto con posizione neutrale del capo sul collo e respirare con calma nel boccaglio evitando di posizionare la lingua nello stesso. È necessario far indossare il tappanaso al paziente e reggere le guance per minimizzare la vibrazione delle vie aeree superiori. Ogni acquisizione accettabile dovrebbe durare tra gli 8 e i 16 secondi e viene calcolata la media di 3-5 misurazioni [1].

Come interpretare il test

L'interpretazione dei risultati è fondata sul concetto che Rrs rappresenta la somma delle resistenze tissutali e delle vie aeree. Poiché la componente legata alle vie aeree è la più significativa a pochi Hz di frequenza, la Rrs può essere considerata un buon surrogato della resistenza delle vie aeree [1].
È stato dimostrato che tale tecnica ha una fattibilità da parte del piccolo paziente che varia da 50% a 2 anni di età fino all'80% a 6 anni di età. È inoltre una tecnica ripetibile a breve e a lungo termine [3].
Numerosi studi hanno ipotizzato equazioni di riferimento di Rrs sia per bambini in età prescolare che per adolescenti. Tutti gli studi concordano sul fatto che Rrs si riduce in base all'altezza e in molti non viene dimostrata alcuna differenza in base al sesso.
Bambini con asma presentano valori di Rrs a 5 Hz maggiori rispetto ai controlli. Al test di bronco dilatazione molti studi riportano un decremento del 20-40% di Rrs rispetto al valore basale (Fig. 2) [4].
La risposta al broncodilatatore è in accordo con il FEV_1 [5] e con la misurazione delle resistenze respiratorie

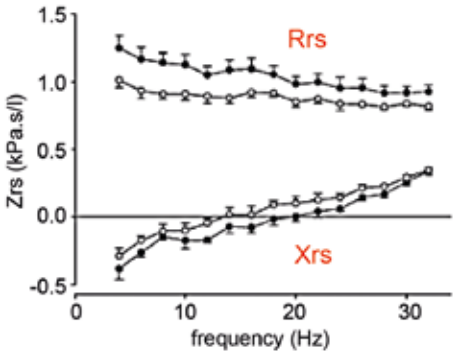


Fig 2. Rrs e Xrs in funzione delle frequenze in un bambino di 4 anni prima (cerchietti chiusi) e dopo bronco dilatazione (cerchietti aperti). Media e SD di 5 successive valutazioni (da Am J Respir Crit Care Med 2007).

mediante pletismografia [6], ma risulta maggiore rispetto a quella eseguita con la tecnica dell'interruzione [7].
FOT può essere considerata la prima tecnica applicata in età prescolare per valutare la risposta alla metacolina e istamina. Valori di resistenze alterati sono stati descritti in bambini con storia di malattia polmonare legata alla prematurità [8] o di bronchiolite [9]. Valori più alti di Rrs e più bassi di Xrs sono stati riscontrati, inoltre, in bambini con Fibrosi Cistica [3 10 11].

Quando richiederlo

L'esame può essere eseguito per la diagnosi (test basale e post broncodilatazione) e il follow-up dell'asma; in bambini con storia clinica di bronchiolite, fibrosi cistica e displasia bronco-polmonare.

Conclusione

La semplicità di utilizzo di tale metodica e la sua caratteristica di essere sforzo-indipendente, la rende particolarmente utile ai fini della diagnosi e del follow-up di bambini in età prescolare con patologia respiratoria.

Bibliografia

1 Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement:pulmonary function testing in preschool children.* J Respir Crit Care Med 2007;175:1304-45.

2 Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. *Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise.* Clin Invest 1975;56:1210-30.

3 Gangell CL, Hall GL, Stick SM, et al. *Lung function testing in preschool-aged children with cystic fibrosis in the clinical setting.* Pediatr Pulmonol 2010;45:419-33.

4 Nielsen KG, Bisgaard H. *Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:554-9.

5 Ducharme FM, Davis GM. *Respiratory resistance in the emergency department: a reproducible and responsive measure of asthma severity.* Chest 1998;113:1566-72.

6 Nussbaum E, Galant SP. *Measurement of total respiratory resistance in children by a modified forced oscillation method.* Pediatr Res 1984;18:139-45.

7 Delacourt C, Lorino H, Fuhrman C, et al. *Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:965-72.

8 Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, et al. *Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia.* Pediatr 2007;150:256-61.

9 Duiverman EJ, Neijens HJ, van Strik R, Affourtit MJ, Kerrebijn KF. *Lung function and bronchial responsiveness in children who had infantile bronchiolitis.* Pediatr Pulmonol 1987;3:38-44.

10 Gangell CL, Horak F Jr, Patterson HJ, et al. *Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic.* Eur Respir J 2007;30:892-7.

11 Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, et al. *Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation.* Pediatr Pulmonol 2006;41:345-9.

IL PICCO DI FLUSSO ESPIRATORIO (PEF)

Parole chiave: controllo dell'asma, picco di flusso espiratorio

Introduzione

Il picco di flusso espiratorio (PEF) è la misura della massima velocità di espirazione di aria dai polmoni. Il monitoraggio del PEF è stato a lungo uno dei pilastri della gestione dell'asma, ma è circondato da polemiche sulla sua efficacia in particolare nella popolazione pediatrica. La misurazione del PEF è **sforzo e tecnica dipendente** e non è adatto per l'uso in bambini di età inferiore ai 5 anni o con alterazioni dello sviluppo. Tuttavia, le linee guida attuali ne consigliano l'uso, se usato correttamente, per monitorare lo stato delle vie aeree, in particolare in quel segmento di popolazione che non ha una buona percezione dei sintomi asmatici [1].

Metodica

Le misurazioni del PEF sono eseguite mediante il misuratore di picco di flusso e può essere importante sia nella diagnosi che nel monitoraggio della terapia [2]. I moderni misuratori sono in materiale plastico, relativamente poco costosi, portatili e ideali per l'uso domestico per il monitoraggio quotidiano e giornaliero della limitazione al flusso delle vie aeree. Comunque, la misurazione del PEF non è interscambiabile con altre misurazioni di funzionalità pomonare come il FEV_1 sia in bambini [3] che in adulti [4]. Il PEF può sottostimare il grado di limitazione del flusso delle vie aeree. Per esempio in bambini con asma, quando l'ostruzione al flusso il gas trapping peggiorano, il PEF può sottovalutare il grado di ostruzione bronchiale, rimanendo su valori normali. Inoltre, nei bambini le misurazioni del PEF non sono sempre correlate ai sintomi o ad altre misurazioni indicanti la gravità di malattia [5].

Poiché i valori ottenuti mediante diversi misuratori di picco di flusso sono molto variabili e il range di valori predetti troppo ampio, la misurazione del PEF dovrebbe essere paragonata esclusivamente alla migliore misurazione degli stessi pazienti [6] ottenuta usando sempre lo stesso misuratore.

La migliore misurazione è ottenuta quando il paziente è asintomatico o in pieno trattamento e costitiuisce il valore di riferimento.

È fondamentale istruire bene il paziente sul corretto uso del peak flow meter se si vogliono ottenere dei valori affidabili, perché la misurazione è dipendente dallo sforzo con cui si esegue e dalla tecnica.

Il PEF si misura al mattino prima di cominciare il trattamento, quando i valori sono spesso i più bassi, e la sera, quando di solito sono più alti.

Un metodo per descrivere la variabilità giornaliera del PEF è l'ampiezza (la differenza tra valore massimo e minimo della giornata), espressa come % del valore medio giornaliero del PEF [7] ottenuto in due settimane di misurazione [8]. Un altro metodo è la misurazione mattutina del valore minimo di PEF pre-broncodilatatore di una settimana, espresso come percentuale del recente miglior valore (Min%Max) [8]. Quest'ultimo metodo è risultato il migliore indice di labilità delle vie aeree basato sul PEF, perché richiede una sola registrazione giornaliera, è meglio correlato all'iperresponsività bronchiale, si calcola facilmente.

La misurazione va eseguita in piedi. Bisogna assicurarsi che il cursore sia a fondo scala, impugnare lo strumento (Fig. 1) in modo da non ostacolare il movimento del cursore e non ostruire il foro d'uscita dell'aria, inspirare profondamente e mettere il boccagli tra i denti a labbra serrate. Soffiare con forza e velocemente come per spegnere una candela, leggere il valore e ripetere la misurazione per altre due volte. Registrare il valore più alto ottenuto. L'unità di misura è in L/min.

Fig. 1. Peak flow meter.

Come interpretare il test e quando richiederlo

Il monitoraggio del PEF è dunque valutabile in bambini di età > 5 anni e in soggetti ben addestrati con il grosso limite di essere sforzo e tecnica dipendente. Le Linee Guida GINA ne promuovono l'utilizzo per:

- Confermare la diagnosi di asma. Sebbene la spirometria sia il gold standard per documentare la bronco-ostruzione, un miglioramento di 60 L/min (o ≥ 20% del PEF pre-broncodilatatore) dopo l'inalazione di un *beta 2-short-acting* [9] o la variazione giornaliera del PEF > 20%, suggeriscono la diagnosi di asma.
- Migliorare il controllo dell'asma in particolare in soggetti che non hanno una buona percezione dei sintomi. Sembrerebbe che la misurazione del PEF associata al rispetto di un action plan migliori l'outcame della malattia [10].
- Per identificare fattori di rischio ambientali. Questo comporta il monitoraggio del PEF una o più volte al giorno nei periodi di maggiore esposizione a fattori di rischio in casa o a scuola, o durante l'esercizio fisico.

Conclusioni

Il monitoraggio del PEF a causa della sua dipendenza dallo sforzo e dalla capacità di eseguire correttamente la tecnica, è uno strumento valido nel management dell'asma solo se è inserito in un *asthma action plan* e se il paziente è seguito periodicamente dal medico.

Bibliografia

1. Callahan KA, Panter TM, Hall TM, et al. *Peak flow monitoring in pediatric asthma management: a clinical practice column submission.* Pediatr Nurs 2010;25:12-7.
2. Linee Guida GINA. www.ginasthma.com.
3. Eid N, Yandell B, Howell L, et al. *Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma?* Pediatrics 2000;105:354-8.
4. Sawyer G, Miles J, Lewis S, et al. *Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed?* Clin Exp Allergy 1998;28:1565-70.
5. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, et al. *Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group.* Thorax 1999;54:103-7.
6. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. *When can personal best peak flow be determined for asthma action plans?* Thorax 2004;59:922-4.
7. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. *The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease.* Am Rev Respir Dis 1991;143:323-30.
8. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, et al. *Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma?* Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1320-5.
9. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, et al. *Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction.* Thorax 1992;47:162-6.
10. Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. *Symptom perception during acute bronchoconstriction.* Am J Respir Crit Care Med 2000;162:490-6.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

06/2010 • 12-22

Quanto e come la diagnostica molecolare (CRD) ha cambiato o cambierà le nostre scelte nell'immunoterapia specifica (Parte I)

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Annamaria Bianchi, Sergio Arrigoni[1], Salvatore Barberi[2], Lucia Caminiti[3], Giovanna De Castro[4], Andrea Di Rienzo Businco[5], Guglielmo Scala[6], Salvatore Tripodi[5] *(coordinatore)*

Parole chiave: allergeni molecolari, panallergeni, CRD, ITS, SCIT, SLIT

Abstract

Negli ultimi anni le nuove conoscenze di allergologia molecolare stanno portando una rivoluzione nell'ambito sia della diagnostica sia dell'immunoterapia specifica (ITS). L'identificazione di molecole allergeniche, di markers primari di sensibilizzazione e di molecole cross-reattive, nonché il loro possibile dosaggio con metodiche ormai entrate nella routine, consentono di definire meglio il profilo allergenico del singolo paziente (*Component Resoved Diagnosis, CRD*).

Nella II parte (che sarà pubblicata sul prossimo numero, febbraio 2011) sarà sottolineato come tale conoscenza sia fondamentale soprattutto nei soggetti polisensibili per poter scegliere la composizione ottimale dell'ITS per quel dato paziente, uno dei requisiti essenziali per la sua efficacia.

Inoltre tali innovazioni stanno spingendo le aziende ad una produzione di estratti per ITS sempre più standardizzati e caratterizzati, soprattutto da quando è stato introdotto l'obbligo di registrare tali prodotti come farmaci.

Infine è probabile che nel giro di alcuni anni verranno commercializzati dei vaccini con allergeni ricombinanti e/o naturali in una miscela adeguata a trattare un gran numero di pazienti con un profilo allergenico compatibile, pur senza arrivare all'utopia, dati i costi improponibili, di una ITS "tagliata su misura" per il singolo soggetto.

Caso clinico

(esemplificazione a scopo didattico)

Marco, di 14 anni e che vive in Puglia, da 4-5 anni soffre di rinocongiuntivite nei mesi di aprile-giugno e negli ultimi due anni, nello stesso periodo, sono diventati più frequenti episodi di asma bronchiale, specie quando fa attività sportiva all'aperto. La terapia topica steroidea nasale e gli antistaminici per

U.O.C. di Pediatria, Ospedale Mazzoni, Ascoli Piceno; [1] U.O.C di Pediatria, Ospedale M. Melloni, Milano; [2] U.O.C. di Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Seconda Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Roma 2; [3] U.O. Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Messina; [4] Immuno-Allegologia Pediatrica, U.O.C. di Pediatria, Università "La Sapienza", Roma; [5]Servizio Dipartimentale Allergologia Pediatrica, Ospedale Sandro Pertini, Roma; [6] U.O.S.D. Allergologia, Loreto Crispi, Napoli

annamaria.bianchi9@yahoo.it • salvatore.tripodi@gmail.com

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

via generale controllano parzialmente la sintomatologia, anche perché il ragazzo è incostante nella loro assunzione. Gli skin prick test sono risultati positivi a Betulla (diametro medio del pomfo di 6 mm), Nocciolo (5,5 mm), Olea europea (8 mm), Parietaria judaica (7 mm), Phleum pratense (7,5 mm) e con pomfo di 5 mm all'istamina all'1%. Un test da sforzo con tapis roulant eseguito in primavera ha documentato una caduta del FEV 1 a 10' del 18%. I genitori, preoccupati per la qualità di vita del ragazzo e per un eventuale peggioramento dell'asma, chiedono se è possibile fargli fare un'immunoterapia specifica, magari sublinguale, di cui hanno sentito parlare.

Quesito: quale/i allergeni sceglieresti per la SLIT di Marco? Ci potrebbe aiutare la diagnostica molecolare?

Introduzione

Circa il 20% della popolazione dei paesi in via di sviluppo è affetta da malattie allergiche IgE mediate, come l'asma e la rinocongiuntivite, causate da aeroallergeni quali pollini, acaro della polvere, derivati epidermici di animali o muffe [1]. La prevalenza di tali patologie è in aumento [2] ed esse influenzano negativamente in varia misura la qualità di vita del paziente, con un rilevante impatto economico sia per la famiglia che per la società [3]. La terapia farmacologica, pur migliorando i sintomi, non è risolutiva e non impedisce la progressione della malattia allergica [4]. A tutt'oggi l'Immunoterapia Specifica (ITS), unica forma di trattamento allergene-specifico [5], è la sola capace, come dimostrato da recenti studi, di modificare il decorso naturale della malattia [6 7], di prevenire nuove sensibilizzazioni [6 8-10] e l'evoluzione della rinite in asma e questo sia con modalità iniettiva (SCIT) [11] che con quella sublinguale (SLIT)[10 12].

L'efficacia dell'ITS è condizionata da molti fattori: età del paziente, tipo di patologia, mono o polisensibilizzazione, composizione dell'estratto, formulazione, dosaggio, schemi terapeutici, via di somministrazione, durata, che possono spiegare come i suoi risultati, a volte, siano dubbi e/o clinicamente poco rilevanti.

Le moderne metodiche di diagnostica molecolare possono aiutarci a definire meglio il profilo allergologico del paziente ed anche a scegliere estratti per l'ITS che siano meglio definiti e standardizzati [13 14].

Nozioni di allergologia molecolare, finalizzate all'ITS

Nell'ultimo secolo l'allergologia ha sempre utilizzato estratti allergenici, sia a scopo diagnostico che terapeutico. Tali "estratti", però, non sono altro che una "*miscela di molecole allergeniche e componenti non allergeniche*", ottenute da una "sorgente biologica", grezza o parzialmente purificata, quale ad esempio acari, muffe, pollini, epiteli di animali, ecc. [15]. Si consideri che un'elettroforesi di polline grezzo di graminacee contiene oltre 1200 bande proteiche (Fig. 1) e non tutte hanno il significato di allergene, termine questo che spesso viene impropriamente utilizzato per identificare proprio la sorgente e/o l'estratto allergenico.

In realtà con la parola "allergene" bisognerebbe indicare quella molecola, proteica o glicoproteica, denominata "componente o proteina allergenica", capace di legare le IgE specifiche (IgEs) ed indurre una reazione allergica [16]. Il legame proteina allergenica-IgEs avviene grazie al riconoscimento di una ristretta sequenza amminoacidica, definita "epitopo" o "determinante allergenico" [17]; una IgEs è definita completa se riconosce due epitopi diversi.

Alla luce di quanto detto sopra, possiamo dire che gli "estratti" allergenici utilizzati nella diagnostica, sia in vivo sia in vitro, ci dicono solo che il paziente è sensibilizzato a una certa fonte allergenica, ma non a quale molecola/e allergeniche in esso contenute.

L'identificazione di tali componenti è stata resa possibile grazie allo sviluppo di tecniche di biologia molecolare a partire dal 1988, quando fu clonata la prima molecola allergenica, il Der p 1 [18]. Negli ultimi 10 anni sono stati identificati, clonati e sequenziati moltissimi altri allergeni [19 20] e molti di questi sono attualmente disponibili nella diagnostica molecolare (ImmunoCAP/ISAC) eseguita di routine in molti centri, sotto forma di allergeni ricombinati o naturali. I primi sono ottenuti grazie alla tecnologia del DNA ricombinante (es. rPhl p 1), per introduzione, in un organismo ospite, del DNA codificante l'allergene, i secondi, invece, per purificazione biochimica partendo dalla fonte biologica (es. nPhl p 4) [21 22].

