

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica

Manuela Moncada

Editore

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

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Luciana Indinnimeo

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Iride Dello Iacono

Consiglieri

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

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

06

dicembre 2011 • anno XXV



EDITORIALE

1

IL MEGLIO DI PAI NEL 2011

2

ALLERGIE

La diagnosi di allergia alle profiline

A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP

Neri Pucci, Riccardo Asero, Mauro Calvani, Giovanni Cosimo Indirli, Stefania La Grutta

3



IMMUNOLOGIA

Le malattie autoinfiammatorie: quando sospettarle e come orientarsi

Marco Gattorno, Roberta Caorsi

16



Immunomodulanti naturali: le immunoglobuline IgG dal laboratorio alla clinica

Giuseppe Luzi

27



VACCINI

I pediatri e i determinanti della vaccinazione anti-influenzale: un'indagine di conoscenza, attitudine e pratica

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Giofi degli Atti, Caterina Rizzo, Martina del Manso, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Milena Lo Giudice

36



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



Autori stranieri o argomenti internazionali



Revisione sistematica



Contributo originale



Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



Materiale iconografico



Caso clinico



Autore/i di età inferiore a 40 anni



Critical Appraised Topic



Commissione SIAIP

Riflessioni sulla ricerca medica

Gli ultimi dati relativi al 2010 non confortano, sono i peggiori degli ultimi 30 anni. Vero, si riferiscono agli anni peggiori dell'economia globale e il trend non si è invertito sia sui prodotti che esportiamo che su quelli che portiamo nei confini, pessimo segno di una economia malata. Intanto all'orizzonte una nuova mina vagante ci crea nuovi timori sull'occupazione e questa volta riguarda l'occupazione di qualità.

I centri di ricerca dell'industria chimico-farmaceutica presenti sul nostro territorio sono in difficoltà e a rischio di chiusura. Occasione per pensare a costruire un vero programma nazionale di ricerche, che abbia nell'Università il perno del sistema e riesca ad attivare programmi e progetti in collaborazione con le imprese. Il nostro deficit di investimenti in ricerca e innovazione è ben noto a tutti. Va anche ricordato che un basso numero di player nostrani determina un numero limitato di centri di studio. Fare ricerca in Italia è cosa assai difficile. Altri paesi in Europa incentivano la ricerca con sensibili riduzioni fiscali, nei paesi Anglosassoni gli enti locali contribuiscono all'insediamento di centri di ricerca e per almeno un triennio consentono la deduzione delle imposte fino al 50%. Adesso l'emergenza occupazione qualificata potrebbe aiutare a dare una svolta e far partire un piano che coinvolga le maggiori università. L'esempio più significativo per accelerazione e dimensioni dei risultati ottenuti è sicuramente quello del Politecnico di Torino, negli ultimi dieci anni ha saputo catturare un elevato numero di imprese, essenzialmente straniere, e costruire con loro ampi e duraturi progetti. Bene ancora ricordare quante occasioni si sono perse in passato su grandi filoni industriali produttivi. Così è stato per la chimica, la fisica e la matematica e tanto altro. Per voltare pagina e dare impulso al piano servono però sia risorse pubbliche che incentivi. Oltre al certo e copioso investimento pubblico, andrebbe anche stimolata la volontà di fare ricerca da parte delle imprese: consentire loro di dedurre dalle tasse ogni euro investito in ricerca effettuata con le università prescelte farebbe sicuramente la differenza per far decollare un grande progetto per fare innovazione. Ogni altro contentino a chi oggi vuole chiudere i battenti servirebbe a poco, anzi rischierebbe di sperperare inutilmente risorse pubbliche a pioggia. Un altro spunto di riflessione, su cui ho già avuto modo di esprimermi, riguarda le istituzioni di finanziamento, soprattutto orientate a finanziare ricerche di tipo specialistico, mentre i finanziamenti interdisciplinari ancora oggi sono più difficili da promuovere. Puntare sul risveglio della ricerca e sostenerla con opportuni mezzi è l'unico percorso possibile per renderla una componente vincente del Paese. Gli altri lo fanno, fondamentale per noi non perdere altro tempo. La SIAIP, promuovendo studi e ricerche in ambito immunoallergologico, anche in collaborazione con altre Società Scientifiche, deve diventare parte attiva di questo progetto. La cosa positiva è che abbiamo ricercatori e università per poterlo fare presto e bene!

Luciana Indinnimeo

Presidente della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



luciana.indinnimeo@uniroma1.it

Il meglio di PAI nel 2011




In esclusiva per i lettori della RIAP una selezione degli articoli più interessanti di PAI del 2011. Gli editor di PAI segnalano in ogni numero gli articoli di maggiore interesse clinico-scientifico (EC, editor choice) e quelli di maggiore interesse didattico (JMA). Per chi avesse perso qualcuno di questi contributi, una breve guida per leggerli oppure per rileggerli.

Buona lettura!



Agosto

- 1 Furuhielm C, Warstedt K., Fagerås M., et al. *Allergic disease in infants up to two years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:505-14. 
- 2 Schouten B, van Esch BCAM, Groot Kormelink TG, et al. *Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:537-42. 




Settembre

- 1 Vargas PA, Sicherer SH, Christie L, et al. *Developing a food allergy curriculum for parents.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:575-82. 
- 2 Arga M, Bakirtas A, Catal F, et al. *Training of trainers on epinephrine autoinjector use.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:590-3. 
- 3 Caubet J-C, Pichler WJ, Eigenmann PA. *Educational case series: Mechanisms of drug allergy.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:559-67. 

Novembre

- 1 Caudri D, Wijga AH, Smit H, et al. *Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: evidence for under and overtreatment.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:652-9. 
- 2 Hicks WB, Nageotte CG, Wegienka G, et al. *The association of maternal prenatal IgE and eczema in offspring is restricted to non-atopic mothers.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:684-7. 

Dicembre

- 1 Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. *Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:803-7. 
- 2 van Esch BCAM, Schouten B, de Kivit S, et al. *Oral tolerance induction by partially hydrolyzed whey protein in mice is associated with enhanced numbers of Foxp3+ regulatory T-cells.* *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:820-6. 
- 3 Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. *Modern management of primary B-cell immunodeficiencies.* *Pediatr Allergy Immunology* 2011;22:758-69. 

La diagnosi di allergia alle profiline

A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP

Neri Pucci¹, Riccardo Asero², Mauro Calvani³ (coordinatore),
Giovanni Cosimo Indirli⁴, Stefania La Grutta⁵



Parole chiave : profiline, panallergeni, sindrome orale allergica

Abstract

Le profiline sono proteine altamente conservate presenti in tutte le cellule eucariotiche. Ciò è alla base della cross-reattività delle IgE specifiche per questi allergeni e quindi delle conseguenti sensibilizzazioni crociate tra pollini ed alimenti di origine vegetale (pan-allergeni).

Le profiline sono labili alla digestione e alla cottura e quindi determinano generalmente reazioni allergiche lievi definite sindrome orale allergica (SOA). L'Allergia alle profiline si ritrova fundamentalmente in soggetti con pollinosi che presentano SOA dopo ingestione di alimenti vegetali, ed è da ricercare nei bambini che presentino sensibilizzazioni multiple ad almeno 5 pollini, spesso non alla parietaria. In caso di sintomatologia respiratoria la presenza di IgE specifiche per la profilina deve alertare sulla possibilità che alcune delle positività per i pollini riscontrate non sia dovuta ad un allergene maggiore ma a cross reattività delle diverse profiline. Reazioni allergiche ad alcuni alimenti (melone, anguria, banana, agrumi e/o pomodoro) possono essere considerate un marker di allergia alle profiline, dopo avere escluso l'allergia al lattice. Ponendo la diagnosi di allergia alle profiline è possibile consentire la assunzione, se desiderata, degli alimenti responsabili di SOA, ma solo nel caso in cui sia anche possibile escludere l'allergia amolecole di vegetali e frutta note come possibili cause di reazioni allergiche gravi. La diagnosi può essere fatta mediante SPT o con la ricerca delle IgE specifiche utilizzando kit del commercio.

Introduzione

Negli ultimi anni il notevole aumento delle conoscenze circa la composizione molecolare degli allergeni e la possibilità di clonare e sintetizzare singole molecole ricombinanti ha modificato la diagnosi delle allergie alimentari e respiratorie. Oggi è possibile non solo dosare le IgE specifiche per gli estratti di una fonte allergenica

(ad esempio Betulla), ma anche quelle dirette verso le singole molecole allergeniche di cui la fonte allergenica è costituita (nel caso della betulla le molecole Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4). Dato che ogni fonte allergenica è costituita da numerose molecole, con caratteristiche allergeniche diverse tra loro, è evidente come sia necessario un continuo aggiornamento delle conoscenze da

¹ SOD di Immunoallergologia, AOU "A. Meyer", Firenze; ² Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI); ³ UOC di Pediatria e Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; ⁴ UOS di Allergologia Pediatrica, Ospedale di Copertino (LE), ASL/LE; ⁵ U.O.S. Ambiente e Salute - ARPA Sicilia, IBIM CNR, Palermo

parte del pediatra, il quale dovrebbe essere in grado di conoscere il significato e l'importanza clinica delle diverse indagini diagnostiche molecolari.

Le profiline sono una famiglia di proteine altamente conservate, presenti in tutte le cellule eucariotiche delle piante dei funghi, dei protozoi, degli animali e dei virus. Sono localizzate prevalentemente nella periferia del citoplasma, talora associate alla superficie interna della membrana cellulare. Tra le loro funzioni vi è probabilmente quella di regolare la polimerizzazione della actina, cui si legano, nel citoscheletro, catalizzando lo scambio di nucleotidi e la aggiunta di monomeri ai filamenti di actina, oltre che di agire come mediatori della comunicazione tra le membrane ed il citoscheletro ¹².

Di solito le profiline sono allergeni minori dei pollini, ovvero sensibilizzano meno del 50% degli allergici a quel polline, mentre possono essere degli allergeni maggiori (sensibilizzare oltre il 50%) in alcuni alimenti di origine vegetale. La prevalenza della sensibilizzazione verso le profiline varia nelle diverse aree geografiche, minore in Scandinavia che non nel centro o sud Europa ³, ma anche in relazione alle caratteristiche allergologiche delle popolazioni studiate. In generale comunque la prevalenza di sensibilizzazione oscilla tra il 20 e il 30% nei soggetti allergici alla betulla, alle graminacee e all'ambrosia, mentre potrebbe essere maggiore negli allergici al *Chenopodium album* ⁴ (appartenente alle Amarantacee), alla *Mercurialis annua* ⁵ (appartenente alle Euforbiacee) e alla *Phoenix dactylifera* ⁶ (la palma da dattero).

Poiché le profiline sono presenti nei pollini di numerose piante, ma anche in numerosi alimenti di origine vegetale, lo sviluppo di una sensibilizzazione allergica verso una profilina comporta, a causa della elevata similitudine tra le diverse profiline, la frequente insorgenza di cross-reattività tra diversi inalanti e tra inalanti ed alimenti.

Scopo dell'articolo è di fornire informazioni che possano aiutare il pediatra a conoscere le varie problematiche connesse alla allergia alla profilina, utili ad orientare correttamente l'approccio diagnostico e terapeutico nella pratica clinica quotidiana.

Le profiline in natura e la loro cross reattività

Cosa sono in natura

Le profiline costituiscono una famiglia di proteine altamente conservate; il nome "profiline" deriva dal-

la prima descrizione di Carlsson ⁷, il quale parlò di "complesso *profilamentoso*" ad indicare la struttura proteica di basso peso molecolare associata alla actina del citoscheletro cellulare. L'actina è uno dei filamenti proteici principali del citoscheletro, struttura che costituisce, per analogia macroscopica, la funzione muscolare, di movimento, ossea e di sostegno della cellula.

Più in dettaglio le profiline catalizzano l'aggiunta di monomeri ai filamenti di actina preformati ⁸, contribuendo così alla cinesi cellulare, alla regolazione del flusso plasmatico degli organelli, all'allungamento cellulare, alla crescita dei tubetti pollinici e alla formazione dei peli radicali delle piante che consentono alle radici un aumento della superficie di assorbimento ⁹. Inoltre, interagendo con altri ligandi, come il fosfatidilinositolo-bisfosfato, la profilina è un mediatore della trasduzione dei segnali intercellulari ⁹.

Struttura primaria e tridimensionale

La sequenza primaria delle profiline si compone di 125-153 aminoacidi, con peso molecolare, nelle isoforme descritte, da 12 a 15 kDa e punto isoelettrico tra 4,3 e 9,2. La struttura tridimensionale delle profiline presenta un comune motivo strutturale che ne determina la cross-reattività IgE ¹⁰, come in Figura 1, dove la prima profilina allergenica, descritta nel polline della Betulla e denominata Bet v 2 ¹¹ è confrontata con la profilina Hev b 8 del lattice.

Le profiline di mammiferi e di amebe hanno evidenziato strutture molto simili ¹² e, nonostante la sequenza aminoacidica di molecole così tassonomicamente lontane sia diversa (comunque con una omologia media

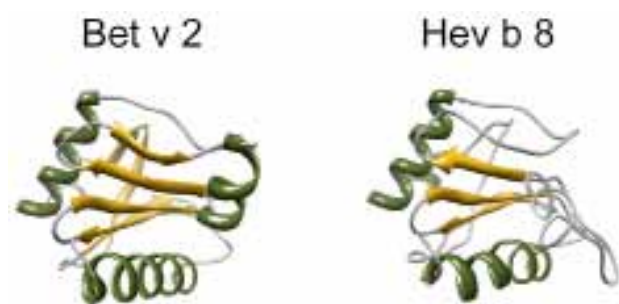


Figura 1. Struttura tridimensionale della profilina del polline di betulla (Bet v 2) e dell'*Hevea brasiliensis* (Hev b 8, lattice): la struttura si compone di due α -eliche (in verde) e di un β -foglietto (in giallo) di 5 filamenti antiparalleli. Le 2 profiline hanno una omologia di sequenza del 75% (Hauser10).

del 75%), la struttura complessiva è fortemente omogenea ed altamente conservata.

Storia

Agli inizi degli anni novanta la profilina fu identificata come allergene nel polline di betulla da Valenta¹¹ mediante sieri di pazienti allergici e immunoblot con estratti pollinici di betulla. L'allergene Bet v 2 fu identificato come profilina e clonato. Questa sostanza fu poi riscontrata in altri granuli pollinici (*Pheum pratensis*, *Artemisia vulgaris*)¹. La cross-reattività tra profilina di composite (Art v 4) e ambrosia (Amb a 8) è stata successivamente dimostrata¹³. Ancora si è evidenziata cross-reattività tra polline di graminacee e betulla con le profiline alimentari della nocciola (Cor a 2) e delle rosacee (Fra a 4, Mal d 1, Pru av 4, Pru du 4, Pru p 4, Pyr c 4)¹⁴.

Profiline di rilevanza allergologica sono state trovate, oltre che nella betulla (Bet v 2), nella pera (Pyr e 4), ciliegia (Pru av 4), pesca (Pru p 4), nocciola (Cor a 2), sedano (Api g 4), banana (Mus p 4), melone (Cuc m 2), arachidi (Ara h 5), pomodoro (Lyc e 1), soia (Gly m 3), ananas (Ana e 1), lattice (Hev b 8), ecc. (Tab. I).

Come avviene la sensibilizzazione?

Poiché le profiline sono denaturate dal calore e dalla digestione gastrica, la sensibilizzazione non avviene solitamente per via digestiva bensì per via respiratoria attraverso i pollini cross-reattivi: si parla in tal caso di allergeni alimentari incompleti di classe II. Nei soggetti sensibilizzati l'ingestione di vegetali con profiline determina usualmente reazioni locali, che si esprimono clinicamente come Sindrome Allergica Orale (SOA). Tali quadri clinici sono più frequenti nel bambino più grande e nell'adulto, a differenza degli allergeni alimentari cosiddetti di classe I (es. latte e uovo) la cui sensibilizzazione avviene prevalentemente per via digestiva ed è più frequente nel bambino piccolo¹⁵. Questo concetto potrebbe anche spiegare l'assenza di reattività allergica nei confronti delle profiline di origine animale, le quali, oltre ad essere tassonomicamente più vicine a quelle umane, e quindi più "tolerate", rispetto alle proteine vegetali, vengono digerite prima di venire a contatto con il sistema immunitario intestinale¹⁶. All'origine della reattività nei confronti delle profiline vi è la sensibilizzazione ai pollini, considerando che la sensibilizzazione a profiline di alimenti vegetali è presente esclusivamente in pazienti IgE positivi per pollini. Non c'è invece evidenza di una sensibilizzazione primaria per profiline vegeta-

Poiché le profiline sono denaturate dal calore e dalla digestione gastrica, la sensibilizzazione non avviene solitamente per via digestiva bensì per via respiratoria attraverso i pollini cross-reattivi.

li alimentari. Più controversa è la possibilità di una sensibilizzazione primaria all'Hev b 8 (profilina del lattice), dato che pazienti allergici al lattice possono essere negativi per pollini di alberi e per Bet v 2; ciò può indicare che epitopi profilinici del lattice possono essere non cross-reattivi con Bet v 2, sebbene anche altri pollini possano essere causa della sensibilizzazione alle proteine del lattice. Tra le profiline polliniche, quelle delle graminacee sembrano essere le più importanti per la sensibilizzazione, specie in Europa centro-meridionale. Ciò può essere dovuto ad alcuni fattori tra cui l'elevato contenuto in profiline (Phl p 12) di quel polline, la maggiore "avidità" per le IgE delle profiline delle graminacee rispetto a quelle della betulla e soprattutto la elevata concentrazione di polline di graminacee rispetto alla betulla nella stagione pollinica¹⁶. Analogamente la betulla (Bet v 2) rappresenta la fonte di sensibilizzazione principale alle profiline nel nord Europa; una situazione intermedia si verifica nell'Europa centrale. In sintesi il sensibilizzante primario dipende dalla concentrazione pollinica in una specifica regione¹⁷.