L'identificazione di queste molecole ha consentito così lo sviluppo di un nuovo concetto in campo allergologico, la *Component Resolved Diagnosis* (CRD) o diagnostica molecolare [23 24]. Affinché tali allergeni molecolari siano correttamente utilizzati a fini diagnostici e terapeutici è necessaria, però, una buona conoscenza del loro significato clinico e immunologico.

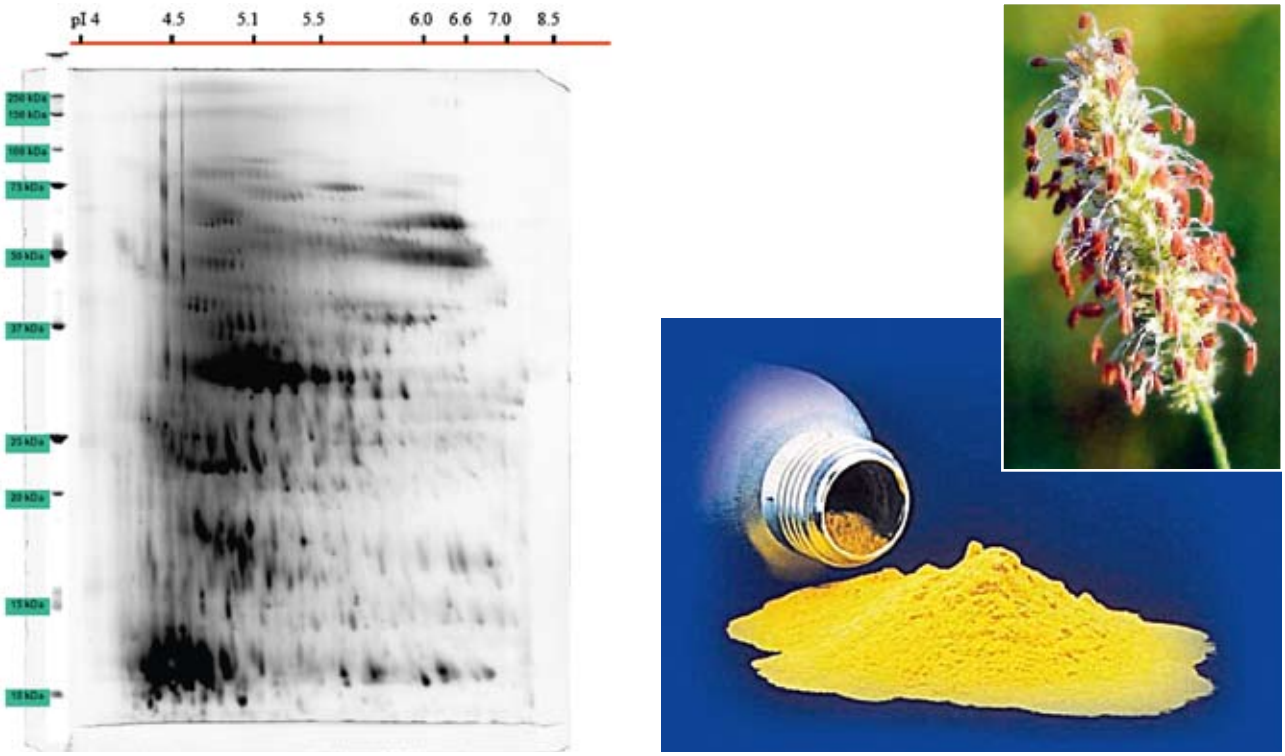


Fig. 1. Elettroforesi di polline grezzo di graminacee che dimostra la presenza di oltre 1200 bande proteiche (cortesia di O. Cromwell).

Ci sono diversi database che contengono tutte le informazioni sugli allergeni e le loro famiglie, quali il database di nomenclatura ufficiale degli allergeni "WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee" - http://www.allergen.org, il database sulla relativa letteratura "Allergome"- http://www.allergome.org, quello che raggruppa tali allergeni in famiglie proteiche di appartenenza, "Allfam" - http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam, tutti strumenti indispensabili per districarsi in questo nuovo e complesso settore.

Gli allergeni molecolari sono denominati secondo il nome tassonomico dell'organismo da cui derivano e riportano in sequenza: le prime tre lettere indicanti il genere, seguite da una singola lettera per la specie e infine da un numero indicante l'ordine cronologico di purificazione dell'allergene [25] (Fig. 2).

Un allergene, pur provenendo dallo stesso organismo, può presentarsi in forme molecolari multiple, dette "isoallergeni" o "isoforme", con un'estesa, ma non obbligatoria, cross-reattività. Hanno in genere un peso molecolare molto simile, la stessa struttura terziaria e la stessa funzione biologica ed hanno almeno il 67% d'identità nella sequenza amminoacidica. Ad esempio del Bet v 1 si conoscono 31 isoallergeni con identità di sequenza tra il 73 ed il 98%. Gli isoallergeni s'identificano aggiungendo un punto e un numero addizionale es. Bet v 1.01 fino a Bet v 1.31 [26].

Attualmente i componenti allergenici vengono distinti in "*markers di sensibilizzazione primaria*" e "*markers di cross-reattività*" [27] (in Tabella I sono riportati, a fini pratici, quelli riguardanti gli allergeni inalanti, attualmente dosabili con metodica ImmunoCAP e/o ISAC).

I primi sono i cosiddetti "allergeni genuini" o "specie-specifici" di una determinata sorgente allergenica e sono indicativi di sensibilizzazione vera alla stessa.

I markers di cross-reattività sono invece molecole allergeniche similari per struttura proteica e capacità di legame con le IgE, presenti in differenti sorgenti allergeniche, a volte completamente diverse tra loro (tassonomicamente non correlate) [28]. Attualmente c'è consenso sul fatto che, perché due differenti proteine siano cross-reattive, devono avere un'omologia di sequenza > 35% su 80 amminoacidi o identità di sei consecutivi amminoacidi [29]. Usando questo crite-

Con la parola "allergene" bisognerebbe indicare quella molecola, proteica o glicoproteica, denominata "componente o proteina allergenica", capace di legare le IgE specifiche (IgEs) ed indurre una reazione allergica.

rio però è probabile avere un significativo numero di falsi positivi [30 31]. Per tale motivo alcuni sostengono che una vera e clinicamente rilevante cross-reattività si può avere con un'omologia di sequenza pari al 50-75% [31].

I markers di cross-reattività sono comunemente indicati anche come "panallergeni", dal greco "pan" che significa tutto, sottolineando l'ubiquitaria distribuzione in natura di tali molecole. Questa terminologia non è probabilmente del tutto esatta, poiché tale distribuzione non è per tutti la stessa e più correttamente dovrebbero essere annoverati come tali solo le profilline. Al contrario per le polcalcine e le PR-10 proteins, essa sembra essere più limitata, riflesso di un più ristretto pattern di cross-reattività delle IgE e come tali per essi è stata di recente proposta la definizione di "euralergeni", dal greco "eu" che significa ampia. Sono, invece, definiti "stenallergeni" (dal greco "stenos": ristretto) e "monoallergeni" (dal greco "monos": singolo) quelli che mostrano una cross-reattività limitata, rispettivamente, a poche o singole famiglie botaniche. Un esempio di stenallergeni sono le Ole e 1 related-proteins, mentre il Gruppo 5/6 delle Graminacee sono dei monallergeni [32].
Comunemente gli allergeni vengono anche distinti in allergeni "maggiori" o "minori" secondo la frequenza con

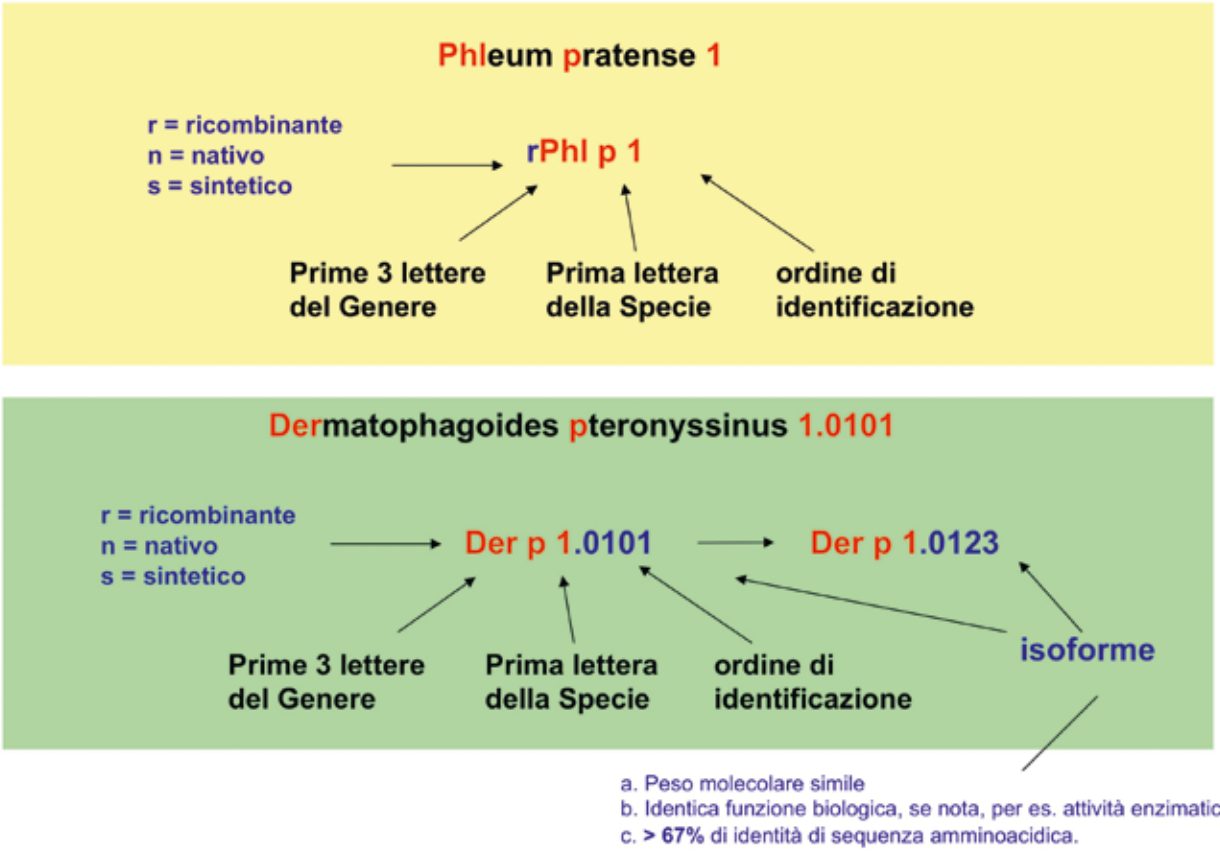


Fig. 2. Schema della nomenclatura delle molecole allergeniche (cortesia P.M. Matricardi).

la quale inducono sensibilizzazione. Un allergene è definito maggiore quando ad esso sono sensibilizzati più del 50% dei pazienti allergici ad una data fonte allergenica [33] e usualmente essi sono markers di sensibilizzazione primaria [34]; al contrario gli allergeni minori sono quelli ai quali sono sensibilizzati < 50% dei pazienti.
Non necessariamente un marker di sensibilizzazione primario è un allergene maggiore, anche se spesso negli articoli il termine di allergene maggiore è usato impropriamente come sinonimo di marker di sensibilizzazione primaria.

Marker di sensibilizzazione multipla a pollini

Le profilline e le polcalcine sono considerate markers di sensibilizzazione multipla per pollini [35].
Le prime, sono una famiglia di piccole proteine (12-15 kDa) altamente conservate che condividono omologia di sequenza > 75% anche tra membri di organismi distanti filogeneticamente, con una struttura secondaria e terziaria molto similare ed una stessa funzione biologica [36]. Le profilline sono infatti panallergeni presenti in tutte le cellule eucariote e sono coinvolte nei processi di motilità cellulare [37]. Esse sono presenti nel polline di graminacee, piante ed erbacee, ma anche nella frutta, vegetali e lattice [38]. Nei pazienti allergici la percentuale di sensibilizzazione alle profilline varia dal 5 al 40% ed è influenzata dalla sorgente allergenica, dai livelli di esposizione e da fattori geografici [32]. Nel 1997 Elfman et al. dimostrarono che, prendendo in esame pazienti allergici al polline di betulla, essa è più alta in quelli provenienti dal centro/sud Europa (20-38%) e più bassa in quelli del nord Europa (5-7%) [39]. La determinazione delle IgEs per *Bet v 2* sarebbe sufficiente da sola a diagnosticare o escludere una sensibilizzazione per profilline [40].
Le polcalcine, membri della più grande famiglia delle calcium-binding protein [41], sono molecole altamente cross-reattive presenti nel polline di alberi, graminacee ed erbacee. Circa il 10% dei pazienti pollinosici sono sensibilizzati alle polcalcine [38 42 43]. Non sono presenti nella parte commestibile delle piante e quindi non le ritroviamo in frutti o vegetali. Non è chiara la loro funzione biologica, probabilmente controllano il livello intracellulare di calcio durante la germinazione del polline. La polcalcina della famiglia delle graminacee, *Phl p 7*, sembra essere la più cross-reattiva ed è il marker di tale gruppo [44 45].
La rilevanza clinica dei panallergeni è al momento controversa. Alcuni autori sostengono che l'esteso periodo di dispersione aerea delle polcalcine, rilasciate da differenti specie polliniche, possa essere causa di sintomi respiratori persistenti, non correlati alla fioritura di una singola sorgente allergenica [41 45 46]. Al contrario, un recente studio [44], condotto su 200 pazienti adulti pollinosici della zona di Milano, analizzati con SPT (compresi profillina e polcalcina), sembra invece suggerire che essa sia spesso limitata. Infatti, se i panallergeni fossero stati rilevanti clinicamente, i pazienti a essi sensibilizzati avrebbero dovuto presentare sintomi prolungati (in quest'area da febbraio a fine settembre); al contrario la gran parte ha presentato sintomi solo nel periodo centrale (per sensibilizzazione primaria a graminacee).

Allergeni inalanti principali

Di seguito si riportano i dati sugli allergeni molecolari degli inalanti più importanti per la nostra area geografica, schematizzati anche in Tabella I (aero-allergeni più utili ai fini pratici per una corretta prescrizione di ITS, oggi dosabili con metodica ImmunoCAP e/o ISAC-CRD 103). Dove possibile sono riportate le specifiche voci bibliografiche, altrimenti i dati sulla cross-reattività sono stati desunti dal sito http://www.allergome.org (ultima consultazione 19-11-2010).

Polline degli alberi

Betulla (Betulla verrucosa) – Bet v 1, 2, 4
Bet v 1, della famiglia delle PR10 proteins o Bet v 1-related protein, è l'allergene maggiore del polline di betulla, pianta appartenente alla famiglia delle Fagales; circa il 95% dei pazienti allergici ad essa hanno IgEs per il Bet v1 [47 48]. Le IgEs per il Bet v 1 possono essere usate come markers di sensibilizzazione primaria verso tale polline, soprattutto nelle aree dove tale pianta è comune, come nel nord Europa [48 49]. In presenza di tale marker l'immunoterapia con allergeni/estratti del polline di betulla è probabilmente efficace, se i sintomi respiratori coincidono con l'esposizione a suddetto polline [50].
Bet v 1, oltre che marker di sensibilizzazione primaria per betulla, è anche un markers di cross-reattività; infatti le sue IgEs cross-reagiscono con proteine, appartenenti alla famiglia delle PR-10, presenti nel polline di altre Fagales (nocciolo - Cor a 1.0101, ontano - Aln g 1, carpino - Car b 1, quercia - Que a 1, castagno - Cas s 1 e faggio - Fag s 1) e in molti cibi (nocciola Cor a 1.04, mela Mal d 1 ecc.), la cui in-

Tab. I. Allergeni inalanti di ausilio diagnostico ai fini pratici per una corretta ITS, attualmente dosabili con metodica ImmunoCAP e/o ISAC (CRD 103).

Sorgente allergenica	Markers di sensibilizzazione primaria	Markers di cross-reattività		
		Profilline	Polcalcine	Cluster Bet v 1 protein
Betulla	*rBet v 1*	*rBet v 2*	*rBet v 4*	*rBet v 1*
Nocciolo	*rCor a 1.0101*			*rCor a 1.0101*
Ontano	*rAln g 1*			*rAln g 1*
Olivo (Oleaceae)	*nOle e 1*	nOle e 2		
Cupressaceae/Taxodiaceae	*nCup a 1* *nCry j 1*			
Platano	*rPla a 1* *nPla a 2*			
Ambrosia	*nAmb a 1*			
Artemisia	*nArt v 1*			
Parietaria	*rPar j 2* (LTP)			
Codolina	*rPhl p 1* *rPhl p 2* *rPhl p 5* *nPhl p 4* *rPhl p 6*	*rPhl p 12*	rPhl p 7	
Gramigna (erba canina)	*nCyn d 1*			
Salsola	*nSal k 1*			
Acari	*nDer p 1* *r/nDer p 2* *rDer f 1* *rDer f 2*			
Gatto	*rFel d 1*			
Cane	*rCan f 1*			
Alternaria	*rAlt a 1*			
Aspergillus	*rAsp f 1*			

gestione può esser causa nella maggior parte dei casi di sindrome oro-allergica (OAS) [47-49 51]. Bisogna, poi, ricordare che nell'area centro-meridionale dell'Italia, dove la betulla non cresce spontaneamente a causa del clima, le altre specie di Fagales sopramenzionate sono causa di sensibilizzazione primaria per le Bet v 1 like [52]. Questi alberi, che hanno una differente pollinazione stagionale, causano nelle diverse aree geografiche sintomi che possono protrarsi per diversi mesi, da gennaio a giugno.

Bet v 2 (profillina) e Bet v 4 (polcalcina) sono, invece, markers di cross-reattività [47], rispettivamente tra pollini e alimenti vegetali il primo e tra soli pollini il secondo. Se un paziente ha IgE specifiche per queste componenti allergeniche, ma non per il Bet v 1, significa che è, verosimilmente, primariamente sensibilizzato ad altri pollini.

Olivo (Olivo europeo) – Ole e 1, 2

Ole e 1 [53], allergene maggiore del polline di olivo [47 54], è considerato marker di sensibilizzazione primaria della famiglia delle Oleacee. Proteine omologhe (Ole e 1-related protein) sono state identificate in altri pollini di Oleacee (ligustro - Lig v 1, frassino - Fra a 1 e Lilla - Syr v 1), responsabili dell'alto grado di cross reattività tra le piante di tale famiglia [55].

L'Ole e 2 appartiene alla famiglia delle profilline e come tale cross reagisce con le altre profilline [47].

Cedro giapponese (Crytomeria japonica) – Cry j 1 e Cry j 2 e *Cipresso (Cupressus arizonica) Cup a 1*

Cry j 1 e Cry j 2 sono considerati markers di sensibilizzazione primaria per la famiglia delle Cupressacee/Taxodiaceae [56], cui appartengono il cipresso, il cedro, il ginepro e la cryptomeria [57]. Tale sensibilizzazione,

nelle aree dove la Cryptomeria japonica non cresce, può essere considerata marker di sensibilizzazione al cipresso, il cui marker primario è il Cup a 1. Cry j 1 e Cup a 1 sono entrambi delle pectate liasi [58].

Platano (Platanus acerifolia) – Pla a 1 e Pla a 2
Sono i due allergeni maggiori; la sensibilizzazione a entrambi è stata dimostrata nel 100% dei pazienti monosensibilizzati e nel 87,5% di quelli polisensibilizzati [59].

Polline di erbacee

Ambrosia (Ambrosia artemisiifolia) – Amb a 1
È l'allergene maggiore, cui sono sensibilizzati il 95% dei pazienti allergici all'ambrosia [60]. È considerato un buon marker di sensibilizzazione specifica per tale polline, tanto che un'ITS con tal estratto potrebbe essere efficace da un punto di vista clinico [61].

Artemisia (Artemisia vulgaris) – Art v1 e Art v 3
Sono le componenti allergeniche maggiori dell'artemisia [60 62-64]. La presenza di IgEs verso Art v1 e/o Art v 3 potrebbe giustificare l'immunoterapia con estratto di artemisia, se accompagnata da sintomi clinici nel periodo di esposizione a tale polline. Circa 80-95% dei pazienti allergici all'artemisia sono sensibilizzati all'Art v 1 [65 66]. L'Art v 3 è un lipid transfer protein (LTP) ed è l'allergene maggiore nelle aree mediterranee, con una prevalenza di circa il 35-85% nella popolazione spagnola sensibilizzata a tale polline [64, 67].

Parietaria (Parietaria judaica) – Par j 2
Par j 2 (LTP) è l'allergene maggiore della parietaria judaica, molto simile al Par j 1 [68], ed è usato come marker di sensibilizzazione primaria a tale polline, la cui presenza suggerisce l'appropriatezza dell'immunoterapia specifica [69]. Circa 80% dei pazienti allergici alla parietaria nell'area mediterranea sono sensibilizzati al Par j 2 [69 70].

Polline di graminacee

Codolina (Phleum pratensis) – Phl p 1, 2, 4, 5b, 6, 7, 11 e 12
Il grado di cross-reattività tra i pollini delle diverse specie di graminacee è molto alto [71 72], anche se alcune differenze sono state trovate tra le diverse sub famiglie.
Il Phl p 1 e il Phl p 5b sono i due allergeni maggiori del Phleum pratensis, presenti rispettivamente nel 90% e nel 55-80% dei pazienti sensibilizzati alle graminacee [72-74]. Essi hanno un alto grado di somiglianza con le componenti allergeniche dei gruppi 1 e 5 delle altre specie di graminacee; sono considerati marker di sensibilizzazione specifica ed in presenza di una suggestiva storia clinica c'è indicazione al trattamento con allergeni/estratti di graminacee [75].
Il Phl p 4 è un marker di sensibilizzazione per le specie di graminacee non appartenenti alla famiglia delle Pooideae, mentre il Phl p 6 è specifico della famiglia delle Pooideae, come il Phleum pratense, Dactilis glomerata, Poa pratensis, Holnus lanatus o Lolium perenne.
Il Phl p 7 (polcalcina) e il Phl p 12 (profillina) sono markers di cross-reattività, per cui se un paziente ha IgEs per queste componenti, ma non per Phl p 1 e Phl p 5b, vuol dire che è primariamente sensibilizzato verso altri pollini [72-74]. Il Phl p 11 è un allergene affine (cross-reattivo) ad Ole e 1 [74].

Gramigna o erba canina (Cynodon Dactylon) – Cyn d 1
Appartiene al gruppo 1 dei pollini di graminacee, i più frequentemente riconosciuti allergeni pollinici [71 74]. Ha solo una parziale cross-reattività con il Phl p 1 [76], tanto da essere considerato marker specifico di sensibilizzazione per Cynodon dactylon. La monosensibilizzazione verso questo polline è comune solo in limitate aree. Alti livelli di IgE per Cyn d 1, piuttosto che per Phl p 1, indicano una primaria sensibilizzazione alla gramigna, pattern più comune nelle aree con clima più caldo [27].

Salsola (Salsola kali) – Sal k 1
Sal k 1 può essere considerato marker specifico di sensibilizzazione al polline di Salsola e di altre Chenopodiaceae (Chenopodium album) suggerendo l'adeguatezza della relativa prescrizione ITS [77 78].

Plantago inglese (Plantago lanceolata) – Pla l 1
È l'allergene maggiore ed è una Ole e 1 related protein, sebbene questa similarità abbia poca rilevanza clinica [79 80].

Acari della polvere

Acari della polvere – Der p (Dermatophagoides pteronyssinus) 1, 2, 10; Der f (Dermatophagoides farinae) 1, 2
Gli acari sono tra le più frequenti e potenti fonti allergeniche universali. Il più importante acaro della polvere di casa è il D. pteronyssinus, nelle aree secche è il D. farinae. Il Der p 1 e il Der p 2 sono gli specifici markers di sensibilizzazione per acari [81] e costituiscono un'indicazione all'immunoterapia specifica [82]. Più del 80-90% dei pazienti allergici agli acari hanno IgE specifiche per una o entrambe di queste componenti [82 83]. Esiste un alto grado di cross-reattività tra le molecole allergeniche del gruppo 1 e 2 dell'acaro [83].

Il Der p 10 è una tropomiosina, ma solo il 10% dei pazienti allergici all'acaro hanno IgE per tropomiosina. Potenzialmente, pazienti con IgEs per Der p 10 hanno un'alto rischio di reazioni allergiche a crostacei e molluschi, insetti e parassiti [84]. La presenza di IgE specifiche per Der p 10, in assenza di Der p1 e 2, dovrebbe controindicare una ITS per acari [85].

Epiteli di animali

Gatto (Felis domesticus) – Fel d 1, 2 e 4

Fel d 1 è il componente allergenico maggiore del gatto, espressione di primaria sensibilizzazione. Circa il 60-90% dei pazienti allergici al gatto hanno IgEs per il Fel d 1 [86-88]; per tali soggetti potrebbe essere indicata l'immunoterapia, se sono presenti sintomi in presenza dell'animale o suoi derivati epidermici [86 89 90].
Il Fel d 2 è la sieroalbumina del gatto, presente nel 15-40% dei pazienti sensbilizzati al gatto e cross-reattiva con altre sieroalbumine, quali Can f 3 (cane), Ecu c 3 (cavallo), Sus PAS (maiale) e Bos d 6 (vitello) [91 92]. Essa è probabilmente responsabile della Pork-Cat sindrome [93].
Il Fel d 4 è una lipocalina cross-reattiva con gli allergeni maggiori del cavallo (Ecu c 1), cane e vitello [94].

Cane (Canis familiaris) – Can f 1, 2, 5

Essi rappresentano i principali allergeni [95 96]. Can f 1 è una lipocalina ed è il più importante allergene del cane, relativamente stabile al calore ed alla polvere di casa [97].
Can f 2 è anch'essa una lipocalina, ma si sa poco circa la cross-reattività con le altre lipocaline del cane. Can f 5 mostra cross-reattività con la callicreina prostatica del fluido seminale umano [96]. Circa il 50-90%, 20-33% e 70% dei pazienti allergici al cane hanno IgEs per Can f 1, 2 e 5, rispettivamente [95 96]. Le IgEs per Can f 1 sono usate come marker indicante l'appropriatezza dell'ITS, se sintomi in presenza dell'animale [98]; comunque sono necessari più studi per confermare questi effetti.

Muffe

La difficoltà di preparazione e standardizzazione degli estratti fungini è una delle cause degli insuccesi di tale immunoterapia [99]. In tal senso la diagnostica molecolare ha notevolmente migliorato la possibilità di diagnosi e di terapia nell'allergia alle muffe [100-102].

Alternaria (Alternaria alternata) – Alt a 1 e 6

La sensibilizzazione all'alternaria costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo, persistenza ed esacerbazione dell'asma nei bambini e negli adulti [103-105]. Alt a 1, marker di sensibilizzazione primaria, è uno dei più importanti allergeni della muffa ed è un allergene maggiore, in quanto riconosciuto da circa l'80-100% dei pazienti allergici all'alternaria [106-108]. Alt a 6 appartiene alla famiglia delle enolasi ed è cross-reattiva con differenti altre specie di muffe [27].

Aspergillo (Aspergillus Fumigatus) – Asp f 1, 2, 6

Asp f 1 e Asp f 2 sono identificati come gli allergeni maggiori dell'A. fumigatus e l'Asp f 1 è il marker di sensibilizzazione primaria. Asp f 6 è cross-reattiva con differenti specie di muffe [101].

Cladosporio (Cladosporium herbarum) – Cla h 8

Il Cladosporium herbarum è la più rilevante specie allergenica fungina causa di allergia in quasi tutte le zone climatiche. Cla h 8 è l'allergene maggiore, riconosciuto dalle IgEs del 50% dei pazienti allergici al Cladosporium [109].

Bibliografia

1. Rudenko M, Frew AJ. *How important is it to include all epitopes in grass pollen extracts for specific immunotherapy?* Clin Exp Allergy 2010;40:365-7.
2. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, et al. *Changes in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:675-82.
3. Gerth van Wijk R. *Allergy: a global problem.* Allergy 2002;57:1097-110.
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma.* N Engl J Med 2006;354:1985-97.
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.* J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.
6. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. *Long-term efficacy of preseasonal grass pollenimmunotherapy in children.* Allergy 2002;57:306-12.
7. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy.* N Engl J Med 1999;341:468-75.
8. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
9. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study.* Clin Exp Allergy 2001;31:1392-7.
10. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. *Pre-*

ventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.

11 Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study).* J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.

12 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis.* J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.

13 Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. *Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts.* Clin Exp Allergy 2008;38:1400-8.

14 Focke M, Swoboda I, Marth K, et al. *Developments in allergen-specific immunotherapy: from allergen extracts to allergy vaccines bypassing allergen-specific immunoglobulin E and T cell reactivity.* Clin Exp Allergy 2010;40:385-97.

15 Van Ree R. *Analytic aspects of the standardization of allergenic extracts.* Allergy 1997;52:795-805.

16 Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, et al. *The recombinant allergen-based concept of component resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT).* Clin Exp Allergy 1999;29:896-904.

17 Jerne NK. *Immunological speculations.* Ann Rev Microbiol 1960;14:341-58.

18 Thomas WR, Stewart GA, Simpson RJ, et al. *Cloning and expression of DNA coding for the major house dust mite allergen Der p 1 in Escherichia coli.* Int Arch Allergy Appl Immunol 1988;85:127-9.

19 Valenta R, Duchene M, Vrtala S, et al. *Recombinant allergens for immunoblot diagnosis of tree-pollen allergy.* J Allergy Clin Immunol 1991;88:889-94.

20 Valenta R, Vrtala S, Ebner C, et al. *Diagnosis of grass pollen allergy with recombinant timothy grass (Phleum pratense) pollen allergens.* Int Arch Allergy Immunol 1992;97:287-94.

21 Valenta R, Kraft D. *Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic diseases.* Curr Opin Immunol 1995;7:751-6.

22 Valenta R, Vrtala S, Laffer S, et al. *Recombinant allergens.* Allergy 1998;53:552-61.

23 Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, et al. *Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique.* J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(Suppl.1):19-24.

24 Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, et al. *Component- resolved diagnostics in food allergy.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:234-40.

25 Lauer I, Foetisch K, Kolarich D, et al. *Hazelnut (Corylus avellana) vicilin Cor a 11: molecular characterization of a glycoprotein and its allergenic activity.* Biochem J 2004;383(Pt2):327-34.

26 Alessandri C, Scala E, Zennaro D, et al. *La diagnostica molecolare in allergologia.* RIAP 2010;24(5):11-20.

27 Sastre J. *Molecular diagnosis in allergy.* Clin Exp Allergy 2010;40:1442-60.

28 Alessandri C, Zennaro D, Zaffiro A, et al. *Molecular allergology approach to allergic diseases in the paediatric age.* Italian Journal of Pediatrics 2009;35:29.

29 Food and Agricolture Organizzation of the United Nations. *Evaluation of Allergenicity of Genetically Modified Foods: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods from Biotechnology 2001.*

30 Ladics GS, Bannon GA, Silvanovich A, et al. *Comparison of conventional FASTA identity searches with the 80 aminoacid sliding window FASTA search for the elucidation of potential identities to known allergens.* Mol Nutr Food Res 2007;51:985-98.

31 Goodman R. *Pratical and predictive bioinformatics methods for the identification of potentially cross-reactive protein matches.* Mol Nutr Food Res 2006;50:655-60.

32 Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. *Panallergenes and their impact on the allergic patient.* Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6:1.

33 King TP, Hoffman F, Løwenstein H, et al. *Allergen nomenclature. IUIS/WHO Allergen Nomenclature Subcommittee.* Bull World Health Organ 1994;72:797-806.

34 Stumvoll S, Westritschnig K, Lidholm J, et al. *Identification of cross-reactive and genuine Parietaria judaica pollen allergens.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:974-9.

35 Mari A. *Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis.* Int Arch Allergy Immunol 2001;125:57-65.

36 Hauser M, Egger M, Wallner M, et al. *Molecular properties of plant food allergens: a current classification into protein families.* The Open Immunology Journal 2008;1:1-12.

37 Valenta R, Duchene M, Ebner C, et al. *Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens.* J Exp Med 1992;175:377-85 e Open Immunology Journal 2008;1:1-12.

38 Barber D, De la Torre F, Feo F, et al. *Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas. A molecular epidemiological study.* Allergy 2008;63:1550-8.

39 Elfman L, Svensson M, Lidholm J, et al. *Different profiles in specific IgE to rBet v 1 and rBet v 2 in patients allergic to birch pollen from six countries.* Int Arch Allergy Immunol 1997;113:249-51.

40 Villalta D, Asero R. *Sensitization to the pollen pan-allergenen profillin. Is the detection of IgE multiple homologous proteins from different sources clinically usefull?* J Investig Allergol Clin Immunol 2010; in press.

41 Ledesma A, Barderas R, Westritschnig K, et al. *A comparative analysis of the cross-reactivity in the polcalcin family including Syr v 3, a new member from lilac pollen.* Allergy 2006;61:477-84.

42 Asero R, Wopfner N, Gruber P, et al. *Artemisia and Ambrosia hypersensitivity: co-sensitization or co-recognition?* Clin Exp Allergy 2006;36:658-65.

43 Niederberger V, Hayek B, Vrtala S, et al. *Calcium-depen-*

dent immunoglobulin E recognition of the apo- and calcium-bound form of a cross-reactive two EF-hand timothy grass pollen allergen, Phl p 7. Faseb J 1999;13:843-56.

44 Asero R, Jimeno L, Barber D. *Preliminary results of a skin prick test-based study of the prevalence and clinical impact of hypersensitivity to pollen panallergens (polcalcin and profilin).* J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:35-8.

45 Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, et al. *Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens.* J Allergy Clin Immunol 2002;109:314-20.

46 Wopfner N, Dissertori O, Ferreira F, et al. *Calcium-binding protein and their role in allergic diseases.* Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:29-44.

47 Swoboda I, Twaroch T, Valenta R, et al. *Tree pollen allergens.* Clin Allergy Immunol 2008;21:87-105.

48 Menz G, Dolecek C, Schonheit-Kenn U, et al. *Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen.* Clin Exp Allergy 1996;26:50-60.

49 Moverare R, Westritschnig K, Svensson M, et al. *Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: an imprint of local sensitization.* Int Arch Allergy Immunol 2002;128:325-35.

50 Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, et al. *Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:951-60.

51 Mothes N, Valenta R. *Biology of tree pollen allergens.* Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:384-90.

52 Mari A, Wallner M, Ferreira F. *Fagales pollen sensitization in a birch-free area: a respiratory cohort survey using Fagales pollen extracts and birch recombinant allergens (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4).* Clin Exp Allergy 2003;33:1419-28.

53 Cardaba B, Del Pozo V, Jurado A, et al. *Olive pollen allergy: searching for immunodominant T-cell epitopes on the Ole e 1 molecule.* Clin Exp Allergy 1998;28:413-22.

54 Rodriguez R, Villalba M, Batanero E, et al. *Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy.* J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17(Suppl. 1):4-10.

55 Lombardero M, Obispo T, Calabozo B, et al. *Cross-reactivity between olive and other species. Role of Ple e 1-related proteins.* Allergy 2002;57:29-34.

56 Fujimura T, Shigeta S, Kawamoto S, et al. *Two-dimensional IgE binding spectrum of Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen allergens.* Int Arch Allergy Immunol 2004;133:125-35.

57 Mothes N, Friedrich H, Valenta R. *Transition from a botanical to a molecular classification in tree pollen allergy: implications for diagnosis and therapy.* Int Arch Allergy Immunol 2004;135:357-73.