Cross-reazioni

Numerose profiline allergeniche sono state identificate nei pollini, nel lattice, ma soprattutto in alimenti vegetali; la loro presenza ubiquitaria e la loro stabilità di struttura nel regno vegetale sono alla base della nota cross-reattività delle IgE specifiche per questi allergeni, e quindi delle conseguenti sensibilizzazioni crociate tra pollini e alimenti di origine vegetale; la proprietà delle profiline di funzionare come allergene e di essere presenti in molte specie vegetali distinte hanno portato a coniare il termine "pan-allergene",

Tab. I. Elenco delle profiline allergeniche (da Santos, 2011¹⁶, mod.).

| Allergene | Isoforme | Specie vegetale | |
|----------------------|--|--------------------------------|------------------|
| | | Nome scientifico | Nome comune |
| Polline | | | |
| Amb a 8 | Amb a 8.0101 Amb a 8.0102 | <i>Ambrosia artemisifolia</i> | Ambrosia |
| Ara t 8 | | <i>Arabidopsis thaliana</i> | Crescione |
| Art v 4 | | <i>Artemisia vulgaris</i> | Artemisia |
| Bet v 2 | | <i>Betula verrucosa</i> | Betulla |
| Che a 2 | | <i>Chenopodium album</i> | Amaranto |
| Cro s 2 | | <i>Crocus sativus</i> | Zafferano |
| Cyn d 12 | | <i>Cynodon dactylon</i> | Gramigna |
| Hel a 2 | | <i>Heliantus annuus</i> | Girasole |
| Mer a 1 | | <i>Mercurialis annua</i> | Mercorella |
| Ole e 2 | | <i>Olea europaea</i> | Olivo |
| Par j 3 | Par j 3.0101 | <i>Parietaria judaica</i> | Parietaria |
| Phl p 12 | Phl p 12.0101 Phl p 12.0102 Phl p 12.0103 | <i>Phleum pratense</i> | Coda di topo |
| Pho d 2 | | <i>Phoenix dactylifera</i> | Palma da dattero |
| Cibo vegetale | | | |
| Ana c 1 | | <i>Ananas Comosus</i> | Ananas |
| Api g 4 | | <i>Apium graveolens</i> | Sedano |
| Ara h 5 | | <i>Arachis hypogaea</i> | Arachide |
| Cap a 2 | | <i>Capsicum annum</i> | Peperone |
| Cit s 2 | | <i>Citrus sinensis</i> | Arancia |
| Cor a 2 | | <i>Corylus avellana</i> | Nocciola |
| Cum m 2 | | <i>Cucumis melo</i> | Melone |
| Dau c 4 | | <i>Daucus carota</i> | Carota |
| Fra a 4 | | <i>Fragaria ananassa</i> | Fragola |
| Gly m 3 | Gly m 3.0101 | <i>Glycine max</i> | Soia |
| yc e 1 | | <i>Lycopersicum exculentum</i> | Ananas |
| Mal d 4 | Mal d 4.0101 | <i>Malus domestica</i> | Mela |
| Mus xp 1 | | <i>Musa x paradisiaca</i> | Banana |
| Pru av 4 | | <i>Prunus avium</i> | Ciliegia |
| Pru p 4 | Pru p 4.0101 | <i>Prunus persica</i> | Persica |
| Pyr c 4 | | <i>Pyrus communis</i> | Pera |
| Tri a 12 | Tri a 12.0101 Tri a 12.0102 Tri a 12.0103 Tri a 12.0104 | <i>Triticum aestivum</i> | Grano |
| Latice | | | |
| Hev b 8 | | <i>Hevea brasiliensis</i> | Latice |

poi attribuito ad altre categorie di proteine, ad esempio le LTP.

La prevalenza della sensibilizzazione alle profiline varia dal 5 al 40% negli allergici; è relativamente frequente tra i pazienti con pollinosi (circa 20%), ma è ancora più frequente tra quelli con pollinosi multiple¹⁷. I pazienti che hanno IgE specifiche verso le profiline hanno, o sono a rischio di avere, una sensibilizzazione multipla per pollini e per alimenti cross-reattivi con pollini¹⁰. In generale, il 10-30% dei pazienti con allergie alimentari associate ad una pollinosi evidenzia nel siero anticorpi IgE specifici verso la profilina.

La cross-reattività tra profiline non è uguale per tutti i pollini: per l'artemisia, ad esempio, la profilina Art v 4 cross-reagisce con le profiline delle graminacee, dell'ambrosia e della betulla, ciò che non si verifica per la parietaria (Par j 3).

Gli epitopi profilinici riconosciuti dalle IgE specifiche sono di natura conformazionale e non lineare e, sebbene la cross-reattività sia anche correlata al grado di omologia sequenziale, essa dipende dalla "esposizione" degli epitopi nella struttura conformazionale. Ciò può rendere ragione della cross-reattività tra specie diverse e, allo stesso tempo, della possibilità che profiline provenienti da stesse famiglie possano non cross-reagire (es. tra le euforbiacee *Mercurialis annua* e *Hevea brasiliensis*)^{16 18}.

All'interno del regno vegetale si sono dimostrate reattività crociate tra profiline di varie specie: pollini, frutta, verdura, noci varie e spezie. Ad esempio sieri di pazienti con allergia alla betulla sono stati testati in immunoblot con estratti di mela, pera, sedano, carota e patata, le cui profiline sono state riconosciute dalle IgE specifiche: la presenza di Bet v 2 ricombinante riduceva marcatamente il legame alle profiline, dimostrandone così la cross-reattività¹⁹.

I pazienti che hanno IgE specifiche verso le profiline hanno, o possono avere, una sensibilizzazione multipla per pollini e per alimenti cross-reattivi con pollini.

Svariati sono gli aspetti clinici di cross-reattività, trattati nella sezione successiva, dove sono coinvolte profiline di varia origine che generano diversi quadri di sindromi pollini-alimenti; tra le altre: graminacee, patata, sedano, mela, arachide, grano²⁰ (si tratta di uno studio in vitro) e, anche se di dubbia interpretazione, la cosiddetta sindrome sedano-betulla-artemisia-spezie²¹.

Gli aspetti clinici

Sebbene le profiline rappresentino un allergene ormai riconosciuto in molteplici sorgenti allergeniche sia inalatorie che alimentari, il loro ruolo nel provocare "sintomi" allergici è ancora dibattuto nell'ambito dell'allergia alimentare e dell'allergia respiratoria¹⁶. Uno studio di Wensing et al. eseguito su 52 pazienti sensibilizzati ai pollini (betulla, graminacee e artemisia), e con IgE verso almeno 1 alimento di origine vegetale, ha dimostrato che la sensibilizzazione nei confronti delle profiline allarga lo spettro di cross-sensibilizzazione agli alimenti, ma a questo raramente corrispondono sintomi clinici agli stessi; invece la sensibilizzazione nei confronti di Bet v 1, riduce lo spettro di alimenti cross-reattivi, aumentando la rilevanza clinica²². Al contrario, Asero e coll. hanno recentemente pubblicato uno studio nel quale 200 pazienti pollinosici con reazioni avverse ad alimenti, sono stati testati mediante prick test con la profilina naturale purificata della palma da datteri (Pho d 2) e Mal d 1 e Pru p 3. Il 30% dei pazienti è risultato sensibilizzato alla profilina, oltreché altri pollini; inoltre, il 57% dei sensibilizzati alla profilina riportava una storia di reazioni ad alimenti di origine vegetale (frutti della famiglia delle *Rosaceae*, noci, melone, anguria, pomodoro, ananas, agrumi e banana) e il 62% di questi era monosensibilizzato alla profilina. Alla luce di questi risultati, gli Autori hanno concluso che la profilina deve essere considerata un allergene alimentare clinicamente rilevante²³. Una possibile spiegazione per tali discrepanze è che i soggetti monosensibilizzati alle profiline sono pochi, essendo la maggior parte anche sensibilizzati ad altri allergeni cross-reattivi di pollini e alimenti vegetali, come Bet v 1 o Art v 1 o ad allergeni primari di alimenti così come le LTP, un fatto che ha certamente ostacolato una chiara definizione del ruolo clinico delle profiline. Naturalmente, per superare questi ostacoli, sarebbe necessario studiare pazienti selezionati con monosensibilizzazione alle profiline²⁴, oppure effettuare studi clinici basati sull'effettuazione di test di provocazione con profiline purificate naturali o ricombinanti¹⁶.

Le profiline come allergeni alimentari

Le caratteristiche cliniche delle profiline in questo ambito, derivano da 2 peculiarità proprie di queste molecole allergeniche: 1) la presenza in tutte le cellule eucariotiche¹⁶ e la elevata conservazione delle strutture primarie²⁵; 2) la degradazione ad opera dei processi digestivi e dal calore¹⁰. Quest'ultimo aspetto potrebbe derivare dal coinvolgimento di epitopi labili conformazionali²⁶. Alla prima caratteristica consegue la cross-reattività IgE²⁶, pertanto la sensibilizzazione alle profiline costituisce un fattore di rischio per reazioni allergiche a sorgenti allergeniche multiple polliniche e alimentari¹⁰. Dalla seconda caratteristica deriva l'osservazione che le profiline sono in grado di determinare generalmente sintomi lievi e limitati alla Sindrome Orale Allergica (prurito alle labbra, alla lingua, al palato, alle orecchie e alla gola, associato o meno a lieve angioedema delle stesse sedi) indotta dagli alimenti crudi^{25 27}. Sembra, comunque, che quest'ultima regola possa avere importanti eccezioni: non tutte le profiline si dimostrano sensibili alla processazione degli alimenti. Ad es. la profilina del sedano (Api g 4), sembra essere parzialmente resistente al calore e conseguentemente può provocare sintomi anche con l'alimento cotto^{10 16}; in un caso di reazione al frutto del litchi, le IgE mostravano identità di legame alle profiline del frutto fresco e inscatolato, dimostrando che la processazione dell'alimento non cambiava l'allergenicità delle profiline¹⁶. Anche la regola che le profiline possano causare sintomi ristretti alla cavità oro-faringea, può presentare delle eccezioni, se la quantità dell'allergene nel tratto gastro-intestinale eccede le capacità digestive degli enzimi, o se sono presenti alcuni fattori di rischio per reazioni severe. Nel caso precedentemente menzionato di reazione allergica al frutto del litchi, la presentazione clinica era l'Anafilassi e la profilina era l'unico allergene identificato dalle IgE del paziente all'immunoblot con il frutto. Veniva suggerito che la severità della reazione poteva essere attribuita all'alto contenuto di profilina del litchi; in ogni caso non si può escludere *a priori* l'allergia alle profiline, quando si abbia a che fare con un paziente con una reazione più severa¹⁶.

Le profiline sono state coinvolte in numerose sindromi polline-alimenti, come allergeni cross-reattivi tra queste 2 sorgenti e sembra che la reattività alle profiline delle graminacee sia più strettamente collegata all'allergia alla frutta, rispetto alla sensibilizzazione alla profilina della betulla²⁶. In questi casi in particolare, come già detto, la sensibilizzazione primaria si ve-

rifica tramite le vie respiratorie a una proteina omologa presente in un inalante, e l'allergia alimentare compare più tardi come conseguenza della cross-reattività IgE mediata. Si deve precisare che, sebbene il termine "sindrome allergica orale (SOA)", sia stato usato in passato per indicare qualsiasi reazione indotta da alimenti vegetali in pazienti pollinosici, la definizione "sindrome polline-alimenti" appare più indicata, dato che in questi pazienti vi può essere un coinvolgimento sistemico anche in assenza di sintomi orali, ed anche perché sintomi orali possono essere provocati da qualsiasi tipo di alimento, di origine vegetale o animale, legato o meno ad allergie ad inalanti o lattice²⁷.

Nella Tabella II vengono riportate le principali sindromi polline-alimenti in cui sono coinvolte le profiline^{16 28 29}.

La reattività clinica ad alcuni alimenti sembra caratteristica della sensibilizzazione alle profiline. Asero e coll. hanno studiato 71 pazienti con storia di SOA da frutta e vegetali, non sensibilizzati al lattice e LTP, con allergia confermata da SPT con alimenti freschi, estratti commerciali o ambedue. L'ipersensibilità a Bet v 2 è risultata strettamente associata all'allergia clinica ad agrumi, melone, anguria, banana e pomodoro. La sensibilità della storia clinica di SOA (confermata dalla positività dello SPT), indotta da ognuno di questi alimenti o da una combinazione di essi, come mezzo per rilevare una sensibilizzazione alle profiline, era dell'85%. La specificità di una storia di SOA indotta da ciascuno di questi frutti, come marker di sensibilizzazione alle profiline superava l'85% in tutti i casi e il VPP era tra il 69 e il 91%²⁴. Lo stesso Autore, in uno studio molto recente, ha confermato il ruolo delle profiline nell'indurre sintomi clinici di SOA, in pazienti sensibilizzati al polline dell'ambrosia, e con reazioni cliniche al melone e all'anguria³⁰.

Al contrario, è necessario precisare, come già accennato, che la sindrome sedano-betulla- artemisia- spezie si caratterizza per la presenza di sintomi severi in seguito all'ingestione degli alimenti vegetali interessati sia cotti che crudi, caratteristica che male si accorda con le proprietà chimico-fisiche delle profiline (facile degradabilità)³¹. L'allergene o gli allergeni responsabili della cross-reattività in questa particolare sindrome sono ancora poco definiti.

Diversamente da quanto avviene nel mondo vegetale, le profiline degli alimenti derivati dagli animali sembrano, come già detto, prive di potere allergenico.

Tab. II. Sindromi allergiche polline-alimenti coinvolgenti le profiline.

| Sindrome | Polline | Allergene pollinico | Famiglia alimenti vegetali | Alimenti vegetali e relative profiline | Localizzazione geografica |
|-------------------------|------------|--|---|---|---------------------------|
| Betulla-sedano | Betulla | Bet v 1 Bet v 2 | Apiaceae (Umbelliferae) | Sedano: Api g 4 Carota: Dau c 4 | Nord-Europa |
| | | | Rosaceae | Pesca: Pru p 4 Mela: Mal d 4 Fragola: Fra a 4 Ciliegia: Pru av 4 Pera: Pyr c 4 | Europa Centrale |
| Sedano-artemisia-spezie | Artemisia | Art v 4 CCD Molecole ad alto PM Germin-like proteins Osmotin-like proteins | Apiaceae | Sedano: Api g 4 Carota: Dau c 4 Anice: Pim a 2 Coriandolo: Cor s 2 Cumino: Cum c 2 Prezzemolo: Pet c 2 Finocchio: Foe v 2 Paprika: Cap a 2 Pepe | Europa Centrale |
| Artemisia-senape | | Art v 4 Art v 3 Molecole ad alto PM | Crucifere (Brassicaceae) | Mango: Man i 3 Aglio Cipolla: All c 4 Porro Senape: Bra ni 8 Broccoli Cavolo Cavolfiore | Europa Meridionale |
| Artemisia-pesca | | Art v 4 Art v 3 | Leguminoseae Rosaceae Prunoideae | Arachide: Ara h 5 Mandorla: Pru du 4 Pesca: Pru p 4 | Europa Meridionale |
| Ambrosia-melone-banana | Ambrosia | Amb a 8 Amb a 6 CCD Molecole ad alto PM | Cucurbitaceae | Melone: Cuc m 2 Anguria: Cit la 2 Cantalupo: Cuc m 2 Zucchini: Cuc p 2 Cetriolo: Cuc s 2 Banana: Mus xp 1 | USA |
| | | | Musaceae | | |
| Chenopodio-frutta | Chenopodio | Che a 2 Che a 3 Polcalcine | Rosaceae Cucurbitaceae Musaceae Liliaceae | Pesca: Pru p 4 Melone: Cuc m 2 Banana: Mus xp 1 Aglio | Europa Meridionale |
| Polline-frutta esotica | Asteraceae | Profiline | Musaceae Bromiliaceae Sapindaceae | Banana: Mus xp 1 Ananas: Ana c 1 Litchi: Lit c 1 | |
| Graminacee-frutta | Graminacee | Profiline CCD | Rosaceae | Pesca: Pru p 4 Mela: Mal d 4 Fragola: Fra a 4 Ciliegia: Pru av 4 Pera: Pyr c 4 | Europa Meridionale |
| Platano-frutta | Platano | Profiline? Pla a 3 | Corylaceae Leguminoseae Rosaceae Asteraceae (Composite) Graminaceae | Nocciola: Cor a 2 Arachide: Ara h 5 Cece Pesca: Pru p 4 Mela: Mald 4 Lattuga Mais: Zea m 12 | Europa Meridionale |

Le profiline in grassetto; CCD = Determinanti Carboidratici Cross-reattivi; PM = peso molecolare.

Le profiline come allergeni respiratori

Fino ad oggi pochi studi hanno riportato evidenze che le IgE contro le profiline contribuiscano all'espressione clinica delle allergie respiratorie; anzi, alcuni studi hanno negato un ruolo di tali allergeni nel determinismo di sintomi a carico delle vie aeree¹. Recentemente, tuttavia, sono comparsi dei lavori in cui le profiline naturali o ricombinanti sono state usate in test di provocazione. Niedelberger et al. hanno effettuato un test di provocazione nasale con allergeni ricombinanti in pazienti allergici ai pollini di alberi e/o di graminacee; 8 dei loro pazienti sono risultati positivi al test con rBet v 2, dimostrando che la profilina della betulla può indurre sintomi sull'organo bersaglio³². Ancora più recentemente, Ruiz-Garzà et al.³³ hanno investigato la risposta alle profiline, mediante test di provocazione eseguito in pazienti con rinite allergica stagionale, asma o ambedue. Su 28 pazienti, di cui 23 sensibilizzati ai pollini e alle profiline e 5 (soggetti controllo) ai pollini ma non alle profiline è stato effettuato un challenge con un estratto di Pho 2 (profilina della palma da dattero), usando una maschera facciale, con successiva valutazione delle risposte tramite la rinomanometria acustica, spirometria e test con metacolina. In 17 pazienti, il challenge ha provocato la positività del test bronchiale (caduta del FEV₁ del 30% o più) e in 8 di questi si è anche registrata la positività del test nasale; 16 pazienti erano positivi al test alla metacolina. Nessun paziente del gruppo di controllo ha presentato un challenge positivo con Pho d 2. Gli Autori hanno concluso sulla possibilità da parte delle profiline di provocare risposte bronchiali e nasali in pazienti con allergia ai pollini, e quindi sulla opportunità di considerarle un allergene respiratorio³³.

La limitata rilevanza clinica delle profiline respiratorie è confermata, comunque, in natura da un recente studio clinico su 200 pazienti adulti (età media 34 anni) allergici ai pollini. Lo studio è stato effettuato tramite esecuzione di SPT con polcalcina e profilina della palma da dattero. È stato dimostrato che su 16 pazienti (8%) che reagivano alla polcalcina, solo 4 (25%) presentavano sintomi durante tutti e 3 i periodi sintomatici (da Febbraio inoltrato a metà Maggio per la betulla e/o il cipresso, da Aprile inoltrato a metà Luglio per le graminacee e la parietaria e da metà Agosto a Settembre inoltrato per l'artemisia e l'ambrosia). Dei 40 (25%) pazienti che reagivano alla profilina, solo 4 (10%) presentavano sintomi durante tutti e 3 i periodi. La maggior parte dei pazienti sensibilizzati ai panallergeni presentava sintomi durante solo 1 dei

Fino ad oggi pochi studi hanno riportato evidenze che le IgE contro le profiline contribuiscano all'espressione clinica delle allergie respiratorie.

periodi considerati (più frequentemente quello centrale), suggerendo una sensibilizzazione primaria alle graminacee³⁴.

Le profiline e la "Latex-Fruit Syndrome"

È noto che un numero sostanziale di pazienti allergici al lattice presenta reazioni cliniche di tipo allergico anche nei confronti di diversi alimenti vegetali; la cross-reattività tra il lattice e tali alimenti (ananas, avocado, banana, castagna, fico, kiwi e altri) risultante in manifestazioni cliniche è stata definita "Latex-Fruit Syndrome". Diverse molecole cross-reattive sembrano implicate nel determinismo di questa sindrome (le chitinasi di classe I che condividono epitopi cross-reattivi con Hev b 6.02 o heveina, l'allergene maggiore del lattice; le β -1,3-Glucanasi, il lisozima). Meno chiaro appare il ruolo delle profiline in questa sindrome. In uno studio su soggetti allergici alla banana e all'ananas (tutti allergici alla betulla e in gran parte sensibilizzati anche alle graminacee), è stata riscontrata un'alta percentuale (~40%) di soggetti sensibilizzati alla profilina ricombinante della banana e dell'ananas. In base al risultato degli esperimenti di Immunoblot e EAST inibizione, che hanno dimostrato un più alto grado di inibizione con Bet v 2 e Hev b 8 (la profilina del lattice) nei confronti delle profiline dei 2 frutti, gli Autori hanno suggerito che la sensibilizzazione primaria alle profiline avvenga attraverso i pollini e il lattice. Il fatto, però, che nei soggetti sensibilizzati alle profiline, solo 2 pazienti nel gruppo di allergici alla banana e 2 nel gruppo di allergici all'ananas presentino reazioni cliniche al lattice, può dimostrare, secondo gli Autori, che la profilina del lattice è meno importante come sensibilizzante primario rispetto alla profilina dei pollini³⁵. A conclusioni decisamente diverse giunge uno studio di Ganglberger et al.³⁶ nel quale 50 pazienti allergici al lattice, lavoratori in centri di

cura, presentavano sensibilizzazione a Hev b 8 12 (24%); sintomi allergici a pollini e/o alimenti vegetali, e nessuno dei pazienti senza contemporanei sintomi a pollini e/o alimenti era sensibilizzato alla profilina del lattice. Su 34 pazienti affetti da spina bifida la sensibilizzazione a Hev b 8 veniva riscontrata in 2 (6%) e anche questi presentavano sintomi da pollini o alimenti vegetali. Questi due riscontri portavano gli Autori a concludere che la sensibilizzazione alla profilina del lattice si verifica, nella maggioranza dei casi, attraverso le profiline dei pollini o degli alimenti e che, pertanto, i soggetti pollinosici o con allergia alimentare sensibilizzati alle profiline possono essere a rischio di sviluppare allergia al lattice.

In ogni caso, la sensibilizzazione alla profilina del lattice sembra priva di rilevanza clinica. In uno studio di Quercia et al.³⁷, 7 pazienti identificati come sensibilizzati al lattice per la presenza di SPT positivi con l'estratto commerciale e/o per la presenza di IgE specifiche per il lattice, sono risultati monosensibilizzati a Hev b 8 ricombinante (la profilina del lattice) avevano una storia clinica negativa per allergia al lattice, use-test negativo, e sono stati sottoposti a intervento chirurgico in condizioni normali (non latex-safe), senza alcuna conseguenza. Al contrario, 10 pazienti sensibilizzati ad altri allergeni del lattice (Hev b 6, hev b 5, Hev b 11, Hev b 1), ma non a Hev b 8; presentavano una storia clinica significativa (orticaria, asma e/o rinite) di allergia al lattice, e test d'uso positivo tranne 1 ($p < 0,01$). Questi risultati suggeriscono che la monosensibilizzazione a Hev b 8, difficilmente risulta in reazioni allergiche in seguito all'esposizione al lattice e non rappresenta un'indicazione a pratiche medico-chirurgiche latex-free. Se questo è una conseguenza della poca rilevanza clinica dell'allergene in sé, oppure della mancanza della profilina nel prodotto in lattice finito, è ancora da stabilire, ma è probabile che la profilina scompaia durante i processi di vulcanizzazione della gomma³⁷.

Diverse molecole cross-reattive sembrano implicate nel determinismo della Latex-Fruit Syndrome, ma il ruolo delle profiline non è chiaro.

La diagnosi di allergia alle profiline

L'iter diagnostico dell'allergia alle profiline risente di alcuni aspetti che possono condizionarne l'esito, quali: 1) le profiline sono ubiquitarie, sono pan-allergeni ed i pazienti sensibilizzati alle profiline possono presentare risultati diagnostici falsi positivi; 2) il paziente sensibilizzato a profiline (dal punto di vista alimentare) può reagire con uno spettro assai ampio di alimenti vegetali e il prick by prick risulta positivo praticamente con qualsivoglia alimento vegetale; 3) nelle zone in cui la pollinosi da Betulla non c'è, il paziente monosensibile a profilina (dal punto di vista alimentare) rappresenta l'archetipo della *pollen-food allergy syndrome*; 4) per la maggior parte delle profiline contenute negli alimenti derivati da piante non è dimostrato un coinvolgimento nella sindrome di reattività crociata tra pollini e alimenti e raramente è dimostrata un'associazione convincente con aspetti clinici di allergia alimentare; 5) il consumo di alimenti crudi da parte dei soggetti sensibilizzati a profiline determina reazioni limitate alla cavità orale, con il quadro della SOA; 6) se il paziente è multireattivo a pollini (eventualmente con negatività per Parietaria e Cipresso) la sensibilizzazione alle profiline è assai probabile. Pertanto l'approccio diagnostico presuppone che una storia clinica convincente dovrebbe essere confermata da prove affidabili per confermare l'allergia, anche se i risultati devono essere interpretati con cautela nei pazienti allergici ad alimenti derivati da vegetali.

Dal punto di vista pratico la sensibilizzazione alle profiline va ricercata nei soggetti sensibili ad almeno 5 pollini tra i seguenti: Graminacee, Artemisia, Lanciaiola, Betulla, Olea, Platano, con o senza SOA da alimenti^{23 24 30}. Per ulteriore completezza la diagnosi di allergia alle profiline va ricercata nel contesto di alcuni aspetti allergologici di seguito indicati:

1. *allergia alimentare ad alcuni alimenti* (arachide, carota, sedano, ananas: come allergene minore; melone, arancia, soia: come allergene maggiore, rispettivamente nel 71%, 78-87% e 69%) e *quadro clinico di SOA*. Se vi è la reattività a Pomodoro, Banana, Melone, Anguria e Agrumi la diagnosi è altamente suggestiva.
2. *polisensibilizzazione a pollini con rinite o asma lieve e SOA*³⁸. In questo caso, il riscontro di una sensibilizzazione allergica per le profiline deve allertare sulla possibilità che alcune delle positività per i pollini riscontrate non siano dovute ad un allergene pollinico maggiore e che quindi pos-

Tab. III. Limiti dell'iter diagnostico dell'allergia alle profiline.

| Limite | Effetto |
|---|--|
| Le profiline sono ubiquitarie; sono pan-allergeni | I pazienti sensibilizzati alle profiline possono presentare risultati diagnostici per diversi estratti pollinici falsamente positivi |
| Il paziente sensibilizzato a profiline (dal punto di vista alimentare) può reagire con uno spettro assai ampio di alimenti vegetali | Il prick by prick risulta positivo praticamente con qualsivoglia alimento vegetale |
| Nelle zone in cui la pollinosi di Betulla non c'è il paziente monosensibile a profiline (dal punto di vista alimentare) | Rappresenta l'archetipo della pollen-food allergy syndrome |
| Per la maggior parte delle profiline contenute negli alimenti derivati da piante | Non sempre è dimostrata un'associazione convincente con aspetti clinici di allergia alimentare |
| Il consumo di alimenti crudi da parte dei soggetti sensibilizzati a profiline | Reazioni limitate alla cavità orale con il quadro della SOA |
| Se il paziente è multireattivo a pollini (eventualmente con negatività per Parietaria e Cipresso) | La sensibilizzazione alle profiline è assai probabile |

sa trattarsi di una falsa polisensibilizzazione per pollini, imputabile appunto alla cross-reattività delle diverse profiline. A tal proposito occorre ricordare che Villalta e coll. hanno riscontrato una multipla sensibilizzazione a pollini in circa il 25% (n = 11) dei 43 pazienti con IgE specifiche positive per almeno 1 delle 5 profiline testate (Bet v 2, Ole e 2, Hev b 8, Mer a 1, Phl p 12)³⁹. Nei bambini, più frequentemente negli adolescenti, sensibilizzati ad uno o più pollini, si manifesta una SOA alla ingestione di frutta o verdura, in particolare melone, anguria, pomodoro, arancia o banana. Di solito i sintomi si presentano allo stesso modo a seguito della ingestione degli alimenti sbucciati o con la buccia, mentre non sono

presenti se gli alimenti sono stati cotti o processati (ad es. succhi di frutta).

3. Alcune particolari sindromi allergiche da reattività crociata tra pollini e alimenti vegetali (Tab. II).

Come già detto precedentemente nel sospetto di allergia alle profiline è necessario ricercare la presenza della sensibilizzazione allergica specifica. Ciò può essere fatto mediante la diagnostica di I Livello con SPT o mediante la ricerca delle IgE specifiche per una o più profiline, da attuarsi con la diagnostica molecolare di II Livello (Tab. IV). Per la diagnosi di I Livello è attualmente disponibile uno SPT della ALK-Abello contenente la profilina naturale purificata del polline di palma dattero (Pho d 2, 50 mcg/ml) che presenta elevata cross-reattività con le altre profiline. La dia-

Tab. IV. Diagnosi di allergia alle profiline.

| Sospetto diagnostico | I Livello | Fonte | Allergene | Commento | Autore |
|----------------------|-----------------------------------|--|--|---|--|
| | Prick | Profilina naturale purificata del polline di palma da dattero | Pho d 2 (50 mcg/ml) | elevata cross reattività con le altre profiline | Asturias JA ⁶ |
| | Prick by Prick | Alimento vegetale | | ampio spettro di positività con molti alimenti | |
| Diagnosi di certezza | II Livello Biologia molecolare | | | | |
| | IgE specifiche | Betulla Phleum pratense Latice | Bet v 2 rPhl p 12 rHev b 8 | CAP (kU/L) (Phadia) consente la determinazione di 3 profiline | Radauer C ⁴⁵ Villalta D ⁵ |
| | | Betulla Phleum pratense Latice Mercurialis annua Olivo | Bet v 2 rPhl p 12 rHev b 8 rMer a 1 nOle e 2 | Test ISAC (ISU/L) consente la determinazione di 5 profiline | Villalta D ⁴⁶ Van ReeR ⁴¹ |

gnosi di II Livello mediante la biologia molecolare con ricerca delle IgE specifiche può essere effettuata in due modi:

1) con il CAP (Phadia) che consente la determinazione di 3 singole profiline, quali la *Bet v 2* della Betulla, la *rPhl p 12* del *Phleum pratense*, la *rHev b 8* del laticce; 2) con il test ISAC, che consente la ricerca delle IgE specifiche nei confronti di 5 profiline: oltre alle 3 precedenti, anche la *rMer a 1* della *Mercurialis annua* (una erbacea appartenente alla famiglia delle Euphorbiacee) e la *nOle e 2* dell'Olivo.

Alcuni Autori hanno suggerito che per porre diagnosi di allergia alle profiline, considerando la grande cross reattività tra profiline, sia sufficiente la ricerca delle IgE specifiche nei confronti di una sola profilina, suggerendo come allergene di scelta la profilina della Betulla (*rBet v 2*)³⁹. Analogamente, più recentemente Villalta et al., dopo aver esaminato con metodo microarray in 43 pazienti il profilo delle IgE specifiche per differenti profiline commerciali (*Bet v 2*, *Ole e 2*, *Hev b 8*, *Mer a 1*, *Phl p 12*), hanno riscontrato nell'86% dei casi (37 pazienti) la positività per tutte le profiline, ed una minore reattività delle IgE specifiche per *Ole e 2*, imputabile ad una bassa sensibilità di questo allergene. Gli Autori concludono che la identificazione della reattività IgE ad una singola proteina allergenica (ad esempio *Bet v 2*) è sufficiente per la diagnosi o per escludere la sensibilizzazione alla profilina e che il riscontro di IgE verso omologhi multipli cross-reattivi con le proteine allergeniche non è clinicamente informativo e può costituire un fattore di confusione nella corretta interpretazione del processo diagnostico⁵.

Altri hanno affermato che il dosaggio della *rBet v 2* non sia sufficientemente sensibile, suggerendo come alternativa il dosaggio della *Phl p 12*^{24 40}. Nel caso di allergia alimentare con sintomi di SOA per alimenti potenzialmente pericolosi, il riscontro di IgE specifiche per profiline, in assenza di IgE specifiche per gli altri allergeni dei vegetali o della frutta noti come possibile causa di reazioni allergiche gravi (LTP, SSP, ecc.), può consentire di tranquillizzare sulla possibilità di continuare ad assumere quegli alimenti, perché la sintomatologia clinica non dovrebbe mai essere più grave della SOA.

Infine, è opportuno ricordare che molti pazienti sensibilizzati alle profiline non presentano sintomi clinici e questo comporta che è opportuno una chiara distinzione tra la sensibilizzazione genuina e la cross-reattività.

Bibliografia

- 1 Valenta R, Ferreira F, Grote M, et al. *Identification of profilin as an actin-binding protein in higher plants.* J Biol Chem 1993;268:22777-81.
- 2 Goldshmidt-Clermont PJ, Kim JW, Machesky LM, et al. *Regulation of phospholipase C-1 by profilin and tyrosine phosphorylation.* Science 1991;251:1231-3.
- 3 Valenta R, Duchene M, Ebner C, et al. *Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergen.* J Exp Med 1992;175:377-85.
- 4 Barderas R, Villalba M, Pascual CY, et al. *Profilin (Che a 2) and polcalcin (Che a 3) are relevant allergens of Chenopodium album pollen: isolation, amino acid sequences, and immunologic properties.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:1192-8.
- 5 Vallverdú A, García-Ortega P, Martínez J, et al. *Mercurialis annua: characterization of main allergens and cross-reactivity with other species.* Int Arch Allergy Immunol 1997;112:356-64.
- 6 Asturias JA, Ibarrola I, Fernández J, et al. *Pho d 2, a major allergen from date palm pollen, is a profilin: cloning, sequencing, and immunoglobulin E cross reactivity with other profilins.* Clin Exp Allergy 2005;35:374-81.
- 7 Carlsson L, Nyström LE, Sundkvist I, et al. *Actin polymerizability is influenced by profilin, a low molecular weight protein in non-muscle cells.* J Mol Biol 1977;115:465-83.
- 8 Witke W. *The role of profilin complex in cell motility and other cellular processes.* Trends Cell Biol 2004;14:461-9.
- 9 Goldshmidt-Clermont PJ, Kim JW, Machesky LM, et al. *Regulation of phospholipase C-gamma 1 by profilin and tyrosine phosphorylation.* Science 1991;251:1231-3.
- 10 Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. *Panallergens and their impact on the allergic patient.* Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6:1-14.
- 11 Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, et al. *Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals.* Science 1991;253:557-60.
- 12 Schutt CE, Myslik JC, Rozycki MD, et al. *The structure of crystalline profilin-β-actin.* Nature 1993;365:810-6.
- 13 Asero R, Wopfner N, Gruber P, et al. *Artemisia and Ambrosia hypersensitivity: co-sensitization or co-recognition?* Clin Exp Allergy 2006;36:658-65.
- 14 van Ree R, Fernández-Rivas M, Cuevas M, et al. *Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin.* J Allergy Clin Immunol 1995;95:726-34.