58 Arilla MC, Ibarrola I, Garcia R, et al. *Quantification of the major allergen from cypress (Cupressus arizonica) pollen, Cup a 1, by monoclonal antibody-based ELISA.* Int Arch Allergy Immunol 2004;134:10-6.

59 Asturias JA, Ibarrola I, Amat P, et al. *Purified allergens vs. complete extract in the diagnosis of plane tree pollen allergy.* Clin Exp Allergy 2006;36:1505-12.

60 Mohapatra SS, Lockey RF, Polo F. *Weed pollen allergens.* Clin Allergy Immunol 2008;21:127-39.

61 Skoner D, Gentile D, Bush R, et al. *Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:660-6.

62 Himly M, Jahn-Schmid B, Dedic A, et al. *Art v 1, the major allergen of mugwort pollen, is a modular glycoprotein with a defensin-like and a hydroxyproline-rich domain.* FASEB J 2003;17:106-8.

63 Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, et al. *Hypersensitivity to mugwort (Artemisia vulgaris) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression.* J Allergy Clin Immunol 2002; 110:310-7.

64 Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Polo F, et al. *Prevalence of sensitization to Artemisia allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid- transfer protein allergens.* Clin Exp Allergy 2004;34:1415-21.

65 Leb VM, Jahn-Schmid B, Schmetterer KG, et al. *Molecular and functional analysis of the antigen receptor of Art v 1-specific helper T lymphocytes.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:64-71.

66 Jimeno L, Duffort O, Serrano C, et al. *Monoclonal antibody-based ELISA to quantify the major allergen of Arte- misia vulgaris pollen, Art v 1.* Allergy 2004;59:995-1001.

67 Garcia-Selles FJ, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, et al. *Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and Artemisia pollen: an in vivo study.* Int Arch Allergy Immunol 2002;128:115-22.

68 Asturias JA, Gomez-Bayon N, Eseverri JL, et al. *Par j 1 and Par j 2, the major allergens from Parietaria judaica pollen, have similar immunoglobulin E epitopes.* Clin Exp Allergy 2003;33:518-24.

69 Stumvoll S, Westritschnig K, Lidholm J, et al. *Identification of cross-reactive and genuine Parietaria judaica pollen allergens.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:974-9.

70 Duro G, Colombo P, Costa MA, et al. *cDNA cloning, sequence analysis and allergological characterization of Par j 2.0101, a new major allergen of the Parietaria judaica pollen.* FEBS Lett 1996;399:295-8.

71 Mohapatra SS, Lockey RF, Shirley S. *Immunobiology of grass pollen allergens.* Curr Allergy Asthma Rep 2005;5:381-7.

72 Esch RE. *Grass pollen allergens.* Clin Allergy Immunol 2008;21:107-26.

73 Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, et al. *Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis.* Allergy 2009;64:1030-7.

74 Andersson K, Lidholm J. *Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens.* Int Arch Allergy Immunol 2003;130:87-107.

75 Hejl C, Wurtzen PA, Kleine-Tebbe J, et al. *Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to pooideae grass pollens.* Clin Exp Allergy 2009;39:752-9.

76 Johansen N, Weber RW, Ipsen H, et al. *Extensive IgE cross-reactivity towards the Pooideae grasses substantiated for a large number of grass-pollen-sensitized subjects.* Int Arch Allergy Immunol 2009;150:325-34.

77 Barderas R, Garcia-Selles J, Salamanca G, et al. *A pectin methylesterase as an allergenic marker for the sensitization to Russian thistle (Salsola kali) pollen.* Clin Exp Allergy 2007;37:1111-9.

78 Carnes J, Fernandez-Caldas E, Marina A, et al. *Immunochemical characterization of Russian thistle (Salsola kali) pollen extracts. Purification of the allergen Sal k 1.* Allergy 2003;58:1152-6.

79 Calabozo B, Barber D, Polo F. *Purification and characterization of the main allergen of Plantago lanceolata pollen, Pla l 1.* Clin Exp Allergy 2001;31:322-30.

80 Calabozo B, Diaz-Perales A, Salcedo G, et al. *Cloning and expression of biologically active Plantago lanceolata pollen allergen Pla l 1 in the yeast Pichia pastoris.* Biochem J 2003;372:889-96.

81 Thomas WR, Smith WA, Hales BJ, et al. *Characterization and immunobiology of house dust mite allergens.* Int Arch Allergy Immunol 2002;129:1-18.

82 Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, et al. *Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens.* Clin Exp Allergy 2004;34:597-603.

83 Fernandez-Caldas E, Puerta L, Caraballo L, et al. *Mite allergens.* Clin Allergy Immunol 2008;21:161-82.

84 Lopata AL, Lehrer SB. *New insights into seafood allergy.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:270-7.

85 Lucas J M. *Microarray: Molecular allergology and nanotechnology for personalised medicine (II).* Allergol Immunopatol (Madr) 2010;38:217-23.

86 Gronlund H, Saarne T, Gafvelin G, et al. *The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy.* Int Arch Allergy Immunol 2009;151:265-74.

87 van Ree R, van Leeuwen WA, Bulder I, et al. *Purified natural and recombinant Fel d 1 and cat albumin in in vitro diagnostics for cat allergy.* J Allergy Clin Immunol 1999;104:1223-30.

88 Kleine-Tebbe J, Kleine-Tebbe A, Jeep S, et al. *Role of the major allergen (Fel d I) in patients sensitized to cat allergens.* Int Arch Allergy Immunol 1993;100:256-62.

89 Nanda A, O'Connor M, Anand M, et al. *Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract.* J Allergy Clin Immunol 2004;114:1339-44.

90 Ewbank PA, Murray J, Sanders K, et al. *A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:155-61.

91 Cabanas R, Lopez-Serrano MC, Carreira J, et al. *Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens.* J Investig Allergol Clin Immunol 2000;10:71-7.

92 Spitzauer S, Pandjaitan B, Soregi G, et al. *IgE cross-reactivities against albumins in patients allergic to animals.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:951-9.

93 Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, et al. *Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels.* Allergy 1997;52:179-87.

94 Smith W, Butler AJ, Hazell LA, et al. *Fel d 4, a cat lipocalin allergen.* Clin Exp Allergy 2004;34:1732-8.

95 Saarelainen S, Taivainen A, Rytkonen-Nissinen M, et al. *Assessment of recombinant dog allergens Can f 1 and Can f 2 for the diagnosis of dog allergy.* Clin Exp Allergy 2004;34:1576-82.

96 Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, et al. *Prostatic kallikrein: a new major dog allergen.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:362-8.

97 Custovic A, Simpson B, Simpson A, et al. *Relationship between mite, cat, and dog allergens in reservoir dust and ambient air.* Allergy 1999;54:612-6.

98 Lent AM, Harbeck R, Strand M, et al. *Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses.* J Allergy Clin Immunol 2006;118:1249-56.

99 Esch RE. *Manufacturing and standardizing fungal allergen products.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:210-5.

100 Simon-Nobbe B, Denk U, Poll V, et al. *The spectrum of fungal allergy.* Int Arch Allergy Immunol 2008;145:58-86.

101 Kurup VP. *Fungal allergens.* Curr Allergy Asthma Rep 2003;3:416-23.

102 Kurup VP, Shen HD, Banerjee B. *Respiratory fungal allergy.* Microbes Infect 2000;2:1101-10.

103 Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria-induced asthma.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:227-34.

104 Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, et al. *Clinical importance of alternaria exposure in children.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:455-9.

105 Halonen M, Stern DA, Wright AL, et al. *Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment.* Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1356-61.

106 Unger A, Stoger P, Simon-Nobbe B, et al. *Clinical testing of recombinant allergens of the mold Alternaria alternata.* Int Arch Allergy Immunol 1999;118:220-1.

107 De Vouge MW, Thaker AJ, Curran IH, et al. *Isolation and expression of a cDNA clone encoding an Alternaria alter- nata Alt a 1 subunit.* Int Arch Allergy Immunol 1996;111:385-95.

108 Yunginger JW, Jones RT, Nesheim ME, et al. *Studies on alternaria allergens. III. Isolation of a mafor allergenic fraction (ALT-I).* J Allergy Clin Immunol 1980;66:138-47.

109 Simon-Nobbe B, Denk U, Schneider PB, et al. *NADP-dependent mannitol dehydrogenase, a major allergen of Cladosporium herbarum.* J Biol Chem 2006;281:16354-60.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
06/2010 • 23-34

Tollerabilità delle immunoglobuline per uso endovenoso: focus sulle reazioni avverse

Rosa Maria Dellepiane, Paola Pavesi, Lorena Beilis, Micol Raimondi, Maria Cristina Pietrogrande

Parole chiave: immunoglobuline endovena, tollerabilità, reazioni avverse

Abstract
La terapia con immunoglobuline costituisce uno dei maggiori traguardi raggiunti nel campo della terapia medica, dal momento in cui le preparazioni attualmente disponibili garantiscono la piena efficienza biologica ed eliminano pressoché completamente gli aggregati responsabili di gravi effetti collaterali.
Alle reazioni avverse (ADR) connesse alla somministrazione di immunoglobuline è stato attribuito un criterio di gravità ed un criterio di intensità che le distingue in ADR lievi, moderate e severe a seconda del quadro clinico presentato dal paziente e possono comprendere complicanze renali, neurologiche e tromboemboliche.
Scopo di questo articolo è la revisione della letteratura più recente sull'argomento tollerabilità con un occhio attento a quella che è stata fino ad ora l'esperienza italiana. L'esperienza italiana più significativa 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. In totale l' incidenza di ADR/paziente/anno è risultata 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. È importante comunque tener presente che i rischi connessi a qualsiasi terapia non dipendono solamente dalle caratteristiche dei farmaci somministrati, ma anche dalle caratteristiche del paziente. Nei pazienti ad alto rischio la lenta velocità di infusione di IVIG non iperosmolari e l'opportuna idratazione possono prevenire l'insufficienza renale, gli eventi tromboembolici e la meningite asettica.

Le immunoglobuline, il cui primo impiego terapeutico risale al 1952 con Ogden Bruton che le utilizzò in un bambino affetto da agammaglobulinemia X-linked, costituiscono sicuramente uno dei maggiori traguardi raggiunti nel campo della terapia medica.
L'utilizzo delle immunoglobuline endovena (IVIG) è iniziato intorno agli anni '60; quelle attualmente impiegate sono cosiddette di "terza generazione" o a "Fc intatto" (disponibili dagli anni '80), ottenute con metodiche che non modificano la molecola immunoglobulinica garantendo la piena efficienza biologica e che eliminano pressoché completamente gli aggregati responsabili di gravi effetti collaterali.
Secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'*European Medicines Agency* (EMA, Agenzia per la valutazione dei pro-

Clinica Pediatrica II, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda

mariacristina.pietrogrande@unimi.it • rosamaria.dellepiane@policlinico.mi.it

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

dotti medicinali per l'Unione Europea) le preparazioni commerciali di IVIG derivano da un pool di più di 1000 donatori sani, contengono IgG monomeriche in concentrazione > al 95% con presenza di tutte le sottoclassi IgG in proporzione simile a quella sierica e trascurabili quantità di IgM, IgA ed altre proteine plasmatiche. Tali prodotti vengono stabilizzati attraverso l'aggiunta di zuccheri e aminoacidi. L'ampiezza del pool dei donatori garantisce l'ampio spettro anticorpale delle IVIG nei confronti di virus e batteri.
La possibilità di sostituire gli anticorpi mancanti nei deficit della loro produzione, di prevenire infezioni o di modificare la patogenesi di alcune malattie immunomediate unitamente al raggiungimento per tutti i prodotti attualmente disponibili dei requisiti fondamentali di qualità (efficacia, sicurezza e tollerabilità) hanno fatto in modo che le immunoglobuline trovassero un impiego sistematico nella pratica clinica con un sempre maggior utilizzo in un numero crescente di patologie (Tab. I). Il valore terapeutico delle immunoglobuline è stato riconosciuto dal WHO che lo ha incluso nella lista dei farmaci essenziali (*WHO Model List of Essential Medicines*, March 2007. http://who.int/medicines/publications/EML15.pdf).
Dal momento che il razionale di qualsiasi terapia non può prescindere dal rapporto costo/beneficio connesso con il trattamento stesso, è evidente che il crescente impiego clinico delle immunoglobuline sia stato accompagnato da un approfondito studio dei rischi di questa terapia in termini di tollerabilità e sicurezza virologica. Scopo di questo articolo è appunto la revisione della letteratura più recente sull'argomento tollerabilità con un occhio attento a quella che è stata fino ad ora l'esperienza italiana.

Tab. I. Principali condizioni patologiche che beneficiano della terapia con immunoglobuline.

Deficit primari dell'immunità umorale
• Agammaglobulinemia X-linked (XLA) • Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) • Deficit sottoclassi IgG : indicazione facoltativa • Ipogammaglobulinemia transitoria del lattante: indicazione facoltativa
Immunodeficienze associate a sindromi
• Atassia telangectasia (AT) • Wiskott-Aldrich (WAS)
Deficit anticorpali secondari
• Alcuni tumori • Trapianto di midollo osseo • Trapianto d'organo
Malattie immuno-mediate
• Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI) • Neutropenia autoimmune • Anemia emolitica autoimmune • Malattia di Kawasaki
Malattie neurologiche
• Sindrome di Guillan-Barré (SGB) • Polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (PIDC) • Neuropatia motoria multifocale (NMMF) • Miastenia gravis (MG)
Prevenzione e trattamento infezioni
• Infezioni in neonati ad alto rischio (prematuri con peso alla nascita < 2000g) • Infezioni in pazienti HIV+

Rischi connessi alla terapia con IVIG

Le reazioni avverse (ADR = *Adverse Drug Reaction*) connesse alla somministrazione di immunoglobuline sono state segnalate fin dall'inizio del loro impiego, verso la fine degli anni '70. I preparati allora disponibili differivano notevolmente per proprietà e qualità da quelli attuali, in quanto molti di essi contenevano aggregati di IgG, proteine contaminanti e piccoli peptidi derivanti dai passaggi di purificazione. Gli effetti collaterali attribuibili a queste caratteristiche dei vecchi preparati sono stati progressivamente controllati grazie al miglioramento dei processi di produzione.
Sebbene attualmente le tecniche moderne di produzione abbiano permesso di superare alcune reazioni avverse e abbiano mostrato una significativa riduzione nella trasmissione di agenti patogeni virali, un'attenta sorveglianza e il diligente monitoraggio dell'andamento della terapia in termini di sicurezza virologica e tollerabilità debbono sempre rimanere al centro dell'interesse del terapeuta e della comunità scientifica.

Sicurezza

Dal momento che le immunoglobuline sono un plasmaderivato e, quindi, possibile veicolo di infezioni, la sicurezza virologica rappresenta una questione di primaria importanza.
In passato sono stati segnalati episodi sporadici di trasmissione nei confronti dei virus HBV e HCV [1]; non sono stati invece riportati casi di trasmissione di HIV, presumibilmente perché alcune fasi del processo produttivo, ed in particolare il frazionamento alcolico,

hanno un elevato potere virucida nei confronti di questo virus [2].
Attualmente la qualità e sicurezza delle IVIG sono garantite da procedure ormai standardizzate che prevedono selezione e screening dei donatori, controllo del materiale di partenza, sviluppo e validazione di metodi di produzione che includono specifiche fasi di rimozione e/o inattivazione virale, controllo del prodotto finito [3]; tuttavia rimane la preoccupazione riguardante la trasmissione di virus molto piccoli e resistenti ai processi di inattivazione virale con solvente/detergente e calore, come l'HPVB19 (human parvovirus B19) di cui sono stati riportati casi di contagio in letteratura soprattutto in soggetti a rischio (donne in gravidanza, soggetti con immunodeficienze congenite e acquisite) [4 5]. Una particolare attenzione è stata posta anche nei confronti della trasmissione dei prioni, confermata per il momento solo in trasfusioni di sangue, mentre nessun caso è stato ancora segnalato con infusioni di IVIG, sebbene almeno uno studio sia stato pubblicato [6]. A tale riguardo, negli ultimi tempi le aziende farmaceutiche hanno concentrato ulteriormente i loro sforzi sullo sviluppo e l'applicazione di specifiche tecnologie per la rimozione di questi piccoli patogeni, a garanzia della sicurezza dei preparati di IVIG.
Secondo la Direttiva Europea 2001/83/EC e successivo decreto legislativo 219/2006 ogni stato membro dell'U.E. deve sottoporre a controllo gli emoderivati prima della loro commercializzazione. Questa procedura è definita "*Official Batch Release*" ed è espletata dai laboratori nazionali di controllo (Istituto Superiore di Sanità per l'Italia). Il *Batch Release* delle IVIG è costituito da una valutazione critica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalle ditte, dalla ripetizione di alcuni saggi sui campioni di prodotto finito e dei plasma pool di origine (in un sistema di qualità che prevede l'impiego di procedure opportunamente standardizzate e convalidate). A seconda dell'esito dei controlli verrà emesso un certificato di *Batch Release* o di *non compliance*, mutualmente riconosciuto da tutti gli Stati membri dell'Unione Europea.

Tollerabilità

La tollerabilità delle IVIG è legata alla comparsa o meno di reazioni avverse.
Sulla base del periodo di comparsa possono essere classificate in reazioni avverse immediate e ritardate e in base all'intensità in lievi, moderate e severe.