- 15 Breiteneder H, Ebner C. *Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:27-36.
- 16 Santos A, Van Ree R. *Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens?* Int Arch Allergy Immunol 2011;155:191-204.
- 17 Villalta D, Asero R. *Analysis of the allergenic profile of patients hypersensitive to pollen pan-allergens living in two distinct areas of northern Italy*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2011;43:54-7.
- 18 Vallverdú A, Asturias JA, Arilla MC, et al. *Characterization of recombinant Mercurialis annua major allergen Mer a 1 (profilin)*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:363-70.
- 19 Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, et al. *Identification of allergen in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin)*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:962-9.
- 20 van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, et al: *Profilin is a cross-reacting allergen in pollen and vegetable foods*. Int Arch Allergy Immunol 1992;98:97-104.
- 21 Laffer S, Vrtala S, Duchêne M, et al. *IgE binding capacity of recombinant timothy grass (Phleum pratense) pollen allergen*. J Allergy Clin Immunol 1994;94:88-94.
- 22 Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen A, et al. *IgE to Bet v 1 and profilin: Cross-reactivity patterns and clinical relevance*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:435-42.
- 23 Asero R, Monsalve R, Barber D. *Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen*. Clin Exp Allergy 2008;38:1033-7.
- 24 Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. *Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods*. J Allergy Clin Immunol 2003;112:427-32.
- 25 Alessandri C, Berni Canani R, Borghesan F, et al. *(Commissione di Diagnostica Immunoallergologica SIAIP). Allergia alla frutta fresca in età pediatrica*. RIAP 2008;22(5):6-15.
- 26 Tawde P, Venkatesh Y P, Wang F, et al. *Cloning and characterization of profiling (Pru du 4), a cross-reactive almond (Prunus dulcis) allergen*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:915-22.
- 27 Fernández-Rivas M, Benito C, González-Mancebo E, et al. *Allergie to fruits and vegetables*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:675-81.
- 28 Egger M, Mutschlechner S, Wopfener N, et al. *Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view*. Allergy 2006;61:461-76.
- 29 www.allergome.org (sito web di diagnostica molecolare).
- 30 Asero R, Mistrello G, Amato S. *The nature of melon allergy in ragweed-allergic subjects: A study of 1000 patients*. Allergy Asthma Proc 2011;32:64-7.
- 31 Garcia BE, Lisazo MT. *Cross-reactivity Syndromes in Food Allergy*. J Invest Allergol Immunol 2011;21:162-70.
- 32 Niederberger V, Stübner P, Spitzauer S, et al. *Skin test results but not serology reflect immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecole*. J Invest Dermatol 2001;117:848-51.
- 33 Ruiz-Garcia M, Garcia del Potro M, Fernandez-Nieto M, et al. *Profilin: A relevant aeroallergen?* J Allergy Clin Immunol 2011, in press.
- 34 Asero R, Jimeno L, Barber D. *Preiliminary results of a skin prick test-based study of the prevalence and clinical impact of hypersensitivity to pollen panallergens (Polcalcin and Profilin)*. J Investig Allergo Clin Immunol 2010;20:35-8.
- 35 Reindl J, Rihs H P, Scheurer S, et al. *IgE Reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reaction to banana and pineapple*. Int Arch Allergy Immunol 2001;128:105-14.
- 36 Gangleberger E, Radauer C, Wagner S, et al. *Hev b 8, the Hevea brasiliensis latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen*. Int Arch Allergy Immunol 2001;125:216-27.
- 37 Quercia O, Stefanini G F, Scardovi A, et al. *Patients monosensitized to Hev b 8 (Hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2009;41:112-6.
- 38 Mari A. *Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis*. Int Arch Allergy Immunol.2001;125:57-65.
- 39 Villalta D, Asero R. *Sensitization to the pollen pan-allergen profilin. Is the detection of immunoglobulin E to multiple homologous proteins from different sources clinically useful?* J I nvestig Allergol Clin Immunol 2010;20:591-5.
- 39 Radauer C, et al. *Cross-reactive and species specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structurebased analysis*. Clin Exp Allergy 2006;36:920-9.
- 40 Van Ree R, Van Leeuwen WA, Akkerdaas JH, et al. *How far can we simplify in vitro diagnostics for Fagales tree pollen allergy? A study with three whole pollen extracts and purified natural and recombinant allergens*. Clin Exp Allergy 1999;29:848-55.
- 41 Villalta D, Asero R. *Sensitization to the pollen pan-allergen profilin. Is the detection of immunoglobulin E to multiple homologous proteins from different sources clinically useful?* J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:591-5.

Scheda: cosa è utile sapere sulle profiline nella pratica clinica

Scheda conclusiva

Why: perché è importante conoscere le profiline:

Le Profiline sono proteine altamente conservate presenti in tutte le cellule eucariotiche. Ciò è alla base dell' ampia cross-reattività delle IgE specifiche per questi allergeni e quindi delle conseguenti sensibilizzazioni crociate tra pollini ed alimenti di origine vegetale (pan-allergeni).

Per le loro proprietà fisico-chimiche (labili alla digestione e alla cottura) determinano generalmente reazioni allergiche lievi e localizzate alla mucosa orale, definite sindrome allergica orale (SOA).

Who: chi sono i soggetti nei quali posso ritrovare allergia alle profiline:

L'Allergia alle Profiline si ritrova fundamentalmente in soggetti allergici ai pollini che presentano sintomi allergici lievi (SOA) dopo ingestione di alimenti vegetali.

When: quando ricercare la presenza di allergia alle profiline:

Tale allergia è da ricercare nei bambini che presentino sensibilizzazioni multiple ad almeno 5 estratti pollinici spesso con l'eccezione del polline di parietaria.

Nel caso il bambino presenti sintomi di una allergia respiratoria, la presenza di IgE specifiche per le profiline deve allertare sulla possibilità che alcune delle positività per gli estratti pollinici riscontrate non sia dovuta ad un allergene pollinico maggiore e che quindi si possa trattare di false positività dovute alla cross reattività delle diverse profiline.

Nel caso il bambino abbia presentato una sindrome allergica orale alla ingestione di frutta o verdura contenente profilina. Di solito sono soggetti che non presentano una migliore tolleranza nei confronti degli alimenti sbucciati rispetto a quelli con la buccia e che non presentano sintomi con alimenti processati (ad es. succhi di frutta). Reazioni allergiche ad alcuni alimenti (melone, anguria, banana, agrumi e/o pomodoro) possono essere considerati un marker di allergia alle profiline, dopo avere escluso l'allergia al lattice. In questi casi, il riscontro di IgE specifiche per le profiline, in assenza di IgE specifiche per gli altri allergeni dei vegetali o della frutta noti come possibile causa di reazioni allergiche gravi, può consentire di tranquillizzare sulla possibilità di continuare ad assumere quegli alimenti, perché la sintomatologia clinica non dovrebbe mai essere più grave della SOA.

4) What: che cosa cercare: l'importanza della cross-reattività

Alcuni autori hanno suggerito che per porre diagnosi di allergia alle profiline, considerando la grande cross reattività tra profiline, sia sufficiente la ricerca delle IgE specifiche nei confronti di una sola profilina, suggerendo come allergene di scelta la profilina della Betulla (rBet v 2). Altri hanno affermato che il dosaggio della rBet v 2 non sia sufficientemente sensibile, suggerendo come alternativa il dosaggio della Phl p 12.

5) Which: quali mezzi diagnostici in uso

La diagnosi di sensibilizzazione alle profiline può essere fatta mediante gli SPT o con la ricerca delle IgE specifiche. È attualmente disponibile uno SPT della ALK-Abello contenente la profilina naturale purificata del dattero, (Pho d 2, 50 mcg/ml). La determinazione delle IgE specifiche verso tre singole Profiline (la Bet v 2 della Betulla, la rPhl p 12 del Phleum pratense, la rHev b 8 del lattice) può essere fatta con il CAP (Phadia). Con il test ISAC è invece possibile ricercare contemporaneamente le IgE specifiche nei confronti di 5 profiline: oltre alle 3 precedenti, anche la rMer a 1 della Mercurialis annua e la nOle e 2 dell'Olivo.

Le malattie autoinfiammatorie: quando sospettarle e come orientarsi

Marco Gattorno, Roberta Caorsi



Parole chiave: Sindromi autoinfiammatorie, febbri periodiche, PFAPA, criopirinopatie

Abstract

Le malattie autoinfiammatorie sono un gruppo di patologie rare, ad esordio precoce, caratterizzate da un'aberrante risposta infiammatoria, secondaria ad alterazioni, su base genetica, di proteine coinvolte nella sua regolazione.

Tali condizioni sono classificate in quattro gruppi: le febbri periodiche, caratterizzate da episodi periodici di flogosi sistemica, le criopirinopatie, condizioni di variabile gravità tipicamente caratterizzate da rash cutaneo, febbre ed artrite/artralgia, le malattie granulomatosi, in cui cute, articolazioni ed occhio sono interessati da una flogosi granulomatosa non caseosa, ed i disordini piogenici, caratterizzati da ascessi sterili a carico di cute, articolazioni ed ossa.

La diagnosi è spesso complessa visto la rarità di tali condizioni ed il fenotipo clinico spesso aspecifico. Essa si basa in primis sull'esclusione di patologie più comuni in età pediatrica, quindi su indagini di secondo livello, soprattutto di tipo molecolare. I recenti progressi nello studio dei meccanismi patogenetici di tali condizioni hanno permesso di sviluppare farmaci in grado di ottenere un buon controllo di malattia. Pertanto una diagnosi precoce è auspicabile al fine di avviare un'adeguata terapia riducendo il rischio dell'insorgenza di complicanze a lungo termine.

Con il termine malattie autoinfiammatorie si intende un gruppo di patologie su base monogenica, secondarie a mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione della risposta infiammatoria. L'esordio clinico è precoce, solitamente nei primi 10 anni di vita; tuttavia, essendo condizioni molto rare e di recente descrizione, un ritardo nella diagnosi è comune. Essendo patologie ad andamento cronico, numerose di esse sono gravate da complicanze a lungo termine.

I recenti progressi nell'identificazione dei meccanismi patogenetici di tali condizioni hanno permesso di realizzare farmaci in grado di ottenere un buon controllo di malattia; pertanto, una diagnosi precoce è auspicabile al fine di avviare un approccio terapeutico adeguato, riducendo il rischio per il paziente di sviluppare complicanze a lungo termine.

Lo spettro clinico di tali condizioni è molto variabile; classicamente sono distinte in 4 gruppi (Tab. I):

Dipartimento di Pediatria Università di Genova, UO Pediatria II, Istituto "G. Gaslini"

marcogattorno@ospedale-gaslini.ge.it

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

Tab. I. Le malattie autoinfiammatorie.

| | Malattia | Gene cromosoma | Proteina | Trasmissione |
|------------------------------------|--|------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Febbri periodiche | Febbre Mediaterranea Familiare (FMF) | MEVF 16p13.3 | Pirina | Autosomica recessiva |
| | Deficit di mevalonato chinasi (MKD) (o sindrome da Iper IgD) | MVK 12q24 | Mevalonato chinasi | Autosomica recessiva |
| | TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS) | TNFRSF1A 12p13 | Recettore p55 del TNF | Autosomica dominante |
| Malattie legate alla famiglia NLRP | CINCA, MWS, FCAS | NLRP3/CIAS1 1q44 | Criopirina | Autosomica dominante |
| | FCAS2 | NLRP12 | NLRP12 | Autosomica dominante |
| Malattie granulomatose | Sindrome di Blau | CARD15/NOD2 16q12 | CARD15 | Autosomica dominante |
| Disordini piogenici | Sindrome PAPA | PSTPIP1 15q24-q25.1 | PSTPIP1 | Autosomica dominante |
| | Sindrome DIRA | IL1RN 2q | Antagonista del recettore dell'IL1 | Autosomica recessiva |
| | Sindrome di Majeed | LPIN2 18p | LPIN2 | Autosomica recessiva |

- Febbri periodiche (FMF, HIDS, TRAPS): sono caratterizzate da episodi periodici di infiammazione sistemica che si manifesta con febbre associata a variabili manifestazioni cliniche ed aumento degli indici bioumorali di flogosi. Generalmente nei periodi intercritici i soggetti affetti da tali condizioni presentano buona salute e gli indici bioumorali di flogosi vanno incontro a normalizzazione.
- Criopirinopatie (CINCA, MWS, FCAS): condizioni associate a mutazioni del gene *NLRP3* (o *CIAS-1*, *Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*), che codifica per una proteina chiamata Criopirina, la quale svolge un ruolo cruciale nel controllo della secrezione di una citochina pro-infiammatoria, l'interleuchina 1 beta (IL-1 beta). Le mutazioni a carico di questo gene determinano uno spettro di quadri clinici caratterizzati da flogosi sistemica, cronica o ricorrente, che si manifesta con febbre, rash cutaneo ed altre manifestazioni cliniche variabili a seconda della gravità del quadro.
- Malattie granulomatose (S. di Blau): sono caratterizzate da un infiltrato infiammatorio di tipo granulomatoso che coinvolge cute, articolazioni e occhio.
- Disordini piogenici (PAPA, DIRA, S. di Majeed): sono caratterizzati dalla presenza di ascessi sterili che coinvolgono cute, articolazioni ed ossa.

Il paziente con febbre periodica

Con il termine "febbre periodica" o "ricorrente" si intende una condizione caratterizzata dalla presenza di tre o più episodi febbrili di origine sconosciuta che si presentano in un periodo di sei mesi e che si verificano ad almeno una settimana di distanza l'uno dall'altro¹.

L'approccio ad un paziente con febbre periodica è complesso, specialmente in età pediatrica, in quanto tale condizione può essere sostenuta da svariate patologie di origine infettiva, reumatologica, immunologica, oncologica e genetica (Tab. II)².

Le malattie autoinfiammatorie che si manifestano con febbre periodica sono: Febbre Mediterranea Familiare (FMF), sindrome TRAPS (*Tumor necrosis factor Receptor Associated Periodic Syndrome*) e Sindrome da deficit di mevalonato-chinasi (MKD), anche detta Sindrome da Iper-IgD (HIDS). Oltre a queste tre condizioni, chiamate anche Febbri Periodiche Monogeniche, è classificata tra le malattie autoinfiammatorie una quarta condizione, nota come sindrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*), in quanto, seppure una causa genetica non sia stata ad oggi identificata, presenta alcune caratteristiche che la accomunano alle sopra citate condizioni.

La *Febbre Mediterranea Familiare* (FMF) è la più comune febbre periodica monogenica, diffusa soprattutto nelle popolazioni mediterranee (armeni, turchi,

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

| | |
|--|---|
| Malattie infettive | Infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie Infezioni delle vie urinarie Virali (EBV, Parvovirus B19, HSV 1 e 2) Batteriche (infezioni occulte, Borrelia, Brucella) Parassitarie (Malaria) |
| Difetti immunitari congeniti | Immunodeficienze primitive Neutropenia ciclica |
| Malattie infiammatorie multifattoriali | Malattia di Behcet Lupus eritematoso sistemico Malattia di Crohn |
| Malattie neoplastiche | Leucemia linfoblastica acuta Leucemia mieloide acuta Linfoma (Febbre di Pel Epstein) |
| Forme idiopatiche | Sindrome PFAPA |

ebrei ed arabi), la cui frequenza di portatori è elevata (1/5-1/10). È una condizione autosomica recessiva, secondaria a mutazioni del gene *MEFV*, che codifica per una proteina denominata pririna o marenostina coinvolta nella regolazione della risposta infiammatoria³. Malgrado 5 mutazioni rappresentino l'85% delle mutazioni riscontrate, ne sono note numerose e con diversa penetranza clinica⁴: ciò è dimostrato dal fatto che soggetti portatori in eterozigosi di una mutazione ad alta penetranza possono presentare il caratteristico fenotipo clinico.

Tale condizione, che generalmente presenta il suo esordio prima dei 10 anni di età, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza e di breve durata (24-72 ore), con frequenza molto variabile (generalmente non maggiore di un episodio al mese). Le manifestazioni cliniche che più frequentemente si associano agli episodi febbrili (95% dei casi) sono sintomi a carico dell'apparato gastroenterico; il sintomo più frequente è il dolore addominale, secondario a sierosite, che può essere tanto intenso da simulare un addome acuto. Altre manifestazioni cliniche comunemente associate all'attacco febbrile sono vomito, diarrea, dolore toracico, manifestazioni articolari (artralgie, più raramente artrite), lesioni cutanee (che di solito si manifestano come un rash simil-erisipeloide che si localizza al dorso dei piedi ed alla regione glutea) e splenomegalia⁵.

Prima della caratterizzazione molecolare del gene *MEFV* la diagnosi di FMF si basava su criteri clinici⁶, che tuttavia, con l'avvento dell'indagine molecolare, si sono dimostrati scarsamente specifici e sensibili.