Reazioni avverse lievi sono: cefalea, febbre, brividi, flushing, dispnea, nausea, vomito, diarrea, dolori al dorso, disfonia, ansietà, prurito, fatica. Si tratta solitamente di fenomeni lievi e transitori, che insorgono entro 15-30 minuti dall'inizio dell'infusione e si risolvono senza sequele nel giro di breve tempo, dopo opportuna diminuzione della velocità d'infusione o temporanea sospensione della terapia. La patogenesi di questi effetti collaterali sembra essere legata all'innesco di una reazione infiammatoria indotta da aggregati di molecole IgG, che sarebbero in grado di indurre la formazione di immunocomplessi e di anafilotossine in seguito all'attivazione del complemento. Nonostante l'indubbio miglioramento della qualità dei preparati attualmente disponibili rispetto a quelli del passato, è possibile che minime quantità di contaminanti o molecole impiegate come sostanze stabilizzanti nei processi di fabbricazione inducano una reazione antigene-anticorpo, con conseguente innesco di una reazione infiammatoria. Tutte le ADR lievi possono essere prevenute somministrando al paziente paracetamolo prima dell'infusione di IVIG.
Reazioni avverse moderate sono orticaria, broncospasmo, dispnea, dolore toracico, wheezing, vertigine, mialgie o artrite; tali reazioni obbligano alla sospensione dell'infusione, richiedono o prolungano l'ospedalizzazione. Le reazioni cutanee, come l'orticaria, usualmente si risolvono 1-4 ore dopo la sospensione dell'infusione. Nelle successive infusioni è raccomandata la premedicazione con antistaminico orale e/o steroide endovena. Raramente si sono verificati casi di orticaria grave e generalizzata e casi di rash severo, diffuso, di tipo eczematoso a insorgenza ritardata 10 giorni dopo l'infusione; in questi casi si utilizza terapia steroidea topica o sistemica e la risoluzione avviene entro 1-4 settimane. In alcuni casi la premedicazione non sempre è efficace. Il meccanismo patogenetico delle reazioni cutanee è sconosciuto ma può essere dovuto a una reazione di ipersensibilità a uno o più componenti delle diverse preparazioni di IVIG [7].
Reazioni avverse severe sono alterazione dello stato mentale, broncospasmo, ipotensione, shock; tali reazioni richiedono l'utilizzo di adrenalina, mettono in pericolo la vita o possono provocare la morte di un individuo; inoltre può residuare disabilità o incapacità persistente o significativa. Sono stati riportati rari casi di reazione anafilattica durante infusione di IVIG; per questo motivo sono controindicate in pazienti con deficit primitivo di IgA o con positività di anticorpi

La tollerabilità delle IVIG è legata alla comparsa o meno di reazioni avverse. Queste sono classificate in reazioni avverse immediate e ritardate, di intensità lieve, moderata e severa.

IgE o IgG anti IgA. L'incidenza globale delle reazioni anafilattiche è bassa; nei casi riportati erano presenti altri fattori di rischio come elevata velocità di infusione, alti dosaggi o soluzioni con elevato contenuto di aggregati di IgG [8].

Inoltre, in seguito alla terapia con IVIG, possono manifestarsi complicanze renali, neurologiche o eventi trombo embolici.

Casi di **insufficienza renale acuta** associata a infusione di IVIG sono stati segnalati per la prima volta nel 1987 dopo aggiunta di zuccheri (soprattutto saccarosio) come stabilizzanti in alcuni preparati di IVIG, specialmente con la somministrazione di alte dosi [9]. Successivamente un aumentato rischio di nefrotossicità è stato segnalato anche per preparazioni con elevato contenuto di maltosio, glicina e glucosio [10]. Comunque la reale incidenza di alterazione della funzionalità renale associata a IVIG non è stata ancora stabilita con certezza in quanto sembrerebbe essere correlata sia a fattori di rischio legati al paziente sia alla preparazione di IVIG utilizzata [11].

Il quadro istologico osservato nei casi in cui è stata effettuata biopsia renale è quello di nefrosi osmotica, quadro morfologico aspecifico che può essere causato da diverse sostanze come saccarosio, destrosio, mannitolo, mezzo di contrasto radiologico. Il saccarosio viene filtrato nel tubulo prossimale per pinocitosi, le vescicole si uniscono a formare vacuoli che fondendosi con il lisosoma creano un gradiente osmotico attraverso le membrane con rigonfiamento delle cellule tubulari e conseguente restringimento, occlusione o rottura del tubulo [12]. Si ipotizza che il danno renale sia associato alla riduzione dell'attività lisosomiale e che la conseguente riduzione della velocità di filtrazione determini ritardo nella degradazione del saccarosio prolungando il tempo di esposizione del saccarosio nel tubulo prossimale [13].

L'insufficienza renale secondaria a nefrosi osmotica è per la maggior parte dei casi reversibile, anche se sono stati riportati casi di alterazioni tubulo-interstiziali permanenti dovuti ad un progressivo deterioramento della funzionalità renale dopo l'instaurarsi del danno [14].

Ischemia renale e vasocostrizione dell'arteria renale possono anch'esse contribuire alla nefrotossicità [12].

I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a sviluppare nefrotossicità sono: preesistente insufficienza renale, diabete mellito, età superiore a 65 anni, ipovolemia, farmaci nefrotossici, sepsi e paraproteinemia [13].

L'insufficienza renale acuta indotta da IVIG è reversibile nel 30-40% dei casi sospendendo l'infusione ed effettuando emodialisi. Per ridurre al minimo il rischio di nefrotossicità sono raccomandati l'uso di IVIG senza saccarosio (per prodotti contenenti saccarosio limitare la velocità d'infusione a un massimo di 50 mg/kg/ora) e il controllo periodico della funzionalità renale [15].

In rari casi l'impiego di IVIG ha causato **meningite asettica**, una condizione non distinguibile sul piano clinico da una meningite infettiva o da un'emorragia intracranica. Si presenta con cefalea ad insorgenza brusca, seguita da iperpiressia, nausea, vomito, meningismo, fotofobia e dolore ai movimenti oculari. Sintomi meno frequenti sono letargia, rash, edema facciale, artralgie, linfadenite, vertigine, ipotensione, stato confusionale e convulsioni. La meningite asettica si presenta generalmente entro 24-48 ore dalla prima infusione e presenta usualmente un decorso benigno senza sequele. I sintomi durano in genere 2-7 giorni, con risoluzione spontanea [16]. Occasionalmente in alcuni pazienti adulti i sintomi persistono per 2 settimane [17]. Si verifica più frequentemente nei pazienti con immunodeficienza. All'esame chimico-fisico del liquido cerebrospinale si rilevano normale o ridotto livello di glucosio, prevalente pleiocitosi neutrofila, talvolta eosinofilia, aumento delle proteine e dei livelli di IgG. Quest'ultimo dato riflette la diffusione passiva delle IgG nel liquor cerebrospinale fino ad una settimana dopo l'infusione [18]. L'esame colturale è sempre risultato negativo. Il trattamento è sintomatico e non abbrevia la durata del processo infiammatorio. La meningite asettica può ripresentarsi ad infusioni successive nello stesso paziente.

La patogenesi di questo raro effetto collaterale non è completamente nota. L'ipotesi più accreditata è che

si tratti di una reazione meningea da ipersensibilità indotta da immunoglobuline allogeniche, penetrate nel compartimento intratecale e in grado di interagire con determinanti antigenici presenti sulle cellule endoteliali dei vasi meningei, innescando così una reazione infiammatoria. Tra le altre ipotesi si segnala una attivazione aspecifica del complemento scatenata da macroaggregati presenti nel prodotto infuso [19].

Dai casi segnalati in letteratura, sembra che principali fattori di rischio per l'insorgenza di meningite asettica siano anamnesi positiva per emicrania, malattie autoimmuni nei bambini e infusione di alte dosi di IVIG (≥ 1g/kg in 24ore) [16]. Nei pazienti emicranici la riduzione della velocità d'infusione, l'idratazione e la premedicazione con paracetamolo, antistaminici o eventuali altri farmaci che prevengono l'emicrania possono ridurre il rischio di insorgenza di meningite asettica. Tale efficacia non è stata provata per gli steroidi [15].

Per quanto riguarda gli **eventi tromboembolici** (ET), nonostante le segnalazioni di cui si sono recentemente occupate le Autorità Regolatorie Internazionali e la Commissione Europea (Commission Decision 04.10.2010), questi sono noti da tempo come rara complicanza del trattamento con IVIG; in letteratura sono stati descritti casi di accidenti cerebrovascolari [20 21], embolia polmonare [22], infarto del miocardio [23] e trombosi venosa profonda [22 24] verificatisi durante o dopo trattamento con IVIG. Spesso gli ET coinvolgono le arterie di grande e medio calibro (oltre il 50% degli ET riportati in letteratura sono accidenti cerebrovascolari e infarti del miocardio) e hanno un tasso di mortalità del 20% [5]. La maggior parte degli ET descritti in letteratura si sono verificati entro 24 ore dal trattamento e molti sono avvenuti durante il primo dei 5 giorni di terapia con IVIG alla dose standard di 400mg/kg/die [25].

La somministrazione di IVIG può raramente causare insufficienza renale acuta, che si risolve nel 30-40% dei casi sospendendo l'infusione ed effettuando emodialisi.

Nel 1986 sono stati pubblicati i primi casi gravi e fatali di ET durante infusione di IVIG [31]. Inizialmente si pensò che questi eventi fossero rari, ma nel 2003 vennero descritti 16 casi di accidente cerebrovascolare di cui uno fatale durante trattamento con IVIG, il che suggerì che il tasso di complicanze gravi potesse essere più elevato di quanto fino a quel momento ritenuto [20]. Nello stesso anno la *Food and Drug Administration* (FDA) obbligò i produttori di IVIG a catalogare gli ET tra i potenziali eventi avversi dichiarando: "Sono stati riscontrati eventi tromboembolici associati al trattamento con IVIG. I pazienti a rischio sono quelli con una storia pregressa di aterosclerosi, diversi fattori di rischio cardiovascolare, età avanzata, cardiopatia e/o nota o sospetta iperviscosità ematica" [32]. Sin dal 2000 anche EMA aveva disposto di inserire sul foglietto illustrativo delle IVIG un richiamo alla possibilità del verificarsi di questo tipo di eventi in particolari popolazioni a rischio (Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) CPMP/BPWG/859/95rev.1 London, 29 June 2000).

Il meccanismo patogenetico con cui si innescano gli ET non è chiaro ma verosimilmente si verificano in soggetti che presentano la triade della trombosi di Virchow (stasi, insulto endoteliale e ipercoagulabilità). Molti degli ET riportati in letteratura infatti hanno colpito soggetti defedati, ospedalizzati e in condizioni cliniche instabili [25]. Nei pazienti affetti da neoplasie che vengono sottoposti ad infusione di IVIG per la presenza di una immunodeficienza secondaria, aumenta di fatto il rischio di ET [26]; inoltre la presenza di cateteri venosi centrali, provocando un'interazione tra endotelio ed immunoglobuline con conseguente vasospasmo, potrebbe causare un insulto vascolare.

Per tali ragioni i meccanismi patogenetici che sono stati proposti per spiegare l'effetto tromboembolico delle IVIG sono molteplici. Alte dosi di immunoglobuline aumentano sia in vitro che in vivo la viscosità del sangue e del siero [27]; tale condizione può avere effetto cumulativo che può persistere in alcuni pazienti e potrebbe spiegare gli eventi trombotici che si verificano dopo molte dosi di IVIG [28]. Le IVIG determinerebbero anche alterazione dell'attivazione citochinica con produzione localizzata di citochine vasocostrittrici causa dell'evento tromboembolico [29]. Inoltre indurrebbero vasospasmo arterioso [30] e potrebbero sia agire direttamente sull'endotelio vascolare, sia causare spasmo vascolare cerebrale con conseguente ischemia e trombosi.

Altre ipotesi patogenetiche non confermate sono la contaminazione delle IVIG con il fattore XI della coagulazione attivato, l'attivazione delle piastrine da parte delle IVIG, l'infusione passiva di anticorpi antifosfolipidi con le IVIG [30].

Anche i fattori di rischio per l'insorgenza di ET in corso di IVIG sono molteplici. L'età avanzata è associata a maggior rischio di tromboembolia; si verificano raramente nei soggetti con meno di 50 anni [33] e in età pediatrica i casi descritti sono estremamente rari [21].

La presenza di vari fattori di rischio cardiovascolare aumenta il rischio tromboembolico. Recentemente Caress et al. [33] studiarono due gruppi di pazienti anziani della stessa età, sottoposti entrambi a trattamento con IVIG; in un gruppo si verificarono complicanze tromboemboliche, mentre l'altro fu utilizzato come controllo. Venne riscontrato che nessun fattore di rischio cardiovascolare (diabete, ipertensione, malattia coronarica, patologia cardiovascolare preesistente, tabagismo, dislipidemia) se considerato singolarmente aumentava il rischio di ET ma che la presenza di 4 o più fattori di rischio cardiovascolare aumentava significativamente il rischio tromboembolico (OR = 10,50, 90% CI: 1,91, 57,58). Tra i 2 gruppi non vi erano differenze in termini di prodotto di IVIG somministrato, utilizzo di agenti anti-trombotici e precedente trattamento con IVIG.

In seguito alla terapia con IVIG possono manifestarsi raramente eventi trombo embolici. Questi hanno un tasso di mortalità del 20% e nella maggioranza dei casi si verificano entro 24 ore dal trattamento e durante il primo dei 5 giorni di terapia con IVIG alla dose standard di 400mg/kg/die.

Elevate dosi di IVIG utilizzate nel trattamento di diverse patologie neurologiche possono causare un rapido incremento della viscosità ematica. I pazienti con polineuropatia paraproteinemica sarebbero particolarmente suscettibili ad un eccessivo aumento della viscosità ematica dal momento in cui i loro valori di viscosità ematica basali potrebbero essere più alti del normale. Tale condizione potrebbe aumentare la loro predisposizione alle complicanze tromboemboliche [34]. Quando la viscosità ematica aumenta di 2-3 volte rispetto ai valori di normalità si instaura una sindrome da iperviscosità. Nel paziente anziano le gammopatie monoclonali si verificano frequentemente e tale condizione in associazione ad altri fattori di rischio (alterata gittata cardiaca, lesioni aterosclerotiche con stenosi coronarica, patologie dei piccoli vasi sanguigni intracranici o alterazioni del microcircolo) potrebbero provocare, anche se raramente, episodi di ischemia transitoria o veri e propri infarti cerebrali durante infusione di IVIG [31]. Ciò si verificherebbe a causa dell'aggregazione tra le IgG con conseguente aumento della viscosità ematica.

Infine l'alta velocità di infusione e una dose elevata di IVIG sono state segnalate dalla FDA come ulteriori fattori di rischio nei soggetti suscettibili ad ET.

Esperienza italiana

In letteratura i lavori sulla tollerabilità delle IVIG sono numerosi con diversa incidenza e gravità di ADR, a seconda delle casistiche, della metodologia, durata dello studio e numerosità del campione [35-37].

L'esperienza italiana più significativa sulla tollerabilità delle IVIG è costituita dallo studio multicentrico prospettico longitudinale [38] nel quale è stato utilizzato il preparato di Immunoglobuline (Ig VENA Kedrion) che rappresenta circa il 75% del mercato nazionale di IVIG, essendo in gran parte fornito dalle Regioni nel programma nazionale di autosufficienza di emoderivati. Scopo dello studio è stato valutare: - il numero di pazienti con ADR durante infusione e nelle 24 ore successive; - il numero e gravità di ADR osservate in un anno in ciascun paziente nei 12 mesi di arruolamento. Allo studio, aperto a tutti gli ospedali italiani, hanno aderito 10 Centri Ospedalieri (tra i quali la nostra Clinica pediatrica) afferenti al Network italiano per le Immunodeficienze Primitive (IPINet) ed è stato condotto per un periodo di 18 mesi (6 mesi per l'arruolamento e 12 mesi per il follow-up successivo); la

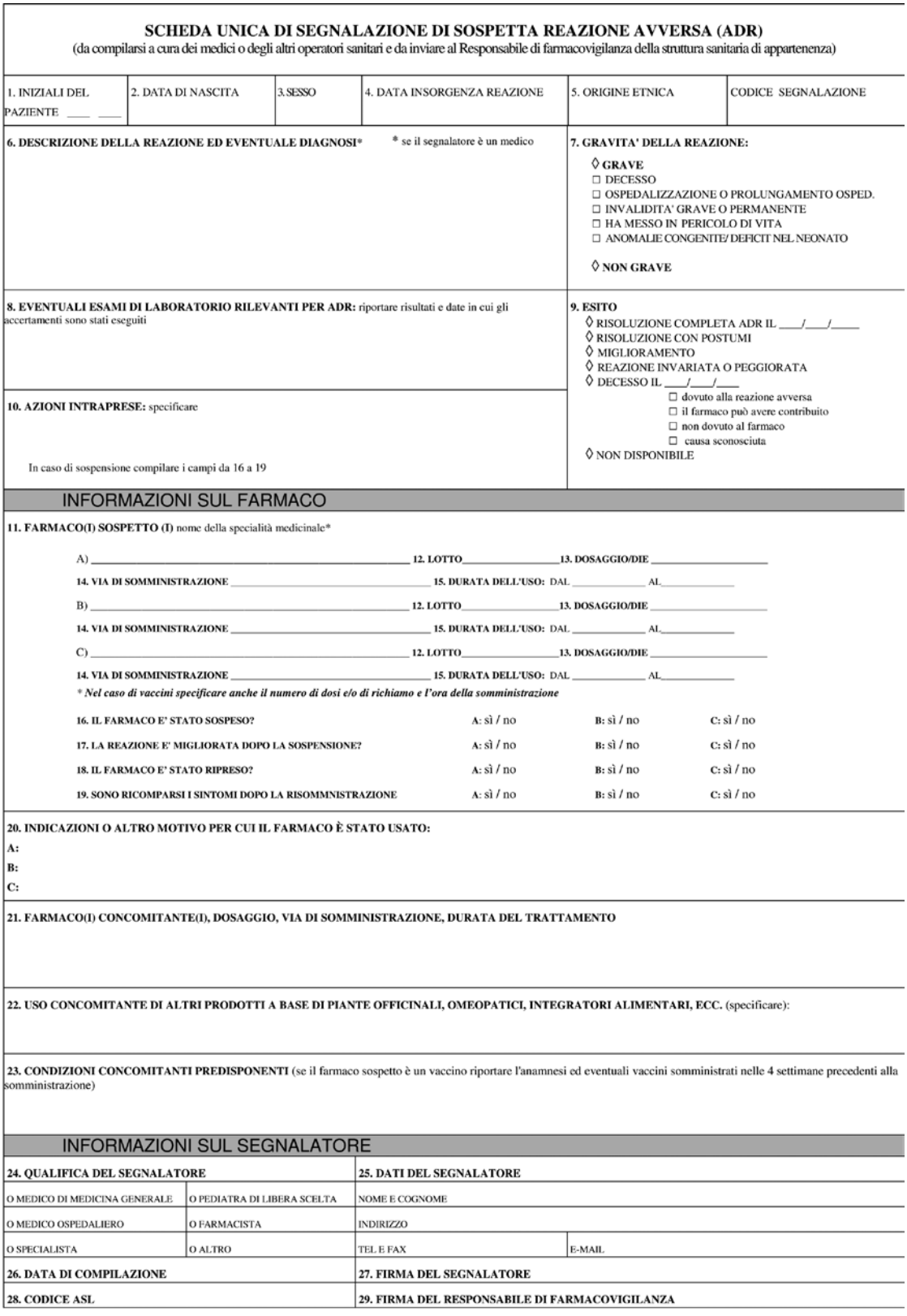
raccolta dei dati è stata chiusa nel dicembre 2006. Tutti i pazienti sono stati trattati in ambiente ospedaliero. I dati sono stati raccolti tramite la banca dati IGVENA-PMS, creata ad hoc e strutturata secondo lo schema già consolidato delle banche dati web-based specifiche dell'AIEOP.
(Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica).
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 tumore 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%).
Sul totale di 192 pazienti, sottoposti complessivamente a 1670 trattamenti sono state osservate 12 ADR lievi (0,7%) di cui 4 durante l'infusione (febbre in 2 pazienti, cefalea in 2 pazienti); in nessun caso l'infusione è stata interrotta (in 1 caso è stata sospesa e poi ripresa, in 2 casi è stata ridotta la velocità di infusione, in 1 caso non è stato effettuato alcun tipo di intervento). Otto reazioni avverse si sono manifestate durante le 24 ore successive all'infusione (febbre in 7 casi, cefalea in un caso), tutte risolte senza sequele. Nessuna reazione moderata o grave si è verificata.
In totale le ADR lievi sono state riscontrate in 9 pazienti su 192 (= 4,7% dei pazienti) e nel 66% sono avvenute nelle 24 ore successive all'infusione.
Ripetendo l'analisi anche sui 160 pazienti non premedicati, che hanno ricevuto complessivamente 1480 trattamenti con IVIG per un tempo cumulativo di osservazione di 87 anni, sono state osservate 7 ADR lievi di cui 3 durante infusione (febbre in 1 caso, cefalea in 2 casi) e 4 durante le 24 ore successive all'infusione (febbre in 3 casi, cefalea in 1 caso) tutte risolte senza sequele, per una incidenza totale di 0,5%. In nessun caso l'infusione è stata interrotta: in un caso di cefalea è stata sospesa e poi ripresa, in un altro caso di cefalea è stata ridotta la velocità di infusione e in un caso di febbre nessun tipo di intervento è stato effettuato sull'infusione. Nessuna reazione moderata o grave si è verificata.
In totale le ADR lievi nel gruppo di pazienti non premedicati sono state riscontrate in 7/160 pazienti (= 4,4%) con una incidenza di ADR/paziente/anno di 0,0005. Con una incidenza così bassa di ADR viene confermata dallo studio la tollerabilità dei preparati attualmente disponibili in commercio in Italia, in particolare IgVENA, in tutti i gruppi di patologie trattate.

Farmacovigilanza

Dopo la commercializzazione del prodotto IVIG, l'unico strumento ufficiale per il monitoraggio degli effetti collaterali è costituito dalla farmacovigilanza.
Dal Dicembre 2001 in Europa è attivo il network internazionale EudraVigilance (*European Union Drug Regulatory Authorities Vigilance*) istituito dall'EMA dedicato allo scambio di informazioni sulle reazioni avverse ai prodotti medicinali autorizzati nell'ambito dell'Area Economica Europea (AEE) fra EMA, Autorità Regolatorie ed Industria Farmaceutica.
Il sistema nazionale di Farmacovigilanza fa capo all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), organismo di diritto pubblico che opera sulla base delle direttive e della vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e gestisce e coordina la rete telematica nazionale di farmacovigilanza (RTNF) istituita nel novembre 2001.
Secondo l'attuale D.Lgs 219/06, Titolo I, Art.1 si definiscono:

- **reazione avversa**: la reazione, nociva e non intenzionale ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche;
- **reazione avversa grave**: la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- **reazione avversa inattesa**: la reazione avversa di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito.

Tutte le sospette gravi o inattese ADR di cui i medici e gli altri operatori sanitari vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività devono tempestivamente essere segnalate, tramite scheda unica di segnalazione spontanea (Fig. 1), al responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o al responsabile di Farmacovigilanza della ASL competente per territorio o, qualora previsto, tramite la Direzione sanitaria in caso di strutture sa-



SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1. INIZIALI DEL PAZIENTE ____ ____	2. DATA DI NASCITA	3.SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* * se il segnalatore è un medico

7. GRAVITA' DELLA REAZIONE:

◊ **GRAVE**
- ☐ DECESSO
- ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED.
- ☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE
- ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA
- ☐ ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO

◊ **NON GRAVE**

8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti

9. ESITO
- ◊ RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ____/____/_____
- ◊ RISOLUZIONE CON POSTUMI
- ◊ MIGLIORAMENTO
- ◊ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA
- ◊ DECESSO IL ____/____/____
  - ☐ dovuto alla reazione avversa
  - ☐ il farmaco può avere contribuito
  - ☐ non dovuto al farmaco
  - ☐ causa sconosciuta
- ◊ NON DISPONIBILE

10. AZIONI INTRAPRESE: specificare

In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19

INFORMAZIONI SUL FARMACO

11. FARMACO(I) SOSPETTO (I) nome della specialità medicinale*

A) _____ **12. LOTTO**_____**13. DOSAGGIO/DIE** _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ **15. DURATA DELL'USO:** DAL _____ AL_____

B) _____ **12. LOTTO**_____**13. DOSAGGIO/DIE** _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ **15. DURATA DELL'USO:** DAL _____ AL_____

C) _____ **12. LOTTO**_____**13. DOSAGGIO/DIE** _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ **15. DURATA DELL'USO:** DAL _____ AL_____

** Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione*

16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	**A:** sì / no	**B:** sì / no	**C:** sì / no
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?	**A:** sì / no	**B:** sì / no	**C:** sì / no
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	**A:** sì / no	**B:** sì / no	**C:** sì / no
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMNISTRAZIONE	**A:** sì / no	**B:** sì / no	**C:** sì / no

20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:

A:

B:

C:

21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):

23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE

24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		**25. DATI DEL SEGNALATORE**	
O MEDICO DI MEDICINA GENERALE	O PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME	
O MEDICO OSPEDALIERO	O FARMACISTA	INDIRIZZO	
O SPECIALISTA	O ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE		**27. FIRMA DEL SEGNALATORE**	
28. CODICE ASL		**29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA**	

Fig. 1. Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR).

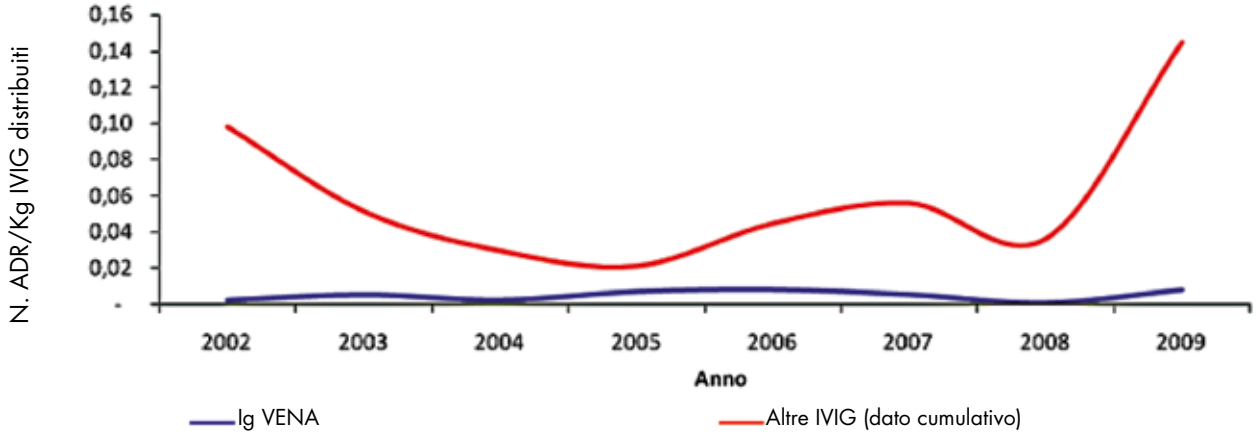


Fig. 2. Andamento nel tempo di ADR/Kg di IVIG distribuite in Italia nel periodo 2002-2009.
Dati forniti da Kedrion®. Fonti utilizzate per la costruzione del grafico: Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA, Marketing Research Bureau (MRB), IMS,IMFO (Intercontinental Marketing Services- Il Mercato Farmaceutico Ospedaliero).

nitarie private. Queste segnalazioni, previa verifica e completezza dei dati, vengono inviate entro sette giorni all'AIFA e copia di tale segnalazione anche alla regione e all'Azienda Farmaceutica interessata. L'AIFA in campo europeo provvede che tutte le segnalazioni di ADR siano messe a disposizione dell'EMA e degli altri Stati membri della Comunità Europea entro 15 giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione; ha facoltà di sospensione, revoca o modifica di una AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), conformemente alle linee guida di cui all'art. 106, paragrafo 1 e art. 107 della Direttiva 2001/83/CE, a condizione che ne informi immediatamente l'EMA, la Commissione Europea, gli altri Stati membri della Comunità Europea e il titolare dell'AIC. L'AIFA inoltre informa tempestivamente il pubblico mediante il sito internet (www.agenziafarmaco.it) del contenuto delle segnalazioni.

I dati delle segnalazioni spontanee riportati nella RTNF confermano i risultati ottenuti nello studio multicentrico nazionale in precedenza richiamato [38] circa la tollerabilità del prodotto Ig VENA.

Infatti, dal confronto delle segnalazioni nazionali relative alla somministrazione di Immunoglobuline umane normali durante il periodo gennaio 2002-dicembre 2009, si osserva che il rapporto tra il numero di ADR segnalate/anno per Ig VENA Kedrion distribuita (kg) in Italia è sempre minore dello stesso rapporto relativo al totale delle altre IVIG distribuite sul nostro territorio (Fig. 2). Inoltre è da segnalare che, nel periodo di osservazione in oggetto, per IgVENA Kedrion non è stato riportato nessun caso di evento tromboembolico.

Conclusioni

Le recenti segnalazioni di eventi tromboembolici (ET) hanno richiamato l'attenzione sulla tollerabilità dei preparati per uso endovenoso e ci hanno stimolato ad una revisione critica della letteratura da cui emergono alcune importanti considerazioni.

I rischi connessi a qualsiasi terapia non dipendono solamente dalle caratteristiche dei farmaci somministrati ma anche dalle caratteristiche dei pazienti. Per raggiungere il miglior risultato possibile il trattamento deve essere personalizzato, tagliato su misura a seconda delle necessità e caratteristiche cliniche del paziente, scegliendo per ciascun paziente il miglior prodotto disponibile.

Mentre non ci sono attualmente significative differenze sull'efficacia, vi sono differenze evidenti nella tollerabilità e sicurezza dei prodotti così che ciascun prodotto deve essere considerato unico.

La sorveglianza delle ADR deve sistematicamente prevedere il monitoraggio fino alle 24 ore successive all'infusione [38]. A parità di prodotto utilizzato la tollerabilità varia individualmente ed è quindi consigliabile evitare lo switching ed utilizzare sempre lo stesso prodotto per ogni paziente [39].

Poiché le ADR sono spesso imprevedibili, l'attenta

selezione del prodotto, la scelta della dose e della velocità di infusione in genere assicurano una buona riuscita del trattamento [40].

Per ridurre al minimo il rischio di ADR severe è necessario valutare i fattori di rischio individuali o le comorbidità ad esse predisponenti per cui sono importanti sia una attenta valutazione clinica del paziente sia una anamnesi ben fatta. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale (diabete, insufficienza renale preesistente, deplezione di volume, sepsi, paraproteinemia, assunzione di farmaci nefrotossici) è consigliabile non somministrare prodotti con alto contenuto di zuccheri (in particolare saccarosio), alto contenuto di sodio, elevata osmolarità con alti volumi; i prodotti dovrebbero essere somministrati alla dose e alla velocità di infusione più basse possibili [9-14].

I pazienti a rischio di ET hanno anamnesi positiva per stroke, ipertensione arteriosa, diabete, malattie cardiovascolari includendo ipercolesterolemia, aterosclerosi e ridotta gittata, gammopatia monoclonale, disordini della coagulazione (ipercoagulabilità), età avanzata, obesità, immobilizzazione.

Gli ET non sono prevenibili con premedicazione. Sono però raccomandate alcune precauzioni quali l'idratazione del paziente prima dell'infusione; l'eventuale uso di antiaggreganti o anticoagulanti; l'infusione di dosi non elevate di prodotti con bassi livelli di sodio e bassi valori di osmolarità; la bassa velocità di infusione [20-28, 39].

All'opposto i pazienti che non tollerano grossi volumi (es. scompenso cardiaco congestizio) o lunghi tempi di infusione ma non hanno altri fattori di rischio, possono beneficiare di prodotti che contengano alte quantità di IgG in volumi più bassi (formulazioni al 10%) [41].

La meningite asettica è rara ma può essere correlata a rapida velocità di infusione di alte dosi di IVIG in pazienti con storia di emicrania [16-18]. Il problema può essere superato con bassa velocità di infusione, idratazione del paziente prima dell'infusione, premedicazione con farmaci che prevengono l'emicrania [39].

È importante inoltre segnalare alcune note tecniche riguardanti i diversi preparati.

La ricostituzione dei prodotti liofilizzati deve essere eseguita con attenzione in quanto un vigoroso scuotimento può provocare formazione di schiuma e denaturazione delle proteine; inoltre la ricostituzione a concentrazioni più elevate per ridurre il carico di volume può aumentare la concentrazione di sodio e l'osmolarità a livelli inaccettabili. Le soluzioni iperosmolari possono provocare ADR severe come complicanze renali o ET [42-45]. I prodotti liquidi pronti all'uso permettono di ridurre i tempi di preparazione, ma possono richiedere refrigerazione per la conservazione e riscaldamento prima della somministrazione per ridurre il rischio di ADR.

È necessario inoltre tenere presenti, anche se rare, le malattie metaboliche. Le IVIG che contengono sorbitolo come stabilizzante non dovrebbero essere infuse in pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio per il potenziale rischio di grave e spesso fatale insufficienza epatica [46]. I prodotti che contengono L-prolina e L-isoleucina come stabilizzante sono controindicate nei pazienti con iperprolinemia e malattia delle urine a sciroppo d'acero [43 47].

I prodotti a pH fisiologico richiedono l'aggiunta di stabilizzanti (es. zuccheri, aminoacidi come glicina o L-prolina) mentre ciò non avviene per i prodotti a pH acido. Di conseguenza i prodotti a pH acido sono indicati nei pazienti diabetici, nei pazienti a rischio di insufficienza renale e nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (sorbitolo), iperprolinemia (L-prolina) o malattia delle urine a sciroppo d'acero (L-isoleucina) [41 43].

La ormai pluriennale esperienza nell'impiego delle IVIG ha portato alla quasi completa scomparsa delle ADR lievi legate alla eccessiva velocità di infusione e/o alla infusione di preparati a temperatura non adeguata.

Nei pazienti ad alto rischio la lenta velocità di infusione di IVIG non iperosmolari e l'opportuna idratazione possono prevenire l'insufficienza renale, gli ET e la meningite asettica.

Bibliografia

1. Yu MW, Mason BL, Gio ZP, et al. *Hepatitis C transmission associated with intravenous immunoglobulins.* Lancet 1995;345:1173-4.
2. Kempff C, Jentsch P, Poireir B, et al. *Virus inactivation during production of intravenous immunoglobulins.* Transfusion 1991;31:423-7.
3. Miller JCL, Patteway SR, Douglas CL. *Ensuring the pathogen safety of intravenous immunoglobulin and other human plasma derived therapeutic proteins.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:591-4.
4. Erdmann DD, Anderson BC, Rorok TJ, et al. *Possible transmission of parvovirus B19 from intravenous immune globulin.* J Med Virol 1997;53:233-6.

5 Caress JB, Kennedy BL, Eichman K. *Safety of intravenous immunoglobulin treatment.* Expert Opin Drug Safety 2010;9:971-9.

6 Stucki M, Boschetti N, Schafer W, et al. *Investigation of prion and virus safety of a new liquid IVIG product.* Biologicals 2008;36:239-47.

7 Vacchietti G, Kerl K, Prins C, et al. *Severe eczaematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion.* Arch Dermatol 2006;142:213-7.

8 Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. *Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic trombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature.* Haematologica 1993;78(6 Suppl 2):35-40.

9 Dephnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, et al. *Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy.* Nephron Clin Pract 2007;106:cl43-8.

10 Sevinc A, Camci C, Buyukberber S, et al. *Intravenous gammaglobulin induced chronic renal failure in a patient with multiple myeloma.* Med Oncol 2007;24:357-9.

11 Katz U, Kishner I, Magalashvili D. *Long term safety of IVIg therapy in multiple sclerosis: 10 years experience.* Autoimmunity 2006;39:513-7.

12 Chacko B, John GT, Balakrishnan JN, et al. *Osmotic nephropathy resulting from maltose based intravenous immunoglobulin therapy.* Ren Fail 2006;28:193-5.

13 Dickenmann M, Oetti T, Mihatsch MJ. *Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes.* Am J Kidney Dis 2008;51:491-503.

14 Bollee G, Anglicheau D, Loupy A, et al. *High-dosage intravenous immunoglobulin associated macrovacuoles are associated with chronic tubulointerstitial lesion worsening in renal transplant recipients.* Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1461-8.