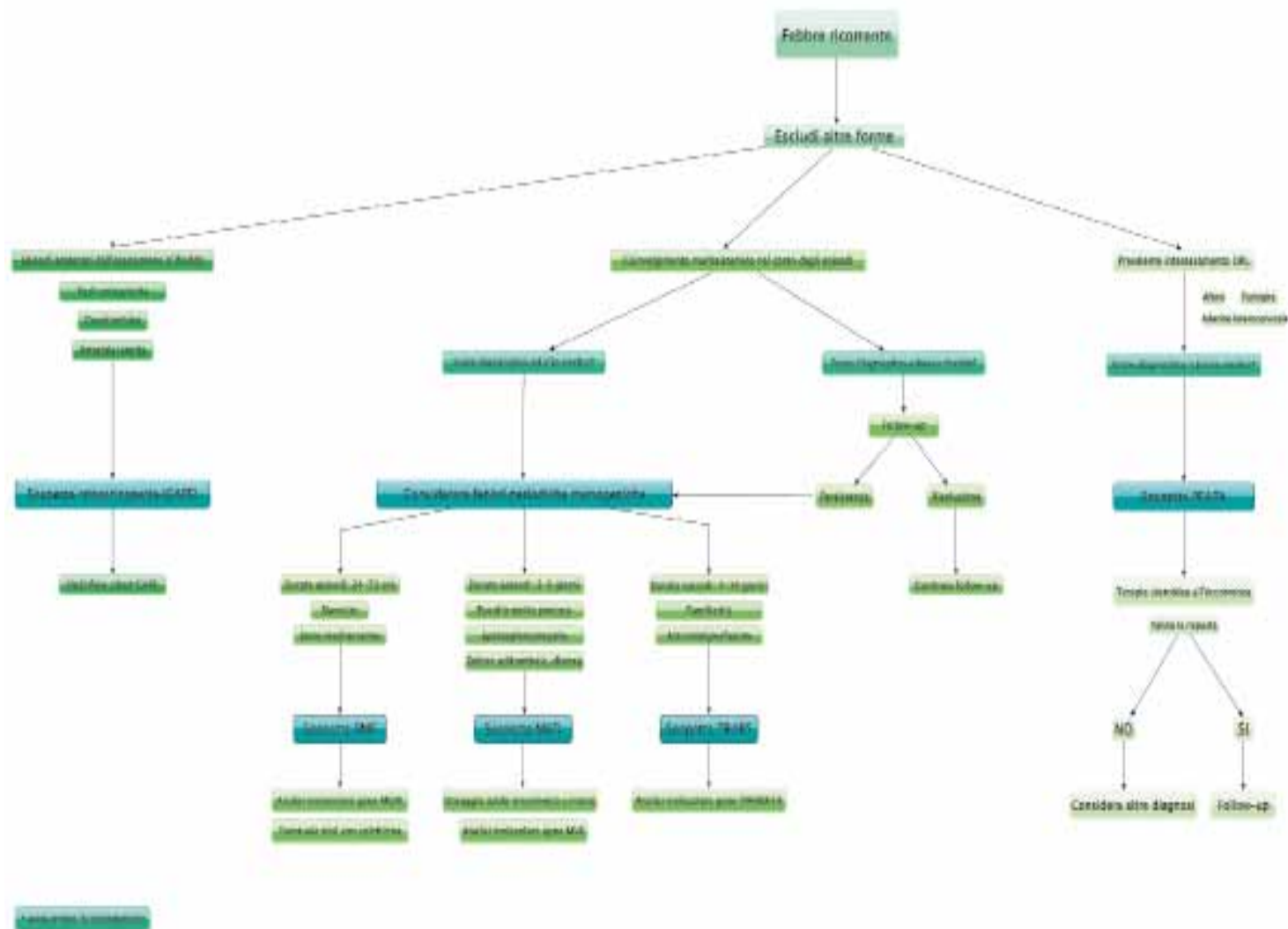
L'amiloidosi renale è una temibile complicanza a lungo termine della FMF; tale condizione, di frequente riscontro prima dell'avvento della terapia con colchi-

cina, si riscontra più facilmente nei soggetti con severi attacchi flogistici ad esordio precoce e nei soggetti che sviluppano un quadro di flogosi cronica, seppur asintomatica, documentata da un aumento della sieramiloide A (SAA) nei periodi intercritici⁷.

La terapia con colchicina si è dimostrata efficace nel prevenire gli episodi febbrili e l'insorgenza dell'amiloidosi renale; tale terapia, somministrata usualmente alla dose iniziale di 1 mg/die, determina un miglioramento clinico nel 95% dei soggetti trattati (con una completa remissione nel 75% dei trattati)⁸. Nei rari soggetti in cui tale terapia non si è dimostrata efficace, una terapia di seconda linea con biologici è stata recentemente descritta come efficace in un numero limitato di casistiche.

La *Febbre periodica da difetto di Mavalonato chinasi (MKD)*, o *sindrome da Iper-IgD*, è una malattia autosomica recessiva secondaria a mutazioni del gene *MVK*, che codifica per un enzima, denominato mevalonato-chinasi, coinvolto nella biosintesi del colesterolo (la funzione di tale enzima nella risposta infiammatoria non è nota): sono note numerose mutazioni di questo gene, responsabili di una variabile riduzione dell'attività enzimatica⁹. I pazienti affetti da MKD non presentano tuttavia una deficienza completa di tale enzima, condizione assai più rara associata ad un severo quadro clinico, denominato Mevalonico aciduria, caratterizzato da ritardo mentale, ipostaturalità, ipotonia, atassia, miopatia e, analogamente ai pazienti affetti da MKD, accessi febbrili periodici¹⁰.

La MKD, che generalmente esordisce nel 1 anno di vita, è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza, di durata media di 3-7 giorni e che si presentano con variabile frequenza.



Flow chart diagnostico per l'individuazione di possibili malattie autoinfiammatorie nel paziente pediatrico con episodi febbrili ricorrenti.

Gli attacchi febbrili sono generalmente accompagnati da dolore addominale, che talvolta si associa a vomito e/o diarrea, linfadenomegalia laterocervicale, manifestazioni muco-cutanee (rash cutaneo eritematoso, più raramente stomatite aftosa) e, in circa la metà dei casi, epatosplenomegalia^{11 12}.

Tale condizione è stata inizialmente denominata Sindrome da Iper-IgD per il riscontro di aumentati livelli di IgD sieriche (frequentemente associato ad un aumento anche delle IgA) nel corso degli attacchi febbrili; tuttavia tale dato presenta una scarsa specificità e sensibilità. Un aumento dell'escrezione urinaria di acido mevalonico viene generalmente osservato nel corso degli episodi febbrili. Anche se di esecuzione piuttosto indaginosa, questo esame può rappresentare un valido supporto diagnostico.

Nella maggior parte dei casi le manifestazioni cliniche della MKD persistono per diversi anni, ma gli

episodi febbrili tendono a divenire meno frequenti e intensi dopo l'età adolescenziale. Tuttavia in alcuni pazienti le manifestazioni cliniche persistono anche nell'età adulta e sono stati descritti rari casi di progressione della malattia verso un decorso cronico; in tali soggetti è stata riportata l'insorgenza di amiloidosi renale, in precedenza non considerata una possibile complicanza a lungo termine di tale quadro¹².

Gli attacchi febbrili della MKD generalmente presentano una pronta risposta ad una singola somministrazione di steroide (prednisone 1 mg/kg o betametasona 0,1 mg/kg).

Nei pazienti con un fenotipo clinico più grave può essere tuttavia necessaria una terapia steroidea continuativa. In tali soggetti può essere preso in considerazione l'uso di farmaci biologici, la cui efficacia risulta tuttavia essere ancora controversa.

La *sindrome TRAPS* (*Tumor necrosis factor Receptor Asso-*

ciated Periodic Syndrome) è una condizione autosomica dominante legata a mutazioni del gene *TNFRSF1A*, che codifica per il recettore di tipo 1A del tumor necrosis factor (TNF)¹³. Tra le mutazioni note a carico di questo gene, quelle che coinvolgono i residui in cisteina della proteina sono associate ad un fenotipo clinico più severo; altre mutazioni presentano invece una minore penetranza clinica (R92Q, P46L), tanto da mettere in discussione il loro possibile ruolo patogenetico¹⁴.

Clinicamente la sindrome TRAPS è caratterizzata da episodi febbrili di lunga durata (7-20 giorni), con febbre tendenzialmente ondulante, e ridotta frequenza (solitamente 2-4 episodi all'anno). Gli attacchi febbrili sono generalmente accompagnati da manifestazioni cutanee spesso eterogenee: il quadro più frequentemente descritto è quello di un eritema maculare migrante agli arti e più raramente al tronco, ma sono descritti quadri di rash orticarioide o papulare. Altri sintomi frequentemente associati all'attacco febbrile sono il dolore addominale (secondario a sierosite), le mialgie (talvolta è presente un franco quadro di fascite) ed i sintomi oculari (edema periorbitario, congiuntivite)^{13 15}.

Anche la TRAPS si associa all'insorgenza di amiloidosi renale, complicanza, generalmente tardiva, sviluppata più frequentemente da soggetti portatori di mutazioni ad alta penetranza a carico del gene *TNFRSF1A*; in tali soggetti è stata inoltre descritta una possibile cronicizzazione del quadro¹³.

La terapia corticosteroidica all'occorrenza, in grado di ridurre l'intensità e la durata degli episodi febbrili, è stata a lungo considerata la terapia di prima linea della sindrome TRAPS; tuttavia soggetti con un fenotipo clinico più severo tendono a sviluppare un quadro di cortico-dipendenza. Ciò ha portato all'uso di farmaci biologici come terapia di seconda linea: gli inibitori del TNF, contrariamente a quanto atteso, non si sono dimostrati efficaci nel controllare il quadro clinico in tutti i pazienti; la terapia con Anakinra (farmaco antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1) è invece stata descritta come efficace nel prevenire l'insorgenza degli attacchi febbrili in diverse casistiche^{16 17}.

La sindrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis*) è una condizione caratterizzata da febbre periodica non associata a mutazioni a carico dei geni responsabili delle febbri periodiche monogeniche. Infatti, malgrado siano descritti sporadici casi familiari, una base genetica di tale condizione non è mai stata dimostrata.

Tale condizione si sviluppa tipicamente prima dell'età di 5 anni ed è caratterizzata da episodi febbrili a rapida insorgenza, che persistono per 3-6 giorni e che presentano spontanea remissione. Tipicamente gli episodi febbrili si presentano con un periodo intercritico molto regolare (durante il quale i pazienti sono del tutto asintomatici), spesso rappresentato dallo stesso numero di giorni. I sintomi classicamente associati alla febbre sono faringite eritematosa o essudativa, linfadenopatia laterocervicale e stomatite aftosa. Talvolta si associano altri sintomi quali dolore addominale, artromialgie, brividi e cefalea^{18 19}. Contrariamente a quanto avviene nelle febbri periodiche monogeniche, i bambini affetti da PFAPA si presentano in buone condizioni cliniche anche durante gli attacchi febbrili.

La prognosi della PFAPA è generalmente ottima in quanto gli episodi febbrili tendono a divenire meno frequenti negli anni e nella maggior parte dei casi si risolvono prima dell'età di 10 anni. Malgrado siano descritti casi in cui il quadro si mantiene per un maggior numero di anni, tale condizione non tende mai alla cronicizzazione e non è gravata da complicanze a lungo termine¹⁹.

Gli episodi febbrili presentano una rapida risposta alla monosomministrazione di steroide, anche se tale terapia può accorciare e rendere più irregolari gli intervalli intercritici. Diverse casistiche riportano la tonsillectomia come efficace nel determinare la risoluzione del quadro in una variabile percentuale di pazienti, soprattutto nei casi con importante interessamento faringotonsillare²⁰.

Inquadramento diagnostico

In un paziente che presenta episodi febbrili periodici è necessario in primo luogo escludere che tale sintomatologia rappresenti un quadro secondario, prima di indirizzare il sospetto clinico verso una malattia autoinfiammatoria.

La presenza di episodi febbrili periodici associati a leucocitosi neutrofila ed aumento degli indici di flogosi (VES, PCR, SAA), in assenza di un focolaio infettivo, deve indirizzare il sospetto clinico verso una malattia autoinfiammatoria. Solitamente l'emocromo e gli indici di flogosi vanno incontro a progressiva normalizzazione una volta risolti l'episodio acuto; ciò può tuttavia non avvenire in pazienti affetti da una febbre periodica monogenica con un lungo corso di malattia, in cui si può evidenziare, durante i periodi intercritici, un persistente aumento degli indici di flogosi. Le febbri periodiche monogeniche si caratterizzano

per la presenza di un interessamento multi sistemico nel corso degli episodi: la febbre è quindi solitamente accompagnata da malessere generale e sintomi d'organo. Un paziente con episodi febbrili periodici che tuttavia si mantiene in buone condizioni cliniche nel corso dell'attacco acuto e presenta un prevalente interessamento faringotonsillare e/o della mucosa orale deve indirizzare il sospetto diagnostico verso la sindrome PFAPA.

Al fine di rendere più semplice l'identificazione di una febbre periodica monogenica è stato creato, presso l'Istituto Gaslini, uno score diagnostico in grado di predire il rischio che un paziente pediatrico affetto da febbre periodica sia portatore di mutazioni a carico del gene *MEFV*, *MVK* o *TNFRSF1A*. Tale score (disponibile sul sito www.pinto.it/periodicfever) si basa su 5 variabili indipendenti: età all'esordio, familiarità per episodi febbrili periodici presenti dall'età pediatrica e frequenza, nel corso degli episodi febbrili, di dolore toracico, dolore addominale, diarrea e aftosi orale²¹. Recentemente è stato messo a punto uno score analogo anche per i pazienti adulti²².

Se il quadro clinico, gli esami di primo livello e lo score diagnostico sono compatibili con una malattia autoinfiammatoria, il paziente va indirizzato ad un centro specialistico per avviare indagini di secondo e terzo livello.

Il paziente con episodi febbrili e rash cutaneo: le criopirinopatie

Il termine "criopirinopatie" o CAPS (*Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*) raggruppa tre condizioni: *Familiar Cold Auto-inflammatory Syndrome* (FCAS), sindrome di Muckle-Wells (MWS) e sindrome CINCA (*Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome*).

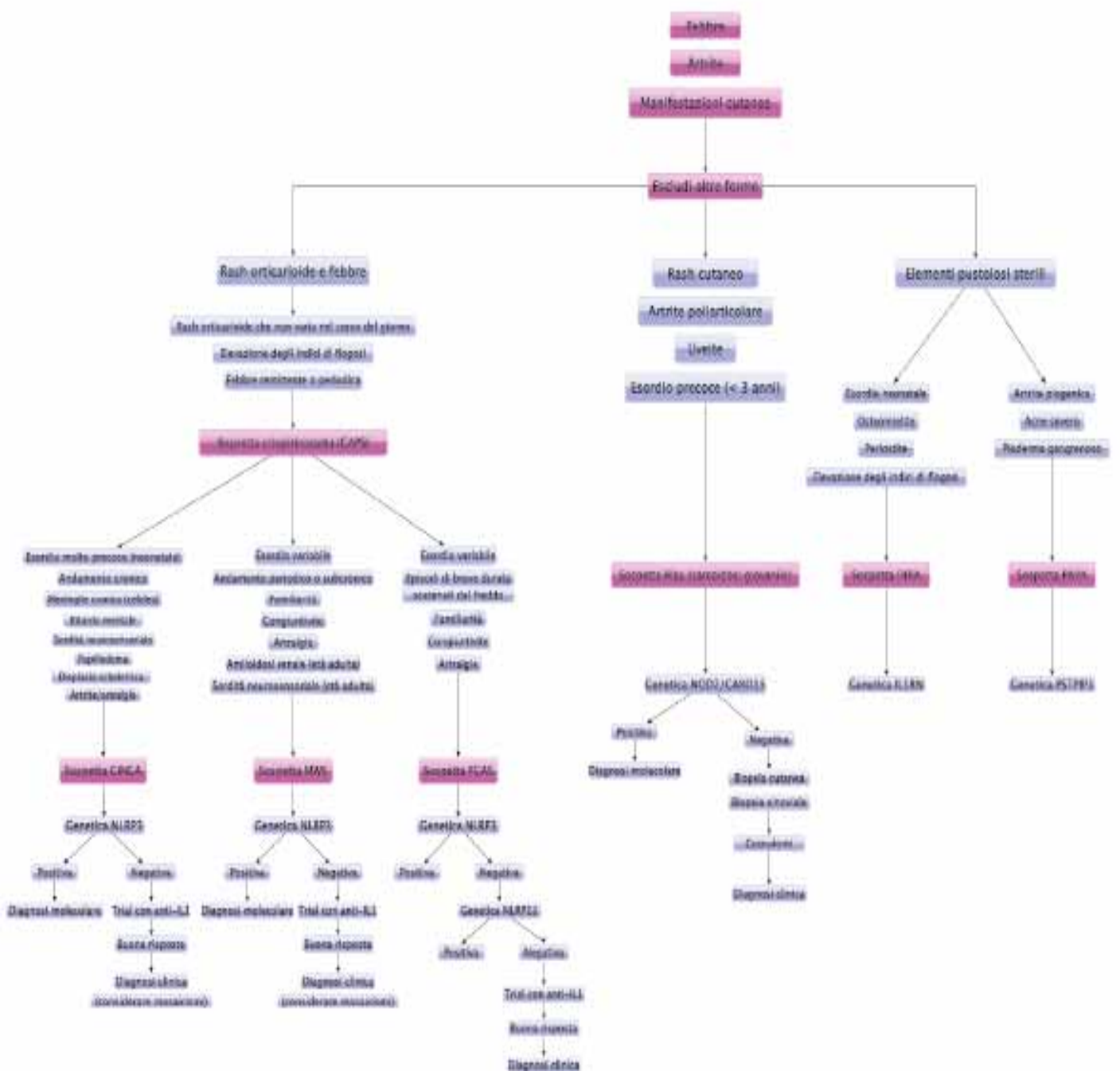
Tali condizioni sono secondarie a mutazioni del gene *NLRP3* (o *CIAS1*), il quale codifica per una proteina, denominata criopirina, che presenta un ruolo cruciale nel controllo della risposta infiammatoria, in particolare della secrezione di IL-1 beta; un'alterata funzione della criopirina non permette la normale inibizione della secrezione di tale citochina, i cui livelli persistono elevati causando un'aberrante flogosi sistemica. Le mutazioni a carico del gene *NLRP3* sono trasmesse con modalità autosomica dominante (anche se in un'elevata percentuale di pazienti si tratta di mutazioni "de novo", insorte nella cellula germinale)²³. Essendo secondarie a mutazioni dello stesso gene, que-

ste tre condizioni non rappresentano tre quadri clinici differenti, ma il continuum di un'unica condizione la cui gravità dipende dalla mutazione che coinvolge il gene *NLRP3* (attualmente sono note più di 80 mutazioni)^{4 24}. La *sindrome CINCA* rappresenta il fenotipo clinico più severo. Tale condizione presenta generalmente il suo esordio nei primi giorni di vita con un quadro di rash orticarioide non pruriginoso associato a febbre intermittente, ad un'alterazione dell'emocromo (leucocitosi neutrofila, anemia da disordine cronico) e degli indici di flogosi²⁵. Tali pazienti presentano inoltre una facies tipica con bozze frontali prominenti, ipoplasia mandibolare e naso a sella. La cronica flogosi sistemica tipica di questa sindrome determina le manifestazioni acute di malattia (febbre, rash, congiuntivite, artralgie, artrite e cefalea) ma la persistenza di tale infiammazione determina anche l'insorgenza di manifestazioni croniche quali ritardo mentale (secondario ad atrofia cerebrale), sordità neurosensoriale, papilledema, artropatia cronica con erosioni ai capi articolari, deformazioni ossee (overgrowth patellare, dita a vetrino di orologio, slargamento delle metafasi e epifisi delle ossa lunghe) ed amiloidosi renale²⁶.