15 Gurcan HM, Ahmed AR. *Frequency of adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus and pemphigoid.* Ann Pharmacother 2007;41:1604-10.

16 Hamrock DJ. *Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy.* Int Immunopharmacol 2006;6:535-42.

17 Obando I, Duran I, Martin-Rosa L, et al. *Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid.* Pediatr Emerg Care 2002;18:429-32.

18 Dalakas MC. *Mechanisms of action of IVIG and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating polyneuropathies.* Neurology 2002;59(12 Suppl 6):S13-21.

19 Nettis E, Calogiuri G, Colanardi MC, et al. *Drug-induced aseptic meningitis.* Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord 2003;3:143-9.

20 Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, et al. *The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIG.* Neurology 2003;60:1822-4.

21 Wada Y, Kamei A, Fujii Y, et al. *Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease.* J Pediatr 2006;148:399-400.

22 Lee YI, Shin JU, Lee J, Kim K, et al. *A case of deep vein thrombosis snd pulmunary thromboembolism after intravenous immunoglobulin therapy.* J Korean Med Sci 2007;22:758-61.

23 Tan S, Tambar S, Chohan S, et al. *Acute myocardial infarction after treatment of thrombocytopenia in a young woman with systemic lupus erythematosus.* J Clin Rheumatol 2008;14:350-2.

24 Go RS, Call TG. *Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications.* Mayo Clin Proc 2000;75:83-5.

25 Paran D, Herishanu Y, Eljayam O, et al. *Venous and arterial thrombosis following administratiom of intravenous immunoglobulins.* Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16:313-8.

26 Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. *Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients.* J Clin Oncol 2006;24:484-90.

27 Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. *Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia.* Am J Hematol 2003;73:97-100.

28 White DA, Leonard MC. *Acute stroke with high-dose intravenous immuneglobulin.* Am J Health-Syst Pharm 2007;64:1611-4.

29 Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, et al. *Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases.* Pharmacology 2001;62:133-7.

30 Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. *Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations.* Am J Hemato 2000;65:30-4.

31 Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, et al. *Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients.* Lancet 1986;2:217-8.

32 U.S. Food ang Drug Administration. 16 October 2003. Available from: http:// www.fda.gov/cber/ltr/igiv101603.htm. [Accessed 13 october 2005].

[33] Caress JB, Hobson-Webb L, Passmore LV, et al. *Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin.* J Neurol 2009;256:339-42.

[34] Dalakas MC. *High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events.* Neurology 1994;44:223-6.

[35] Berger M, Pinciaro PJ. *Safety, efficacy and pharmacokinetics of Flebogamma 5% (Immune globulin intravenous human for replacement therapy in Primary Immunodefiiency Diseases).* J Clinical Immunology 2004;24:389-96.

[36] Chapel HM, Spikett GP, Ericson D, et al. *The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy.* J Clinical Immunology 2000;20:94-100.

[37] Brennan VM, Salome-Bentley NJ, Chapel HM; Immunology Nurses study. *Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin.* Clin Exp Immunol 2003;133:247-51.

[38] Soresina A, Ugazio AG. *Terapia con immunoglobuline per via endovenosa: studio prospettico di sorveglianza degli effetti collaterali.* RIAP 2007;21(5):37-45.

[39] Chérin P, Cabane J. *Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use.* Biodrugs 2010;24:211-23.

[40] Gelfand EW. *Differences between IGIV products: impact on clinical outcome.* Int Immunopharmacol 2006;6:592-9.

[41] Shah S. *Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy.* Am J Health Syst Pharm 2005;62(16 Suppl. 3):S5-11.

[42] Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. *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 (4 Suppl):S525-53.

[43] Nydegger UE, Sturzenegger M. *Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy.* Drug Saf 1999;21:171-85.

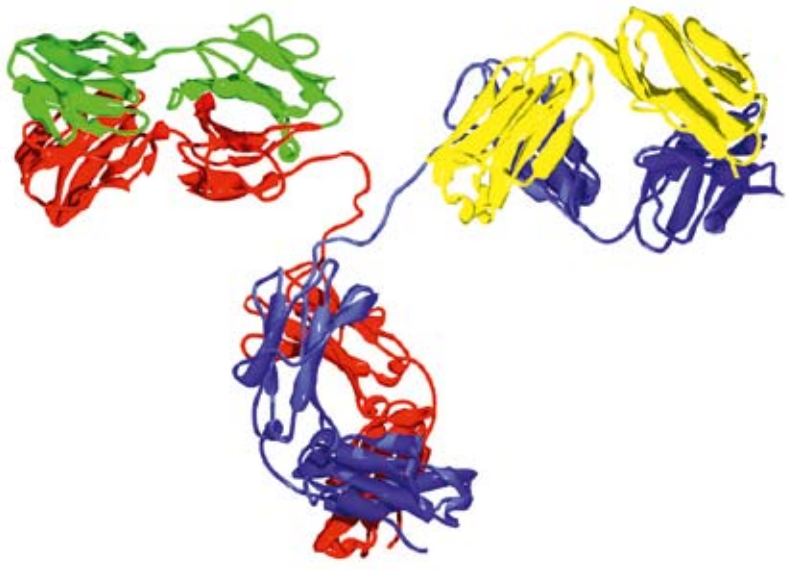
[44] Shah S, Vervan M. *Use of IV immune globulin and occurrence of associated acute renal failure and thrombosis.* Am J Health-Sys Pharm 2005;62:720-5.

[45] Lemm G. *Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy.* Neurology 2002;59(Suppl.):S28-32.

[46] European Medicines Agency. *European Public Assessment Report. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation.* Flebogammadif. 2009 [online]. Available from:URL:http://www.emea.europa.eu/humandox/Humans/EPAR/flebogammadif/flebogammadif.htm [Accessed 2009 Sep 4].

[47] CLS Bhering UK Limited. *Sandoglobulin NF liquid, 120 mg/mL solution for infusion.* Haywards Health: CSL Bhering UK Limited, 2008.

La versione inglese dell'articolo è disponibile on-line sul sito www.riap.it.



Struttura tridimensionale di un anticorpo in cui si riconoscono due catene pesanti (rosso e blu) e due catene leggere (verde e giallo).

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
06/2010 • 35-39

La ricerca degli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni sistemiche del bambino

A cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Silvana Martino[1], Carlo Capristo[2], Fabio Cardinale[3] *(coordinatore)*, Michele Fiore[4], Baldassarre Martire [5], Viviana Moschese[6], Annarosa Soresina [7]

Parole chiave: malattie autoimmuni, autoanticorpi, anticorpi antinucleo

Abstract
Le malattie autoimmuni sono in aumento nella popolazione generale, sia per un effettivo incremento in prevalenza sia per un miglioramento degli strumenti diagnostici, nell'ambito dei quali il laboratorio gioca un ruolo fondamentale. La ricerca degli autoanticorpi è parte integrante dei criteri sia classificativi che di remissione di molte malattie autoimmuni. È tuttavia da ricordare che, nonostante rivestano una indubbia utilità, questi test non risultano di per sé diagnostici, e che i risultati vanno sempre integrati con le rimanenti informazioni di ordine anamnestico, clinico e strumentale. La determinazione degli autoanticorpi va, quindi, eseguita soltanto in caso di forte sospetto di malattia autoimmune, e non come screening per pazienti privi di segni clinici suggestivi, in quanto una bassa positività è di frequente riscontro in soggetti non affetti da malattie autoimmuni o anche in individui sani.

Malattie autoimmuni

Le malattie autoimmuni si distinguono in forme organo-specifiche ed in forme sistemiche. Le malattie autoimmuni organo-specifiche sono mediate da meccanismi immunopatologici che portano alla progressiva distruzione di un bersaglio tessutale attraverso autoanticorpi diretti verso uno o pochi antigeni peculiari di quel bersaglio, mentre il resto dell'organismo non è direttamente coinvolto dal processo autoimmune. Le malattie autoimmuni non organo-specifiche o sistemiche sono scatenate dal riconoscimento immunologico di strutture molecolari e cellulari self non organo-specifiche e sono caratterizzate da lesioni infiammatorie diffuse a numerosi organi ed apparati.

La grande maggioranza delle malattie autoimmuni è accompagnata dalla presenza di autoanticorpi, i quali rappresentano, quindi, marcatori fondamentali per la diagnosi (e a volte per la prognosi).

[1] Ospedale Regina Margherita, Università di Torino; [2] Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli; [3] Struttura Complessa di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari; [4] Pediatra di Libera Scelta, Consigliere Nazionale FIMP, Genova; [5] Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari; [6] Policlinico Tor Vergata, Università Tor Vergata, Roma; [7] Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Con la collaborazione di Maria Ceci

fabiocardinale@libero.it

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

A seconda delle caratteristiche funzionali, gli autoanticorpi possono essere considerati:

- **marcatori patogenetici** perché correlano con la malattia e con il suo andamento clinico e sono in grado di indurre in vivo e in vitro le alterazioni tipiche
- **marcatori non patogenetici** perché non sono in grado di provocare la malattia e possono essere presenti in soggetti sani, molti dei quali non svilupperanno mai malattie autoimmuni
- **epifenomeni** perché appaiono in modo transitorio e si producono in seguito alla liberazione di autoantigeni (traumi chirurgici, necrosi o flogosi).

Anticorpi antinucleo

Gli anticorpi antinucleo (ANA) rappresentano una vasta ed eterogenea popolazione anticorpale, soprattutto di classe IgG, diretta verso diversi componenti del nucleo cellulare (DNA, proteine ribonucleari, istoni, centromero). Sono considerati anticorpi non patogenetici e, quindi, fra le varie caratteristiche, includono quella di essere presenti in una certa quota di soggetti sani senza che questi sviluppino mai una malattia evidente a livello clinico [1]. È per questo motivo che gli *ANA devono essere richiesti ed eseguiti solo in presenza di un consistente sospetto clinico di malattia autoimmune sistemica e non come screening di soggetti senza segni clinici,* in quanto una bassa reattività ANA può essere rilevata in molti pazienti non reumatici (pazienti affetti da tubercolosi, endocardite batterica, infezione da virus di Epstein-Barr, neoplasia), in soggetti sani o in corso di trattamento con vari farmaci (procainamide, idralazina, isoniazide, penicillamina anticonvulsivanti, diltiazem, clorpromazina, metildopa) [2].

L'immunofluorescenza indiretta (IFI) è la tecnica di riferimento per la determinazione degli anticorpi anti-nucleo per le caratteristiche di sensibilità, facilità di esecuzione e basso costo.

Si ritiene, pertanto, che il solo metodo di immunofluorescenza rappresenti il gold standard per gli ANA test. Per l'esecuzione della tecnica IFI, come substrato, si raccomanda l'impiego di cellule epiteliali da carcinoma laringeo umano (HEPp-2), in cui siano garantite l'espressione e l'integrità degli antigeni clinicamente significativi.

Il risultato degli ANA va interpretato come positività o negatività rispetto alla diluizione di screening utilizzata. Il titolo anticorpale riporta l'ultima diluizione in cui il campione rimane positivo.

- *Titoli inferiori a 1:40 vanno considerati negativi.*
- *Titoli superiori a 1:40 e inferiori a 1:160 vanno considerati bassi positivi;* in assenza di sintomi specifici, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio nel tempo e non ad ulteriore approfondimento diagnostico.
- *Titoli superiori a 1:160 sono da considerarsi positivi* ed i pazienti vanno sottoposti ad approfondimento diagnostico, dal momento che è probabile siano affetti da malattia autoimmune [2].

Anticorpi antinucleo a titolo di 1:40 sono presenti raramente in soggetti malati, e sono presenti in circa il 32% dei soggetti sani (alta sensibilità, bassa specificità).

Elevati titoli di autoanticorpi (> 1:160) sono presenti in molti soggetti malati, ma solo nel 5% dei soggetti sani (bassa sensibilità, alta specificità).

L'intensità dell'immunofluorescenza può essere anche espressa con una scala quantitativa di valori crescenti da + a ++++. Il pattern di fluorescenza, che indica la disposizione degli autoanticorpi evidenziati mediante un antisiero coniugato con fluoresceina sulla superficie del nucleo, viene distinto in: omogeneo, periferico, granulare (*speckled*), centromerico, nucleolare, pleomorfo, puntiforme. Mediante il pattern di fluorescenza è possibile indirizzarsi sul tipo di specificità autoanticorpale, che potrà essere identificato, in fasi successive, con altre metodiche. Unica associazione stretta tra tipologia del pattern e specificità anticorpale è rappresentata dagli anticorpi anti-centromero.

La determinazione degli anticorpi antinucleo può essere fatta anche con metodi immunoenzimatici in fase solida (ELISA). Tali test sono in grado di rilevare la presenza di autoanticorpi rivolti verso i principali autoantigeni, ma non presentano una sensibilità clinica del 100% e non sempre sono correlati con il metodo IFI. Può essere fatta la determinazione degli ANA in ELISA come prima indagine di screening, ma i risultati positivi debbono essere confermati in IFI con specifi-

Tab. I. Principali condizioni cliniche associate a positività degli ANA.

Epatite autoimmune	Rappresentano uno dei criteri diagnostici
Lupus eritematoso sistemico	Rappresentano uno dei criteri diagnostici. Non sono altrettanto utili ai fini prognostici o di monitoraggio della malattia.
Lupus indotto da farmaci	Sono presenti nel 95% dei pazienti
Connettivite mista	Sono presenti nel 100% dei pazienti
Sindrome di Sjogren	Sono presenti nell'80-90% dei pazienti
Sclerodermia sistemica	Sono presenti nel 70-80% dei pazienti
Dermatomiosite	Sono presenti nel 10-50% dei pazienti
Artrite idiopatica giovanile	Sono presenti nell'80-90% dei pazienti con forma mono-pauciarticolare

cazione del pattern e del titolo. I risultati discordanti (positivi in Elisa e negativi in IFI) devono essere considerati falsi positivi a meno che non vengano rilevati anticorpi anti SSA e Jo-1.
La positività degli anticorpi antinucleo va, comunque, sempre interpretata nell'ambito di un preciso contesto clinico.
La determinazione degli ANA è, quindi, utile ai fini diagnostici, nelle malattie riportate nella Tabella I [3-6].

Anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili

Gli anticorpi anti-antigene nucleare estraibile (ENA) sono anticorpi responsabili di una positività di tipo punteggiato (non centromerico) all'ANA test e sono diretti verso antigeni solubili, facilmente estraibili dal nucleo in soluzioni saline.
Non si consiglia la determinazione degli ENA come prima indagine nella diagnosi delle malattie autoimmuni; essa è raccomandata solo in caso di positività degli ANA o, in caso di negatività, in presenza di segni clinici altamente suggestivi di malattia autoimmune sistemica (specialmente sclerosi sistemica e dermato/polimiosite) [2]. È consigliata come prima indagine la determinazione con metodo immunoenzimatico in fase solida (ENA screening); se lo screening ENA risulta positivo si procederà alla determinazione delle singole specificità anticorpali.
Le singole specificità anticorpali degli anti ENA sono associate a condizioni cliniche differenti, riportate in Tabella II [7-9].

La determinazione degli anticorpi antinucleo può essere fatta anche con metodi immunoenzimatici in fase solida (ELISA), ma tali test non presentano una sensibilità clinica del 100% e non sempre sono correlati con il metodo IFI.

Anticorpi anti-DNA

Gli anticorpi anti-DNA nativo a doppia elica (double-stranded DNA, dsDNA) sono altamente specifici per il LES, con una sensibilità variabile dal 50 al 70%.
Costituiscono il decimo criterio classificativo di LES secondo l'American College of Rheumatology (ACR) [10]. *La ricerca di anti-dsDNA è, quindi, indicata in caso di sospetto clinico di LES ovvero in caso di positività degli ANA IFI ad un titolo uguale o superiore a 1:160* [2].
Il monitoraggio del titolo di questi autoanticorpi, nelle diverse fasi della malattia lupica, ha una precisa finalità clinica in quanto aumenta nelle fasi attive di malattia e scompare o si riduce di molto nelle fasi di remissione.
In fase diagnostica è consigliata la ricerca degli autoanticorpi anti-dsDNA con il metodo radioimmunologico (tecnica di Farr) o il metodo IFI su *Crithidia luciliae* per la elevata specificità. Una positività con metodo immunoenzimatico come primo screening va riconfermata con il metodo IFI [2].

Tab. II. Specificità anticorpali degli ENA e relativa accuratezza diagnostica nelle malattie autoimmuni sistemiche.

Anti-Sm	Alta specificità (99%), ma bassa sensibilità (15-30%) per il LES
Anti-U1 RNP	Alta sensibilità (95-100%) e alta specificità (100%) per la connettivite mista bassa sensibilità per il LES (30-40%)
Anti-SSA/Ro	Bassa specificità, sensibilità (60-70%) per la Sindrome di Sjogren; sensibilità (30-40%) per il LES. Nel sospetto di un LES con ANA test negativo, il dosaggio di questi autoanticorpi è il passaggio successivo; alti titoli in ELISA, soprattutto anti Ro52, sono un fattore di rischio per lupus neonatale
Anti SSB/La	Sensibilità (60-70%) e bassa specificità per la sindrome di Sjogren; bassa sensibilità per il LES
Anti-centromero	Bassa sensibilità (7%) e intermedia specificità per la sclerosi sistemica giovanile; alta specificità per la sindrome CREST e il fenomeno di Raynaud nella sclerodermia
Anti topoisomerasi I (anti Scler-70)	Bassa sensibilità (35%) e alta specificità (99%) per la sclerosi sistemica giovanile
Anti-Jo-1	Bassa sensibilità (20-40%) e alta specificità (98%) per la polimiosite/dermatomiosite

Anticorpi anti citoplasma dei neutrofili

Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), autoanticorpi diretti verso costituenti citoplasmatici dei granulociti neutrofili, *sono considerati un utile marker sierologico per la diagnosi e il monitoraggio delle vasculiti primarie sistemiche, quali in particolare la granulomatosi di Wegener (GW), la poliangioite microscopica (PAM) e la sindrome di Churg-Strauss (SCS)* [11-13]. Per la determinazione di questi autoanticorpi si usa la metodica IFI alla quale si associa il test di conferma in ELISA antigene specifico. La combinazione dei due test aumenta la specificità fino a raggiungere quasi il 100% per la diagnosi di vasculiti sistemiche primitive.
Si riconoscono due pattern fluoroscopici:

- **C-ANCA**: colorazione citoplasmatica granulare diffusa. Questo pattern è associato nel 90-95% dei casi alla presenza di autoanticorpi specifici per la PR3-ANCA. Sono frequenti nei pazienti con GW.
- **P-ANCA**: colorazione perinucleare e/o nucleare causata nell'80% circa dei casi dalla presenza di MPO-ANCA. Sono frequenti nei pazienti con PAM e SCS, malattie infiammatorie croniche intestinali e colangite sclerosante.

La determinazione di questi autoanticorpi non trova indicazione per altre forme di vasculite di maggiore frequenza in età pediatrica quali la sindrome di Schonlein-Henoch o la malattia di Kawasaki.

Anticorpi antifosfolipidi

Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) sono un gruppo di autoanticorpi diretti contro i diversi componenti del gruppo anionico dei fosfolipidi quali la cardiolipina, la fosfatidilserina e l'acido fosfatidico. I fosfolipidi sono molecole presenti ovunque nell'organismo, ma rivestono un ruolo importante particolarmente nella coagulazione del sangue. Gli aPS includono:

- anticorpi anticardiolipina (aCL)
- anti beta2-glicoproteina I (anti-β_2 GPI)
- lupus anticoagulante (LAC).

La suddivisione in questi tre sottogruppi di anticorpi è basata sul metodo di determinazione, poiché i primi due sono test immunologici che misurano rispettivamente la reattività ai fosfolipidi per gli aCL e alle proteine leganti i fosfolipidi per gli anti-β_2 GPI. Il LAC è, invece, determinato mediante un test coagulativo, nel quale si valuta la sua capacità di determinare un allungamento dei tempi di coagulazione [14].
La presenza di anticorpi aPL è utile nel sospetto clinico di LES perché costituisce uno dei criteri classificativi [10]. Tali autoanticorpi sono strettamente associati alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) [15] primaria o secondaria ad altre patologie autoimmuni (in particolare il LES).
In età pediatrica la forma primitiva di APS è rara.
La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è caratterizzata da trombosi e/o poliabortività e dalla positività degli

Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) sono considerati un utile marker sierologico per la diagnosi e il monitoraggio delle vasculiti primarie sistemiche.

aPL (positività di LAC in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane o positività degli aCL o anti beta2-glicoproteina I, presenti a titolo elevato e in due o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane) [16].

Fattore reumatoide

Il fattore reumatoide (FR) è un anticorpo diretto contro la porzione Fc delle IgG. Esistono FR di tipo IgM, IgG, IgA, IgE, ma il FR di tipo IgM è quello abitualmente ricercato in laboratorio [17]. Esistono vari metodi di determinazione:

- test al lattice (RA test positivo per diluizione ≥ 1:40);
- test di agglutinazione di emazie di montone (reazione di Waaler-Rose positiva per diluizioni > 1:64);
- metodo nefolometrico con valori espressi in Unità Internazionali;
- metodo ELISA.

Il test in ELISA è più sensibile e specifico e riconosce FR di tutti gli isotipi.

Il FR si riscontra nell'85% degli adulti con artrite reumatoide ma solo nel 5-10% dei bambini con artrite idiopatica giovanile (forma poliarticolare FR positiva), pertanto, *non può essere utilizzato come test di screening per l'artrite idiopatica giovanile*. La presenza di FR nell'artrite sia dell'adulto che del bambino ha un significato prognostico importante in quanto si associa ad una malattia più aggressiva a livello articolare.

È da sottolineare che il FR è presente nel 5% della popolazione sana e anche in altre malattie reumatologiche, quali LES (10-30%), sclerodermia (25-45%), crioglobulinemia mista (40-100). La ricerca del FR può risultare positiva anche nel corso di malattie infettive quali endocardite, tubercolosi, sifilide, malattie virali e malattie tumorali [17].

Anticorpi anti peptide citrullinato ciclico

Si tratta di anticorpi diretti contro il peptide citrullinato ciclico (CCP) la cui produzione avviene nel tessuto sinoviale infiammato. La determinazione avviene mediante tecniche immunoenzimatiche. Sono altamente specifici (89-98%) e sensibili (41-86%) per l'artrite reumatoide dell'adulto, *mentre soltanto pochi bambini con artrite idiopatica giovanile FR positivo presentano anticorpi anti CCP*. La presenza nelle fasi precoci della malattia presenta una possibile correlazione con il danno radiologico e quindi individua una percentuale di pazienti che ha bisogno di un trattamento più aggressivo [17 18].

Bibliografia

1. Tozzoli R, Bizzaro N, Villata D, et al. *Il laboratorio nelle malattie Reumatiche Autoimmuni*. Bologna: Editrice Esculapio 2007.
2. Tozzoli R, Bizzarro N, Tonutti E, et al. *Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases.* Am J Clin Pathol 2002;117:316-24.
3. Martini A. *Reumatologia pediatrica.* Torino: UTET 1996.
4. Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, et al. *Antinuclear Antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study.* Clin Rheumatol 2000;19:200-3.
5. Cassidy TJ, Petty ER. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001.
6. McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. *Clinical utility of antinuclear antibody tests in children.* BMC Pediatr 2004;4:13.
7. Damoiseaux JG, Tervaert JW. *From ANA to ENA: how to proceed?* Autoimmun Rev 2006;5:10-7.
8. Keith MP, Moratz C, Tsokos GC. *Anit-RNP immunity: implication for tissue injury and the pathogenesis of connective tissue disease.* Autoimmun Rev 2007;6:232-6.
9. Sanchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, et al. *Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti Ro/SS-A, and anti-La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum 1996;39:1055-61.
10. Hochberg M. *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum 1997;40:1725-34.
11. Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. *What is new with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: diagnostic, pathogenetic and therapeutic implications.* Current Opinion Nephrology Hypertension 1999;8:629-35.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Guilpain P. *Classification of systemic vasculatides.* Presse Med 2007;36:845-53.
13. Segelmark M, Westman K, WieslanderJ. *How and why should we detect ANCA?* Clin Exp Rheumatol 2000;18:629-35.
14. Poli D, Gensini GF. *Sindrome da anticorpi antifosfolipidi e tromboembolismo venoso: il ruolo della trombofilia congenital.* Ann Ital Med Int 2005;20:218-23.
15. Hughes GR. *The anticardiolipin syndrome.* Clin Exp Rheumatol 1985;3:285-6.
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).* J Thromb Haemost 2006;4:295-306.
17. Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, et al. *Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic disease: an update.* Semin Arthritis Rheum 2010;40:53-72.
18. Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. *Rheumatoid factors and anticyclic citrullinated peptide antibodies in pediatric rheumatology.* CurrRheumatol Rep 2008;10:156-63.

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
06/2010 • 40-42

Le infezioni da West Nile Virus in pediatria, una patologia cui pensare e un vaccino che verrà

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti[1] *(coordinatore)*, Chiara Azzari[2], Giorgio Bartolozzi[3], Susanna Esposito[4], Gaetano Maria Fara[5], Franco Giovanetti[6], Caterina Rizzo[7]

Parole chiave: West Nile Virus, epidemiologia, prevenzione, vaccino

Abstract
Il WNV è uno degli arbovirus più diffusi, è trasmesso all'uomo soprattutto dalla zanzara comune e nei paesi temperati causa epidemie stagionali con picchi di attività nei mesi estivi e autunnali. Negli anni 2000 è diventato un importante problema sanitario in Europa, visto che ha interessato numerose nazioni occidentali, inclusa l'Italia. Le manifestazioni cliniche interessano soprattutto l'adulto e l'anziano, ma si possono verificare casi anche tra i bambini. L'infezione dovrebbe essere sospettata nei bambini che durante i mesi in cui sono presenti zanzare presentano una febbre di origine sconosciuta, febbre e rash, encefalite, meningite, o paralisi flaccida acuta. Esami sierologici e molecolari consentono di confermare la diagnosi. Data la vasta diffusione dell'infezione, c'è un grande interesse verso lo sviluppo di un vaccino, che tuttavia non sarà disponibile a breve per l'uomo. Nell'attesa della vaccinazione, la prevenzione è basata su misure per evitare le punture di zanzara (repellenti per la cute) e sulla lotta al vettore.

Il West Nile Virus (WNV) è un arbovirus del genere *Flavivirus*, trasmesso all'uomo dalla puntura di zanzara, in particolare della zanzara comune (*Culex pipiens genus)*. In natura è mantenuto da un ciclo zanzara-volatili-zanzara, in cui l'uomo e altri mammiferi (ad es. i cavalli) possono inserirsi come ospiti occasionali. Oltre alle infezioni trasmesse dal vettore, che rappresentano la maggioranza dei casi, altre vie di trasmissione includono le trasfusioni di sangue e i trapianti di organi da ospiti infetti. Raramente sono state descritte sia l'infezione congenita da trasmissione verticale, che la trasmissione da latte materno [1].

Il WNV è uno degli arbovirus più diffusi; nei paesi temperati causa epidemie stagionali con picchi di attività nei mesi estivi e autunnali. È stato isolato per la prima volta nel 1937 in Uganda [2], nella provincia del

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

martal.ciofidegliatti@opbg.net

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

Nilo occidentale (West Nile), e da allora si è rapidamente diffuso sia in Europa che negli USA. Negli anni 2000 è diventato un importante problema sanitario in Europa, visto che ha interessato nazioni occidentali precedentemente prive di infezione. In Italia nel 2009 sono stati segnalati 19 casi, con manifestazioni cliniche a carico del sistema nervoso centrale (malattia neuroinvasiva da WNV, WNND) ed evidenza di diffusione della trasmissione dall'est all'ovest del Paese [3]. Diversi focolai sono stati segnalati anche in Grecia, Russia, Israele e Romania, con oltre 100 casi di WNND [4]. Nell'ultimo decennio, il miglioramento della sorveglianza epidemiologica sia nell'uomo che negli animali e la disponibilità di nuovi test diagnostici hanno portato ad una aumentata attenzione nei confronti delle infezioni da WNV. Tuttavia, la varietà di presentazioni cliniche rende difficile stimare con precisione l'impatto della malattia nelle nazioni interessate.

Il periodo di incubazione varia da 2 a 14 giorni, sebbene tempi di incubazione più lunghi siano stati osservati nei pazienti immunodepressi [5]. Dopo la guarigione, l'immunità è ritenuta durare per tutta la vita.

Sebbene le manifestazioni cliniche da WNV interessino soprattutto l'adulto e l'anziano, si possono verificare casi anche tra i bambini. Negli USA, nel periodo 1999-2007 sono stati segnalati 1.478 casi in bambini e adolescenti di età <18 anni, di cui 443 WNND. Questi pazienti rappresentavano rispettivamente il 5% dei casi totali di infezione da WNV in tutte le fasce di età, e il 4% dei casi di WNND [1].

La presentazione clinica delle infezioni da WNV in età pediatrica

Le infezioni da WNV sono asintomatiche nella maggioranza dei casi (70%), soprattutto nei bambini [1]. Le manifestazioni cliniche in pediatria sono perlopiù rappresentate da una malattia lieve nota come febbre da WNV (WNF), con sintomi simil-influenzali. La WNF si verifica nel 20% circa dei bambini che contraggono l'infezione; il 50% di questi pazienti presenta un rash maculopapulare, che interessa tronco e braccia e di solito dura meno di una settimana. I sintomi acuti durano tipicamente 3-10 giorni, ma possono avere un decorso più prolungato [1].

L'1% circa delle persone con infezione presenta un quadro neurologico (WNND) [1 6], con un ampio spettro di manifestazione cliniche, tra cui meningite, encefalite e paralisi flaccida acuta (PFA). I dati disponibili evidenziano come la proporzione di WNND rispetto al totale dei casi sia simile in bambini e adulti fino ai 50 anni (30%), mentre è più alta nei pazienti > 50 anni di età (50%) [1]. Inoltre, nei bambini la meningite è più frequente dell'encefalite, al contrario di quanto accade nelle fasce di età più avanzate. La meningite ha di solito una prognosi favorevole, anche se sono descritte sequele a lungo termine [7]. Va notato come il rash, frequente nella WNF, possa interessare con minor frequenza anche i pazienti con patologia neuroinvasiva; in questi casi, è stato riportato come un fattore prognostico di decorso grave e decesso [8].

Sebbene i bambini immunocompromessi sembrino avere un rischio più elevato di sviluppare forme gravi, molti dei casi di WNND descritti in letteratura si sono verificati in bambini sani [1].

I pochi dati disponibili a riguardo mostrano che nei bambini con WNND il liquor cefalorachidiano presenta una leucocitosi lieve-moderata (0.321 × 10^9E globuli bianchi/l, in media) e un incremento della proteinorrachia (71.6 mg/dl in media) [9].

La diagnosi di infezione da West Nile Virus

L'infezione da WNV dovrebbe essere sospettata nei bambini che durante i mesi in cui sono presenti zanzare presentano una febbre di origine sconosciuta, febbre e rash, encefalite, meningite, o paralisi flaccida acuta. In questi casi va indagato se nella zona di residenza del paziente o in un'area in cui il paziente ha viaggiato siano stati documentati casi di WNV in animali o tra gli uomini.

La diagnosi può essere confermata dimostrando la presenza di IgM specifiche o del genoma virale [10].

La West Nile Fever si verifica nel 20% circa dei bambini che contraggono l'infezione; il 50% di questi presenta un rash maculo papulare su tronco e braccia e i sintomi acuti durano tipicamente 3-10 giorni.

Nelle nazioni interessate, vengono attuate indagini di laboratorio su sangue e su organi, per ridurre il rischio di trasmissione associato a trasfusioni o trapianti [11 12].

La prevenzione e il trattamento

Il cardine della prevenzione è l'adozione di misure di protezione personale per evitare la puntura di zanzara (ad es. repellenti per insetti da usare sulla cute). È importante anche la lotta ambientale al vettore, con l'uso di prodotti larvicidi e la disinfestazione verso le zanzare adulte.
Il trattamento dei casi si basa sostanzialmente sull'uso di farmaci di supporto. Di recente è stata suggerita la terapia con immunoglobuline endovena, mentre la plasmaferesi sembra essere utile nei casi di PFA per rimuovere rapidamente la presenza di auto-anticorpi che possono essere indotti dall'infezione.

Lo sviluppo di un vaccino

Data la vasta diffusione dell'infezione da WNV, c'è un grande interesse verso lo sviluppo di un vaccino. Studi animali di differenti prodotti depongono per la sua efficacia, tuttavia, pur in presenza di dati preliminari di efficacia e sicurezza, è improbabile che nei prossimi anni sarà disponibile un vaccino per uso umano [13]. Le analisi costo beneficio condotte finora suggeriscono che la vaccinazione universale non sia costo efficiente, ma non sono state condotte valutazioni mirate su gruppi di popolazione ad alto rischio. Inoltre, i metodi utilizzati per stimare il valore economico dei vaccini contro il WNV non hanno considerato i costi indiretti della malattia, come i giorni di lavoro persi dai genitori per accudire i loro bambini.
Nell'attesa di uno strumento di prevenzione primaria, è importante che il pediatra consideri la possibilità di questa infezione anche per i bambini italiani, se presentano sintomi compatibili durante la stagione estiva e l'autunno, cioè nei mesi in cui nella nazioni a clima temperato è maggiore il rischio di puntura di zanzara.

Il cardine della prevenzione è l'adozione di misure di protezione personale per evitare la puntura di zanzara, mentre il trattamento dei casi si basa sostanzialmente sull'uso di farmaci di supporto.

Bibliografia

1. Lindsey, NP, Hayes, EB, Staples, JE, et al. *West Nile virus disease in children, United States, 1999-2007*. Pediatrics 2009;123:e1084-9.
2. Smithburn K, Hughes T, Burke A, et al. *A Neurotropic Virus Isolated from the Blood of a Native of Uganda*. Am J Trop Med 1940;20(Supp 1):471-92.
3. Rizzo C, Vescio F, Declich S, et al. *West Nile virus transmission with human cases in Italy, August - September 2009*. Euro Surveill 2009:14:pii19353
4. Zeller H, Lenglet A, Van Bortel W. *West Nile virus: the need to strengthen preparedness in Europe*. Euro Surveill 2010;15:pii19647.
5. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. *Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002*. N Engl J Med 2003;349:1236-45.
6. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, et al. *West Nile Virus in the New World: Trends in the Spread and Proliferation of West Nile Virus in the Western Hemisphere*. Zoonoses Public Health 2009 May 20 [Epub ahead of print].
7. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, et al. *West Nile virus-associated flaccid paralysis*. Emerg Infect Dis 2005:11:1021-7.
8. Huhn GD, Dworkin MS. *Rash as a prognostic factor in West Nile virus disease*. Clin Infect Dis 2006;43:388-9.
9. LaBeaud AD, Lisgaris MV, King CH, et al. *West Nile virus infection: neurologic disease presentations during the 2002 epidemic in Cuyahoga County, Ohio*. Pediatr Infect Dis J 2006:25:751-3.
10. Busch MP, Kleinman SH, Tobler LH, et al. *Virus and antibody dynamics in acute west nile virus infection*. J Infect Dis 2008;198:984-93.
11. Capobianchi MR, Sambri V, Castilletti C, et al. *Retrospective screening of solid organ donors in Italy, 2009, reveals unpredicted circulation of West Nile virus*. Euro Surveill 2010;15:pii19648.
12. Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M, et al. *Transfusion-associated transmission of West Nile virus, United States 2003 through 2005*. Transfusion 2006:46:2038-46.
13. McDonald WF, Huleatt JW, Foellmer HG, et al. *A West Nile virus recombinant protein vaccine that coactivates innate and adaptive immunity*. J Infect Dis 2007;195:1607-17.