La MWS rappresenta il fenotipo clinico di gravità intermedia. È una condizione ad esordio variabile, solitamente nei primi mesi di vita, il cui andamento può essere ricorrente o cronicizzante. Tale condizione è caratterizzata da episodi febbrili di durata variabile, cui si associa rash cutaneo, congiuntivite, artromialgie e/o artrite; non è generalmente presente un fattore scatenante (anche se freddo, stress e stanchezza possono facilitare l'insorgenza dell'attacco acuto). Gli indici di flogosi sono generalmente aumentati nel corso degli episodi febbrili, ma spesso nelle fasi intercritiche non vanno incontro a completa normalizzazione.

Tale condizione è grava da complicanze a lungo termine, rappresentate dalla sordità neurosensoriale e dall'amiloidosi renale²⁷.

La FCAS rappresenta il fenotipo clinico più lieve tra le tre condizioni. Tale condizione, che solitamente esordisce nei primi mesi di vita, è caratterizzata da episodi di flogosi sistemica di breve durata (< 24 ore), che sono scatenati dall'esposizione al freddo. Tali episodi sono caratterizzati da febbre, rash orticarioide non pruriginoso, artromialgie e congiuntivite; gli esami di laboratorio evidenziano leucocitosi neutrofila associata ad aumento degli indici di flogosi. Nei periodi intercritici i pazienti presentano buona salute e gli esami ematici vanno incontro a normalizzazione. Tale quadro non è associato a complicanze a lungo termine²⁸.



Flow chart diagnostico per l'individuazione di una possibile malattia autoinfiammatoria nel paziente pediatrico con febbre, manifestazioni cutanee e/o artrite.

La FCAS2 (o sindrome auto infiammatoria da mutazione del gene NLRP12) è una condizione di recente identificazione caratterizzata da episodi febbrili scatenati dall'esposizione al freddo cui si associano sintomi quali rash cutaneo, linfadenopatia, dolore addominale ed innalzamento degli indici di flogosi^{29 30}.

Inquadramento diagnostico

L'approccio clinico al paziente con manifestazioni cutanee orticarioidi ricorrenti associate a febbre non è

semplice in quanto tale quadro può essere secondario ad allergopatie, quadri infettivi, vasculiti e malattie genetiche.

L'esordio molto precoce, la facies tipica e le manifestazioni cliniche associate fanno della CINCA una condizione particolare che, se nota, viene generalmente sospettata dai primi giorni o mesi di vita.

Per quanto riguarda FCAS e MWS, l'inquadramento diagnostico può essere più complesso.

In un paziente con episodi febbrili e rash cutaneo,

ciò che deve orientare ad una criopirinopatia sono l'esordio generalmente molto precoce, la presenza di una flogosi sistemica associata agli episodi e/o cronica, le manifestazioni cliniche associate e l'eventuale familiarità.

In particolare la FCAS non va confusa con l'orticaria idiopatica da freddo, condizione anch'essa caratterizzata da episodi orticarioidi scatenati dall'esposizione al freddo; tuttavia in quest'ultima condizione le manifestazioni cutanee si localizzano solo nelle porzioni di cute esposta (e non sono diffuse a tutto il corpo, come nella FCAS), regredendo rapidamente con l'allontanamento dal fattore scatenante, e non si associano a febbre né a flogosi sistemica. Il test al cubetto di ghiaccio è utile per indirizzare la diagnosi in quanto è tipicamente positivo nell'orticaria idiopatica da freddo, mentre è negativo nella FCAS.

La diagnosi delle criopirinopatie rimane una diagnosi clinica; l'analisi genetica permette una diagnosi di certezza nei pazienti portatori di mutazioni in *NLRP3*; tuttavia la negatività di tale indagine non permette di escludere tali condizioni. Infatti solo il 60% dei pazienti affetti da CAPS presenta mutazioni in tale gene: verosimilmente il medesimo quadro clinico può essere determinato da mutazioni in geni correlati al *NLRP3*, ad oggi non ancora identificati, come dimostrato dalla recente identificazione della FCAS2, secondaria alla mutazione del gene *NLRP12*. Recentemente sono stati inoltre descritti pazienti CAPS portatori di mutazioni "mosaico", presenti cioè in una variabile percentuale di cellule somatiche in quanto la mutazione è insorta de novo durante le fasi di divisione dello zigote³¹.

Vista la dimostrata efficacia dei farmaci anti-IL1 nelle criopirinopatie, nei pazienti con un sospetto clinico di CAPS ma non portatori di mutazioni in *NLRP3* è giustificato un trial con tali farmaci; la risposta a tale terapia permette infatti di confermare la diagnosi.

Terapia

Il ruolo cruciale della criopirina nel controllo della secrezione di IL-1 beta e la conseguente secrezione aberrante di tale citochina nei pazienti affetti da CAPS, ha suggerito che il trattamento con farmaci anti-IL-1 beta potesse rappresentare una terapia efficace. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 beta (Anakinra) nel controllare le manifestazioni cliniche acute di tali condizioni. Infatti la somministrazione giornaliera di tale farmaco determina un drammatico miglioramento, fino alla risoluzione, di rash, febbre, artrite e cefa-

lea, associato ad una rapida riduzione degli indici di flogosi, fino alla normalizzazione nella maggior parte dei pazienti^{32 33}.

Recentemente è stato dimostrato che l'uso del Canakinumab, anticorpo monoclonale anti-IL1 beta, è una terapia sicura ed efficace nel controllo del quadro clinico dei pazienti CAPS. Studi preliminari hanno infatti dimostrato che tale farmaco, somministrato alla dose di 2 mg/kg (o 150 mg nei soggetti con peso corporeo > 40 kg) ogni 8 settimane, determina un buon controllo sia del quadro clinico che di quello bioumorale^{34 35}.

Il piccolo paziente con artrite, rash cutaneo e uveite

La *sindrome di Blau* (granulomatosi sistemica giovanile) è una rara malattia autosomica dominante, secondaria a mutazioni a carico del gene *NOD2/CARD15*, che codifica per una proteina recettoriale, facente parte del superfamiglia NOD, che funge da recettore intracellulare di molecole di origine batterica. Se stimolata tale proteina determina l'attivazione di NF-KB e la secrezione di IL-1 beta³⁶. La forma familiare viene definita sindrome di Blau, mentre le forme sporadiche vengono definite come sarcoidosi giovanile. Le mutazioni sono a carico del dominio NACHT di tale gene; ciò determina un'aumentata attività di tale proteina e quindi un cronico stato pro-infiammatorio. Tale condizione generalmente trova il suo esordio prima dell'anno di vita ed è caratterizzata da un'infiammazione granulomatosa non caseosa a carico delle articolazioni, della cute e degli occhi; infatti è tipica la triade clinica artrite, dermatite ed uveite. L'artrite è tipicamente simmetrica, poliarticolare, con interessamento prevalentemente sinoviale e scarso versamento intra-articolare. L'interessamento oculare si manifesta generalmente con uveite intermedia o panuveite; nei pazienti con interessamento oculare sono inoltre comuni complicanze, quali cataratta (50% dei pazienti) e glaucoma.

In più del 90% dei pazienti si riscontra un rash cutaneo che può essere di varia morfologia (eritemato-papulare, simil-orticarioide), anche se la manifestazione cutanea più tipica e frequente è rappresentata da un esantema ictiosiforme^{37 38}.

La terapia di tale condizione è ancora controversa: la somministrazione continuativa di steroidi ed i farmaci immunosoppressori (methotrexate, ciclosporina) sono stati utilizzati con risultati variabili.

Inquadramento diagnostico

La diagnosi di sindrome di Blau è spesso complessa, visto che tale condizione presenta caratteristiche cliniche in parte sovrapponibili a quelle delle più comuni malattie reumatologiche del bambino, tipicamente l'Artrite Idiopatica Giovanile e le artriti infettive (in particolare da mycobatteri).

Di solito ciò che permette di orientarsi verso tale condizione a discapito delle più comuni artropatie dell'età pediatrica è l'esordio molto precoce, la presenza di un'artrite simmetrica persistente e l'associazione con il quadro cutaneo e l'uveite.

La diagnosi è fondata sull'indagine genetica o, in caso di negatività di essa, sulla dimostrazione della presenza di granulomi alla biopsia sinoviale o cutanea³⁸.

Il bambino con artrite piogenica ed elementi pustolosi sterili

La *sindrome PAPA* (*Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne syndrome*) è una condizione autosomica dominante secondaria a mutazioni del gene *PSTPIP1*, che codifica per la CD2-binding protein 1 (CD2BP1), proteina che, legando la pirina, stimola la risposta infiammatoria; in caso di mutazione, il legame CD2BP1-pirina è facilitato, la percentuale di proteina legata alla pirina è maggiore e quindi si determina uno stato pro-infiammatorio^{39 40}.

Tale condizione generalmente trova il suo esordio nella prima decade di vita ed è caratterizzata da artrite e dermatite.

L'artrite, che generalmente si manifesta nei primi anni di vita, è un'artrite piogenica sterile pauciarticolare (generalmente interessa 2 o 3 articolazioni). Il quadro articolare è molto simile a quello dell'artrite settica con presenza di versamento intra-articolare purulento e frequente sviluppo di erosioni osteo-cartilaginee dei capi articolari^{39 40}.

Le manifestazioni cutanee hanno spesso esordio più tardivo, tipicamente nella seconda decade di vita; sono caratterizzate da acne cistica (destruente), lesioni ulcerative alle estremità degli arti inferiori (indistinguibili dal pioderma gangrenoso) ed ascessi piogenici nei siti di iniezione.

Gli esami culturali sia cutanei che articolari sono negativi.

Tale condizione sembra essere variamente responsiva alla terapia steroidea per os; recentemente sono inoltre stati riportati alcuni casi di buon controllo del quadro

clinico da parte di farmaci biologici (anti-TNF ed anti-IL1), soprattutto nei pazienti steroide-resistenti^{39 40}.

La recentemente descritta *sindrome DIRA* (*Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist*) è una condizione autosomica recessiva secondaria alla mutazione del gene *IL1RN*, che codifica per l'antagonista del recettore dell'IL-1; visto che tale proteina antagonizza l'azione pro-infiammatoria dell'IL-1, la sua assenza determina un quadro di flogosi cronica⁴¹.

Tale condizione esordisce generalmente alla nascita ed è caratterizzata da osteomielite multifocale, periostite e pustolosi, che si associano ad un persistente aumento degli indici di flogosi, presente già dalla nascita.

Le lesioni ossee sono lesioni osteolitiche circondate da una rima sclerotica; spesso si associa slargamento delle metafisi distali delle ossa lunghe e la presenza di nuclei eterotopici di ossificazione.

Le manifestazioni cutanee consistono in un rash pustoloso generalmente diffuso a tutto il corpo.

Ad oggi sono noti pochi pazienti affetti da DIRA; vista la patogenesi della malattia, la terapia con l'antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1 (Anakinra) risulta essere il trattamento di scelta e si è infatti dimostrata efficace nel determinare un rapido miglioramento del quadro clinico⁴¹.

Inquadramento diagnostico

Trattandosi di patologie molto rare, la diagnosi delle malattie piogeniche risulta molto complessa.

La presenza di elementi pustolosi che risultano ripetutamente sterili deve porre il sospetto clinico.

La sindrome PAPA viene spesso misconosciuta nei primi anni di vita, in quanto l'artrite piogenica fa orientare la diagnosi verso la più comune artrite settica. Elementi suggestivi per il sospetto clinico di PAPA sono l'associazione con acne severo e pioderma gangrenoso (che tuttavia possono comparire in epoche successive), la persistente negatività degli esami culturali, la tendenza alle recidive, la scarsa risposta alla terapia antibiotica e l'eventuale familiarità per episodi di artrite e per manifestazioni cutanee ulcerative e/o acne. La diagnosi si basa sull'indagine genetica. La sindrome DIRA va sospettata in relazione all'esordio molto precoce (neonatale), al quadro clinico caratterizzato da manifestazioni ossee e cutanee ed all'importante aumento degli indici di flogosi, presente dalla nascita.

Tra i disordini piogenici un quadro molto raro è rappresentato dalla *sindrome di Majeed*, condizione ca-

ratterizzata da osteomielite multifocale, anemia diseritropoietica e dermatite infiammatoria.

Il quadro osseo è caratterizzato da lesioni osteolitiche ad esordio precoce, che colpiscono generalmente le metafisi delle ossa lunghe. Tali lesioni sono frequenti e generalmente durature, presentando rare remissioni. L'anemia diseritropoietica è caratterizzata da macrocitosi midollare e periferica; talvolta i valori plasmatici di emoglobina sono tanto bassi da richiedere periodiche trasfusioni. Il quadro cutaneo va dalla Sweet Syndrome (dermatite neutrofilia con lesioni a placche) alla pustolosi cronica^{42 43}.

Un'analisi di linkage ha permesso di identificare la mutazione del gene *LPIN2* in due famiglie con tale quadro clinico⁴⁴.

Distinta dalla sindrome di Majeed, ma più comune rispetto a questa, è la *CRMO* (*Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis*), condizione ad eziologia sconosciuta caratterizzata da lesioni ossee multifocali ricorrenti, ad andamento cronico recidivante. Normalmente sono interessate le metafisi delle ossa lunghe (tibia e clavicola sono le più colpite): generalmente è presente tumefazione e vivo dolore a carico dell'area interessata. Spesso la comparsa delle lesioni ossee si associa a febbre ed innalzamento degli indici di flogosi. In alcuni casi è presente pustolosi palmo-plantare ed acne^{45 46}. La diagnosi di tali forme è di esclusione. Infatti le lesioni ossee appaiono radiologicamente come lesioni osteolitiche, indistinguibili rispetto a lesioni di origine infettiva e oncologica. Pertanto, malgrado la sede delle lesioni e le loro caratteristiche di captazione del mezzo di contrasto alla risonanza magnetica possano orientare il sospetto clinico, la diagnosi certa si ottiene solo con l'indagine biptica⁴⁶.

Bibliografia

- 1 Barron K, Athreya B, Kastner D. *Periodic Fever Syndromes and other inherited autoinflammatory diseases*. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier 2010, pp. 642-659.
- 2 John CC, Gilsdorf JR. *Recurrent fever in children*. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1071-7.
- 3 The French FMF Consortium. *A candidate gene for familial Mediterranean fever*. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
- 4 Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. *InfEVERS: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes*. *Human Mutat* 2004;24:194-8.
- 5 Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. *Familial Mediterranean fever in children*. *J Rheumatol Suppl* 1992;35:1-9.
- 6 Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. *Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever*. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
- 7 Tunca M, Akar S, Onen F, et al. *Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study*. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
- 8 Goldfinger SE. *Colchicine for familial Mediterranean fever*. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
- 9 Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. *Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome*. *Nat Genet* 1999;22:175-7.
- 10 Hoffmann GF, Charpentier C, Mayatepek E, et al. *Clinical and biochemical phenotype in 11 patients with mevalonic aciduria*. *Pediatrics* 1993;91:915-21.
- 11 Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, et al. *Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D*. *Rheumatol (Oxf)* 2001;40:579-84.
- 12 D'Osualdo A, Picco P, Caroli F, et al. *MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever*. *Eur J Hum Genet* 2005;13:314-20.
- 13 McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. *Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes*. *Cell* 1999;97:133-44.
- 14 Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al. *Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes*. *Arthritis Rheum* 2003;48:2632-44.
- 15 D'Osualdo A, Ferlito F, Prigione I, et al. *Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis - pathogenetic and clinical implications*. *Arthritis Rheum* 2006;54:998-1008.
- 16 Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JC, et al. *Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps*. *Am J Med* 2004;117:208-10.
- 17 Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. *Persistent efficacy of Anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516-20.
- 18 Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. *PFAPA syndrome*. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:658-9.
- 19 Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. *Periodic fever syndrome in children*. *J Pediatr*. 1999;135:15-21.
- 20 Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, et al. *Periodic*

- fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:579-84.
- 21 Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008;58:1823-32.
 - 22 Cantarini L, Lucherini OM, Iacoponi F, et al. Development and preliminary validation of a diagnostic score for identifying patients affected with adult-onset autoinflammatory disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:1133-41.
 - 23 Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells Syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
 - 24 Aksentijevich I, D Putnam C, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel *CIAS1* mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007;56:1273-85.
 - 25 Caroli F, Pontillo A, D'Osualdo A, et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:473-8.
 - 26 Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:103-6.
 - 27 Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-12.
 - 28 Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615-20.
 - 29 J ru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in *NALP12* cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1614-9.
 - 30 Borghini S, Tassi S, Chiesa S, et al. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an *NLRP12* mutation. *Arthritis Rheum* 2011;63:830-9.
 - 31 Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of *NLRP3* somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: the results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum* 2011;63:3625-32.
 - 32 Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
 - 33 Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multi system inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-92.
 - 34 Kuehmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095-102.
 - 35 Kuehmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011;13:R34.
 - 36 Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. *Card15* mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
 - 37 Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:427-33.
 - 38 Rose CD, Martin TM, Wouters CH. Blau syndrome revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:411-8.
 - 39 Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611-5.
 - 40 Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in *CD2BP1* disrupt binding to *PTP PEST* are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961-9.
 - 41 Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426-37.
 - 42 Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr* 1989;115(5 Pt 1):730-4.
 - 43 Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001;160:705-10.
 - 44 Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al. Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42:551-7.
 - 45 Van Howe RS, Starshak RJ, Chusid MJ. Chronic, recurrent multifocal osteomyelitis. Case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 1989;28:54-9.
 - 46 Jurik AG. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:243-53.

Immunomodulanti naturali: le immunoglobuline IgG dal laboratorio alla clinica

Giuseppe Luzi



Parole chiave: immunoglobulina, immunodeficienza, immunomodulazione, off-label, disregolazione

Abstract

Le immunoglobuline IgG sono utilizzate in numerose malattie e lo studio del loro meccanismo d'azione ha consentito sia un miglioramento delle potenzialità terapeutiche sia un'espansione delle conoscenze nelle diverse fasi della risposta immunitaria. Sono impiegate secondo varie formulazioni (per via intramuscolare, sottocutanea o endovenosa) ma l'esperienza maggiormente acquisita riguarda l'uso per via endovenosa. L'impiego delle immunoglobuline utilizzate per via endovenosa (ivlg) è essenziale nei deficit della risposta immunitaria umorale e in alcune patologie associate o conseguenti a disregolazione del sistema immunitario. L'impiego delle ivlg è segnalato in diverse condizioni cliniche con uso off-label. Proprio questo aspetto del problema ha offerto opportunità nel disegnare protocolli di impiego in casistiche diversificate e non di facile comparabilità.

Il complesso meccanismo d'azione delle ivlg, il loro costo, la necessaria serie di controlli in quanto derivato ematico hanno posto ai ricercatori stimolanti problemi la soluzione dei quali è, almeno in parte, ancora da definire. Il ruolo sistemico nell'uso delle ivlg, le interessanti osservazioni effettuate anche in casistiche limitate, le nuove acquisizioni quali molecole regolatrici della risposta immunitaria hanno fatto ipotizzare l'utilità di analizzare modelli matematici per una più congrua comprensione del loro meccanismo di azione fortemente integrato sia nell'immunità innata sia nella risposta adattativa. Sotto un profilo pratico, nelle applicazioni cliniche, sono note linee-guida elaborate in vari paesi che indicano con sufficiente approssimazione e congruità l'appropriatezza d'uso delle ivlg impiegate in varie malattie del sistema immunitario.

NDR: l'Autore, considerando le varie norme editoriali per definire l'acronimo delle immunoglobuline usate per via endovenosa (IVIG, IVIgG, IVlg etc.) ha ritenuto più aderente ad una definizione semplificata la sigla ivlg come proposto nell'articolo in referenza 25.

Introduzione

La struttura degli anticorpi, le loro proprietà biochimiche e il ruolo che hanno nella risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata sono un argomento di grande interesse, sia per gli aspetti inerenti la ricerca di base sia per quanto concerne gli sviluppi potenziali in im-

pieghi terapeutici¹. La grande mole di pubblicazioni sull'impiego clinico delle immunoglobuline IgG si spiega proprio per il significato biologico che le molecole di IgG possiedono non solo nel sistema di difesa verso agenti patogeni ma come vere componenti di regolazione durante le diverse fasi della risposta immunitaria^{2,4}. Le

"Sapienza" Università di Roma, Facoltà di Medicina e Psicologia

luziglobal@hotmail.com

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

molecole di immunoglobuline prodotte dopo attivazione dei linfociti B sono distinte in base a diverse proprietà, alla loro struttura chimica e alla natura della risposta biologica che espletano. Utilizzando opportuni metodi di laboratorio si riconoscono cinque differenti classi (isotipi): IgM, IgG, IgA, IgD e IgE ⁵.

Nella sua configurazione tipica la struttura di un'immunoglobulina è costituita da due catene pesanti (H) e due catene leggere (L). Le regioni variabili di H ed L costruiscono i siti di legame, ciascuno dei quali si adatta ad un epitopo dell'antigene ⁶. In ogni individuo della specie umana sono rappresentate 9 classi e sottoclassi di immunoglobuline; *loci* genetici separati consentono la distinzione delle sottoclassi, tuttavia alcuni particolari *loci* possono essere presenti in più di una forma all'interno della stessa specie (*allotipia*) ⁷. Le immunoglobuline IgG rappresentano il gruppo di anticorpi più importante nella risposta secondaria e costituiscono il 75% circa delle immunoglobuline circolanti (1.000 – 1.100 mg/dL nell'adulto sano); il loro peso molecolare è di circa 160.000 dalton (7S); la loro emivita è di 21 giorni in media ⁸.

Immunoglobuline IgG nei preparati del commercio

I preparati commerciali contengono oltre il 90-95% di immunoglobuline della classe IgG con una distribuzione delle quattro sottoclassi (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) proporzionale a quella che si osserva nel siero. Sono talora identificate piccole quantità di dimeri e alcune tracce di IgM e IgA. La produzione di immunoglobuline somministrabili per via endovenosa (ivlg: intravenous Immunoglobulins) parte da un pool di donatori non inferiore a 1.000, ma di solito molto

I preparati commerciali contengono oltre il 90-95% di immunoglobuline della classe IgG con una distribuzione delle quattro sottoclassi proporzionale a quella che si osserva nel siero.

più alto con concentrazione proteica di 50-120 g/l per ivlg e circa 160 g/l per le infusioni sottocutanee (sclg: subcutaneous Immunoglobulins). Nel prodotto finale deve essere dimostrata una concentrazione di anticorpi antivirali e antibatterici più alta di quanto osservato nel materiale di preparazione iniziale. Inoltre è fondamentale che i preparati abbiano una definita distribuzione delle sottoclassi di IgG con integra funzione della frazione Fc. Sono disponibili confezioni in forma liofilizzata o con soluzioni liquide stabilizzate contenenti albumina e aminoacidi (glicina, prolina, isoleucina) e alcuni zuccheri (glucosio, saccarosio, sorbitolo, maltosio). Le norme di preparazione per i tre tipi di immunoglobuline usate (sc, sottocutanee; im, intramuscolari; iv, endovenose) sono garantite da specifiche procedure presenti nella Farmacopea degli stati europei. In generale la gran parte dei prodotti commercializzati contengono più del 90-95% di monomeri IgG con quantità ridottissime di IgA e IgM. Esiste la possibilità di avere preparati con arricchimento in IgM. Sono anche disponibili preparati con un basso contenuto di IgA: questi prodotti vengono usati in soggetti che hanno manifestato importanti reazioni indesiderate causate da anticorpi anti-IgA (le case farmaceutiche dispongono, in generale, di batch "riservati" disponibili con basso contenuto di IgA e i preparati vengono forniti su richiesta dei sanitari che li utilizzano in soggetti a rischio).

Le ivlg che vengono ricavate da un numero consistente di donatori, fino a 80.000, sono monitorizzate dai produttori ed esistono codificati sistemi di rintracciabilità dei soggetti donatori. Le metodiche base di preparazione risalgono ai lavori fondamentali di Cohn (metà degli anni Quaranta del XX secolo), con procedure consistenti nell'estrazione alcolica a freddo. Con questo sistema si ottengono IgG intatte e dotate di piena efficacia biologica ⁹.

Le immunoglobuline derivate da un gran numero di donatori rendono possibile la presenza nelle confezioni del commercio di un ampio numero di anticorpi rivolti verso diversi antigeni, prodotti tossici e agenti patogeni. Ai fini del significato biologico di molecole immunomodulanti, troviamo nel pool delle ivlg anticorpi che svolgono una funzione regolatoria (per esempio anticorpi anti-idiotipo) e anticorpi naturali, considerati importanti per questo tipo di funzione. Essendo diversi i prodotti del commercio non è agevole effettuare un confronto sul significato delle specifiche funzioni protettive, che risultano in ogni caso garantite dalla presenza di molecole IgG integre.

Le ivlg sono utilizzabili in diverse aree cliniche, alcune con impiego ben definito e con significato di trattamento salvavita, altre in un contesto di più difficile inquadramento sia per la ridotta casistica sia per il dilemma non sempre chiaramente risolto del rapporto costo/beneficio (uso *off label*).

Nelle immunodeficienze l'uso delle ivlg è previsto in:

- terapia sostitutiva nelle sindromi da **immunodeficienza primaria**:
 - agammaglobulinemia congenita e ipogammaglobulinemia;
 - deficit di produzione anticorpale e delle sotto-classi di IgG;
 - immunodeficienza comune variabile (ICV);
 - immunodeficienza combinata grave;
 - sindrome di Wiskott-Aldrich.
- terapia sostitutiva in forme **secondarie** di immunodeficienza:
 - mieloma o leucemia linfatica cronica con grave ipogammaglobulinemia secondaria e infezioni ricorrenti;
 - bambini con AIDS congenito e infezioni ricorrenti.

Il livello sierico delle IgG da ottenere e mantenere nel tempo deve essere maggiore dei 500-600 mg/dL. Il raggiungimento di questo valore si ottiene considerando diversi parametri (tempo di sopravvivenza delle immunoglobuline infuse, variabilità individuale, patologie pregresse o in atto, catabolismo delle proteine). Sia in età pediatrica sia nell'adulto il trattamento con ivlg va preceduto da un controllo dei valori base per definire tempi e modalità di trattamento (di solito ogni quattro settimane, talora tre). Nella pratica clinica i valori standard di riferimento sono senz'altro importanti, ma devono essere considerati come un valore indicativo. In alcuni casi può essere necessario incrementare il dosaggio delle infusioni e raggiungere un livello di protezione più alto, compatibile con una maggiore difficoltà individuale nella gestione del rischio di contrarre malattie infettive¹⁰. In particolare si deve raggiungere una soglia di sicurezza proteggendo il malato prima di un intervento chirurgico o nel trattare forme infettive in fase di riacutizzazione.

Per vari motivi di gestione e controllo clinico, talora anche geografici, e per il non secondario problema dei costi, l'impiego delle IgG per via endovenosa nelle immunodeficienze primitive e secondarie è andato, almeno in parte, decrescendo a favore dell'impiego dei prodotti somministrabili per via sottocutanea (sclg), prodotti largamente impiegati in una prima fase del

L'impiego delle IgG per via endovenosa nelle immunodeficienze primitive e secondarie è andato decrescendo a favore dell'impiego dei prodotti somministrabili per via sottocutanea.

recente passato soprattutto nei paesi scandinavi e nel nord Europa. La somministrazione a domicilio, la relativa facilità di esecuzione delle procedure da parte del paziente stesso o dei familiari adeguatamente istruiti, la mancanza di reazioni gravi all'infusione, hanno dato luogo a una serie di indagini che dimostrano l'effetto protettivo delle sclg. Le ivlg costituiscono comunque in ogni caso un baluardo di essenziale valore pratico per raggiungere livelli critici di protezione e nel trattamento delle patologie con disregolazione del sistema immunitario.

Dopo un iniziale approccio con talune incertezze sull'uso delle immunoglobuline sclg la letteratura è oggi sostanzialmente favorevole¹¹. Poiché la sede dove avviene l'infusione è sottocutanea e ne deriva che la quantità di immunoglobuline che possono essere infuse è minore di quanto realizzabile con la via endovenosa e l'assorbimento più lento, le modalità di somministrazione utilizzano più infusioni mensili, ogni 7-15 giorni, in media¹². Gli effetti collaterali non sono di solito significativi, ma se viene deciso il passaggio dalla via endovenosa a quella sottocutanea per la comparsa di reazioni avverse, la somministrazione deve avvenire comunque in ambiente protetto.

Impiego immunomodulante delle IgG in clinica

Il dato storico dal quale ha avuto origine un'ampia serie di indagini, risale agli studi di Imbach¹³ che osservò casualmente come in corso di deficit anticorpale e concomitante piastrinopenia l'infusione delle IgG permetteva non soltanto il ripristino di valori normali di IgG ma consentiva anche una crescita sostanziale

del numero delle piastrine circolanti nel sangue. Lo studio iniziale in soggetti con porpora trombocitopenica idiopatica dimostrò eccellenti risultati. Questa osservazione occasionale (*serendipity*) ha rappresentato un'opportunità di ricerca sia per l'immunologia di base sia per le potenziali implicazioni terapeutiche nelle malattie autoimmuni e infiammatorie.

Fino al lavoro di Imbach una semplice concezione, basata su conoscenze limitate, faceva ritenere che le immunoglobuline avessero un ruolo essenziale e circoscritto nell'ambito dell'immunità umorale. Come nasce il concetto di IgG quale molecola immunomodulante? Oggi possiamo discutere il problema da una serie di angolazioni: struttura della molecola, interazione con altre molecole, interazione con cellule immunocompetenti. Tuttavia esistono ancora molti punti in discussione e il problema è aperto. I meccanismi coinvolti nel sistema di *regolazione molecolare o immunomodulazione* per mezzo delle ivlg sono numerosi¹⁴; essi possono essere distinti in base all'azione che viene espletata:

- *clearance* di autoantigeni dopo la formazione di immunocomplessi e legame con gli stessi autoantigeni (meccanismo che impedisce, almeno in parte, la produzione di autoanticorpi);
- *attività antinfiammatoria* (svolta anche da anticorpi *naturali*, con il contenimento dell'azione verso alcune citochine pro infiammatorie);
- controllo della *cascata complementare* per mezzo del legame con le frazioni complementari attive e blocco delle frazioni complementari verso le molecole target;
- *down-regulation* dei linfociti B a opera di autoanticorpi *naturali* diretti verso la regione cerniera (*hinge region*);
- *interferenza* con molecole presenti sulla superficie dei linfociti B e T;
- ruolo del repertorio anti-idiotipico verso autoanticorpi;
- presenza di un *repertorio anti-idiotipico* con ruolo significativo nella patogenesi in alcune malattie autoimmuni;
- azione diretta sulla *frazione idiotipica delle immunoglobuline di membrana* dei linfociti B, con funzione di BCR (azione di più lunga durata rispetto a effetto *short-term*).

Più recenti acquisizioni hanno permesso di dimostrare l'inibizione della funzione delle cellule dendritiche e fagocitarie per mezzo del legame FcγR III, la soppressione di alcuni cloni di linfociti B autoreattivi, la

neutralizzazione di fattori necessari ai linfociti B come BAFF e APRIL. Di più complessa interazione la funzione modulatrice su cellule dendritiche, macrofagi e natural killer cells¹⁵⁻¹⁷.

Un ruolo particolare è svolto dall'interazione Fc-FcR, cioè dalla frazione cristallizzabile della molecola e dal suo legame su definiti recettori di membrana (FcR) in varie cellule della risposta immunitaria. Di seguito sono sintetizzati questi aspetti:

- *blocco del recettore per il frammento Fc* (per esempio, utilizzando anche infusioni di frammenti Fcγ di IgG si ottiene la correzione della trombocitopenia autoimmune);
- *incremento e stimolazione degli FcγRIIb* che espletano un ruolo inibitorio (FcγRIIb presente sui linfociti B non stimola l'azione endocitotica e le ivlg determinano una crescita dei macrofagi che esprimono FcγRIIb, antagonizzando il legame con l'autoanticorpo patogeno);
- *ruolo svolto dai recettori intracellulari FcRn per le IgG* (*saturati* con alte dosi di ivlg favoriscono un incremento del catabolismo con eliminazione di autoanticorpi patogeni).

La terapia immunomodulante utilizzabile in clinica riguarda le seguenti patologie:

- malattia di Kawasaki;
 - porpora trombocitopenica idiopatica in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica;
 - sindrome di Guillain-Barré;
 - neuropatia motoria multifocale;
 - trattamento di infezioni e profilassi della reazione di rigetto al trapianto allogenico di midollo osseo.
- Benché il meccanismo fisiologico nell'uso delle IgG sia quello di una molecola anti-infettiva, la dimostrazione di un ruolo anti-infiammatorio/immunomodulante è un aspetto di non immediata intuizione. Si può affermare, in prima approssimazione, che le IgG somministrate in individui con difetto della produzione anticorpale (quindi in terapia sostitutiva) hanno una funzione pro-infiammatoria mentre l'uso con alte dosi espleta un significato funzionale di tipo immunosoppressivo/regolatorio.

L'azione sistemica della risposta immunitaria e la funzione delle IgG

Nell'ambito della risposta immunitaria l'interazione tra immunità innata e adattativa rappresenta il risul-

tato di un processo evolutivo di notevole complessità e la stessa struttura biochimica delle immunoglobuline esprime il ruolo di molecole ad alta capacità di interazione sistemica. È ben noto come le immunoglobuline per via endovenosa abbiano avuto e abbiano un ruolo critico quali molecole salvavita in deficit primitivi e secondari della risposta umorale ed è ben noto come l'introduzione delle ivlg ad alte dosi rappresenti un'opzione terapeutica in numerose malattie autoimmuni e infiammatorie a carattere sistemico. L'azione della IgG è semplificabile in due fasi: da un lato, con la parte che lega l'antigene, identifica il bersaglio mentre con la parte "caudale" vengono messe in atto le funzioni effettrici (legame con il complemento, attivazione del complemento, interazione e legame della frazione Fc con i relativi recettori presenti in diverse cellule). In ogni flacone il pool degli anticorpi rappresenta l'esperienza immunitaria dei donatori e, con maggiore precisione, dei donatori che appartengono a un determinato territorio geografico. Ma nel siero umano sono anche presenti *anticorpi naturali* e questi, ovviamente, vengono a trovarsi nell'insieme delle immunoglobuline raccolte. Gli anticorpi naturali hanno acquisito una grande importanza nel ruolo della modulazione immunitaria. Essi vengono prodotti dall'organismo in condizioni fisiologiche senza precedente immunizzazione ed è stata dimostrata la loro presenza in cavie poste in condizioni di sterilità. Il loro significato, anche difensivo, sembra attuarsi nel prevenire la diffusione di alcuni patogeni malgrado le molecole abbiano un'affinità abbastanza bassa. Tra le varie ipotesi analizzate sembra possibile che gli anticorpi naturali intervengano nella fase di *uptake* degli antigeni patogeni da parte delle APC costituendo una sorta di segnale/innesco per la risposta adattativa ed è possibile che essi intervengano prevenendo o anticipando una reazione patologica verso gli antigeni self che derivano da cellule morte o degenerate. Nella letteratura contemporanea sono frequentemente pubblicate eccellenti *review* sul ruolo dei vari meccanismi che si collocano alla base dell'azione immunomodulante delle IgG. Si tratta di lavori che affrontano da vari punti di vista il complesso meccanismo che rende le IgG potenzialmente pro-infiammatorie (azione difensiva) e anti-infiammatorie (modulazione e controllo) ma spesso il quadro che emerge risulta insoddisfacente. La difficoltà di arrivare a una spiegazione uniforme e del tutto coerente sul ruolo *sistemico* di immunomodulazione svolto dalle ivlg dipende sia

La difficoltà di arrivare a una spiegazione uniforme e del tutto coerente sul ruolo *sistemico* di immunomodulazione svolto dalle ivlg dipende sia dalla struttura dell'anticorpo sia dalla mancanza di modelli matematici adeguati.

dalla struttura dell'anticorpo sia dalla mancanza di modelli matematici che inseriscano un nuovo tipo di approccio nell'ambito della teoria della complessità e analisi dei sistemi caotici. Alcuni tentativi preliminari (modellistica e software) sono in corso e ci si augura possano fornire strumenti di lettura nuovi, con ricadute potenzialmente sorprendenti ¹⁸.

Allo stato attuale delle conoscenze, comunque, i punti chiave stabilmente acquisiti per interpretare le funzioni delle IgG in ivlg sono i seguenti:

- esistono meccanismi F(ab)₂ mediati ed Fc correlati in grado di controllare l'azione patogena di autoanticorpi;
- le ivlg ad alte dosi contengono anticorpi verso specifiche citochine, interferendo su diversi momenti della risposta sistemica e, in particolare, agendo sulla maturazione delle cellule dendritiche e linfociti T-regolatori;
- le ivlg sono in grado di agire contemporaneamente su diverse popolazioni cellulari della risposta innata e adattativa;
- in alcune malattie come l'artrite reumatoide, la nefrite nefrotossica e la porpora idiopatica trombocitopenica il ruolo anti-infiammatorio sembra più direttamente correlato alla frazione Fc della molecola;
- nei preparati di ivlg esistono dimostrazioni che una popolazione di IgG arricchita in acido sialico esprima le vere proprietà critiche anti-infiammatorie (modelli di nefrite nefrotossica e artrite reumatoide).

Uso off-label nella pratica clinica con impiego delle ivlg

Il trattamento delle malattie con disregolazione del sistema immunitario utilizza ivlg ad alte dosi, fino a 1-2 gr/kg peso e l'approccio concettuale a queste patologie assume un doppio significato: da un lato offre alla ricerca di base l'opportunità di acquisire nuove conoscenze e dall'altro permette di usare un approccio terapeutico in situazioni talora non gestibili con altri mezzi. Varie discipline di area medica hanno visto l'impiego di ivlg: reumatologia, nefrologia, dermatologia, oftalmologia, infettivologia, immunoematologia, immunologia clinica, neurologia, ecc. Sono stati trattati casi di lupus eritematoso sistemico, forme di vasculite, uveiti, malattia di Kawasaki, necrosi epidermica tossica, malattie bollose¹⁹. Anche se una rapida revisione della letteratura su *pub med* nell'ambito delle pubblicazioni generate da varie istituzioni che elaborano meta-analisi fornisce senz'altro chiarimenti interessanti sul problema dell'uso delle ivlg il loro impiego nelle diverse circostanze della realtà clinica non garantisce sempre un quadro corretto di interpretazione e, considerando i costi, nascono spesso difficoltà istituzionali nell'approccio a un appropriato iter terapeutico²⁰. La conseguenza di questa complessità nella scelta del trattamento con ivlg ha comportato il rischio di generare una serie di problemi di approvvigionamento, con una carenza del prodotto in grado di compromettere la cura di malattie per le quali le ivlg hanno un validato ruolo salvavita. Uno dei problemi importanti per garantire la disponibilità delle ivlg nelle varie nazioni riguarda l'adeguata organizzazione per l'approvvigionamento. A questo proposito alcuni paesi, tra i quali l'Italia, nell'ottica di un iter finalizzato a raggiungere l'autosufficienza in materia di plasma derivati, hanno adottato un modello organizzativo che prevede la raccolta del plasma da centri trasfusionali, la sua lavorazione presso industrie autorizzate e la restituzione dei farmaci plasmaderivati. In questo modo vengono resi disponibili nel sistema sanitario nazionale importanti quantitativi di ivlg proporzionali al plasma raccolto.

Ai nostri giorni l'uso off-label ha superato di gran lunga l'impiego delle ivlg infuse in base alle disposizioni consentite dalle autorizzazioni istituzionali e questo aspetto del problema ha dato luogo a varie pubblicazioni con linee-guida che naturalmente variano con il progredire delle conoscenze. Questo capitolo della medicina clinica non fornisce facili risposte, consi-

Attualmente l'uso off-label ha superato di gran lunga l'impiego delle ivlg infuse in base alle disposizioni consentite dalle autorizzazioni istituzionali.

derando la rarità di alcune osservazioni e le finalità (spesso aneddotiche) con le quali vengono infuse le ivlg.

La domanda corretta che ne scaturisce è: possiamo avere una linea di riferimento alla quale attenerci nell'uso delle ivlg? In un recente lavoro a cura della SIAIC (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica), curato dal Luzi e Paganelli²¹, sono stati riassunti alcuni degli aspetti essenziali del problema^{22 23}. Nella realtà dell'impiego clinico esistono comunque situazioni nelle quali l'opzione delle ivlg può diventare una via obbligata. Si tratta di casi relativamente rari ma non eccezionali. È necessario per questo scopo ribadire i punti critici nell'uso off-label: si tratta della prescrizione di un farmaco con modalità differenti da quelle ufficialmente indicate e il trattamento, sebbene legale e ammesso, viene praticato spesso in assenza di evidenze adeguate, anche occasionali. Sull'*American Journal of Health-System Pharmacy*²⁴ è stato recentemente pubblicato un lavoro proprio con la finalità di valutare gli studi su impiego unlabeled di ivlg ad alte dosi. Su 138 clinical trial sono stati identificati 10 con uso labeled (635 pazienti) e 128 trial (6781 pazienti) in uso off-label!

Tra le più rigorose revisioni della letteratura in merito si ritiene utile fare riferimento a quanto pubblicato in *Transfusion Medicine and Hemotherapy* del 2009²⁵, che mette in evidenza gli aspetti pratici sull'uso delle ivlg segnalando alcuni punti essenziali (Tab. I) sull'efficacia del trattamento con ivlg (per dettagli fare riferimento alla citazione bibliografica, precisando che il lavoro ha prodotto la classificazione delle raccomandazioni e ha sviluppato la revisione nell'ambito della posizione legale della *Cross-Sectional Guidelines* riferita alla *German Guide for Therapy and Blood Components and Plasma Derivatives*).

Tab. I. Sintesi delle raccomandazioni per uso delle ivlg.

| <i>Cross-Sectional Guidelines - German Guide for Therapy and Blood Components and Plasma Derivatives</i> |
|--|
| Punti rilevanti (labeled e off-label): |
| • Uso delle ivlg nelle immunodeficienze primitive: forte raccomandazione |
| • ivlg in casi di leucemia linfatica cronica e mieloma multiplo con difetto secondario nella produzione di anticorpi e rischio clinico elevato di contrarre infezioni: forte raccomandazione |
| • Impiego delle ivlg in individui cronicamente immunosoppressi, pazienti dopo trapianto di cellule staminali e soggetti con neoplasia che sviluppano un difetto secondario nel deficit di anticorpi con alto rischio clinico di contrarre infezioni: raccomandazione media/forte (dati acquisiti da studi senza gruppo di controllo ma con risultati convincenti) |
| • Uso delle ivlg in età pediatrica con infezione da HIV e aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche malgrado trattamento con HAART: forte raccomandazione |
| • Impiego delle ivlg nella porpora trombocitopenica autoimmune prima di interventi invasivi: forte raccomandazione |
| • ivlg in somministrazione prenatale in caso di alloimmunotrombocitopenia fetale/neonatale: in questo caso l'applicazione è <i>off-label</i> e manca evidenza di studi significativi (probabilmente utile in casi individuali) |
| • ivlg in porpora post-trasfusionale: forte raccomandazione ma uso <i>off-label</i> |
| • ivlg in sindrome di Guillain-Barrè e nella sindrome di Kawasaki: forte raccomandazione |
| • Somministrazione possibile (ma <i>off-label</i>) in soggetti con anemia aplastica nei quali il trattamento immunosoppressivo non ha avuto successo e in pazienti con sindrome di Lyell |
| • Sostanzialmente non dimostrata utilità delle ivlg in quadri settici (valutazione opportuna di singoli casi) |
| • ivlg in corso di sclerosi multipla con ricadute: forte/media raccomandazione (<i>off-label</i>) |
| • ivlg in corso di polineuropatia infiammatoria demielinizante: forte/media raccomandazione (<i>off-label</i>) |
| • ivlg in corso di neuropatia multifocale motoria con blocchi di conduzione: forte/media raccomandazione (<i>off-label</i>) |
| • ivlg in sindrome miastenica: uso <i>off-label</i> , ma consigliato (raccomandazione media/forte) in malati con miastenia gravis e sindrome miastenica di Lambert-Eaton in riesacerbazione |

Sviluppi potenziali riguardanti l'impiego delle ivlg sulla base di nuove conoscenze

La produzione di sempre nuovi aggiornamenti²⁶ per quanto riguarda l'uso delle ivlg risponde a una esigenza oggettiva: le ivlg sono un prodotto "naturale" della nostra specie, esprimono una tappa critica del processo evolutivo e somministrate anche in condizioni di gravi patologie, sebbene non prive di effetti collaterali, sono in sostanza un prodotto di facile impiego purchè si rispettino alcune procedure corrette di applicazione²⁷. Recenti acquisizioni dimostrano come l'estensione del ruolo ivlg nei quadri patologici da disregolazione sia ancora più ampia di quanto ritenuto possibile anche nel recente passato. Esistono evidenze, per esempio, che le ivlg modulano il segnale BCR attraverso il CD22 con induzione dell'apoptosi dei linfociti B maturi^{28 29} e che le ivlg sono in grado di sopprimere il processo infiammatorio attraverso un meccanismo coinvolgente le cellule T_H2³⁰.

Esistono dati sul ruolo delle ivlg anche nel controllo di alcune fasi della replicazione cellulare e le implicazioni che ne derivano possono fornire nuovi spunti per futura sperimentazione. Un'ulteriore area di ricerca concerne l'azione immunomodulante delle ivlg verso le cellule T regolatorie³¹ e questo aspetto può costitui-

re la base per trattare malattie autoimmuni nelle quale prevalga il ruolo della risposta T mediata. Le cellule T regolatorie sono essenziali per mantenere una stabilità della risposta immunitaria e prevenire malattie autoimmuni: se viene a manifestarsi un difetto delle Tregs o si ha un decremento della risposta funzionale si innescano meccanismi che sono alla base di fenomeni autoimmuni e/o infiammatori. La ricerca sul ruolo delle ivlg verso le cellule Tregs dimostra che questa nuova linea di ricerca è promettente proprio per *ri*-modulare o *ri*-attivare una risposta delle cellule Tregs. Uno dei punti più entusiasmanti nello studio delle ivlg deriva dalla complessità e varietà del sistema di interazioni a vari livelli della risposta immunitaria. Se si ritiene tuttavia di interpretare il ruolo immunomodulante come la semplice sommatoria degli effetti dimostrati *in vitro* e *in vivo* non si è sulla giusta via. Basti riflettere sulla voluminosa produzione della letteratura nella quale si sottolinea in vario modo ora l'uno ora l'altro meccanismo d'azione. Se valutiamo il complesso delle segnalazioni abbiamo, ed è un elenco incompleto, quanto segue: neutralizzazione degli anticorpi anti-idiotipo patogeni, controllo degli antigeni batterici e dei superantigeni, interazione con il complemento, blocco della fagocitosi per formazione di immunocomplessi, aumentato catabolismo delle IgG

(patogene e non patogene) e regolazione del meccanismo Fc/FcR, blocco e/o riduzione della produzione di citochine, possibilità di stimolare l'apoptosi, regolazione della risposta T autonoma e mediata dalle cellule presentanti l'antigene. Del tutto recentemente, anche sulla base di lavori precedenti^{32,33}, altri concetti sono stati elaborati grazie ad osservazioni di notevole consistenza teorica e pratica: nel lavoro di Siedlar et al.³⁴, per esempio, è stato osservato come i monociti periferici (subset CD14+CD16+) con carattere proinfiammatorio siano diminuiti dopo trattamento con ivlg e che ivlg sono in grado di ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF). Come acutamente Berger sottolinea nel suo editoriale di commento al lavoro di Siedler³⁵ continua il qualche modo il paradosso del ruolo pro-infiammatorio (quindi difensivo) rispetto al significato immunomodulante (quindi anti-infiammatorio) delle ivlg. Ma questo apparente "disordine" è il frutto dell'evoluzione, intesa esattamente con significato darwiniano.

Dobbiamo trarre profitto proprio dalla "casualità" delle osservazioni nell'uso delle ivlg per progettare un loro futuro con un impiego *qualitativo* (scelta del pattern anticorpale adeguato) e *quantitativo* (dosaggio "dedicato", probabilmente a dosi più basse di quanto osservato sino ad oggi) ottimizzato, utilizzando nelle ivlg il ruolo contemporaneo di molecole di difesa e di regolazione biologica.

Bibliografia

- 1 Tiselius A, Kabat EA. *Electrophoresis of immune serum*. Science 1938;87:416-7.
- 2 Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, et al. *Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin*. Trends Immunol 2008;29:608-15.
- 3 Germain RN. *An innately interesting decade of research in immunology*. Nature Medicine 2004;10:1307-20.
- 4 Witkop B. *Paul Ehrlich and his magic bullets. Revisited*. Proceedings of the American Philosophical Society 1999;143:540-57.
- 5 De Martino M, Rossi ME, Vierucci A. *Gli anticorpi. Biologia e uso clinico*. Annali Sclavo n. 1 (collana monografica). Siena: Ed. Sclavo SpA 1984.
- 6 Brekke OH, Sandlie I. *Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century*. Nature Rev Drug Discovery 2003;2:52.
- 7 Schroeder HW, Cavacini L. *Structure and function of immunoglobulins*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:41-52.
- 8 Abe Y, Gor J, Bracewell DG, et al. *Masking of the Fc region in human IgG4 by constrained X-ray scattering modelling: implications for antibody function and therapy*. Biochem J 2010;432:101-11.
- 9 Cohn EJ. *Blood proteins and their therapeutic value*. Science 1945;101:51-6.
- 10 Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, et al. *Biologic IgG level in primary immunodeficiency diseases. The IgG level that protects against recurrent infections*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:210-2.
- 11 Gardulf A. *Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route*. BioDrugs 2007;21:105-16.
- 12 Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, et al. *Vivaglobin Study Group Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real life conditions in children and adults with antibody deficiencies*. Eur J Med Res 2010;15:238-45.
- 13 Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. *High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*. Lancet 1981;1:1228-31.
- 14 Nimmerjahn F, Ravetch JV. *Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin*. Ann Rev Immunol 2008;26:513-33.
- 15 Nimmerjahn F, Ravetch JV. *The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox*. J Exp Med 2007;204:11-5.
- 16 Baerenwaldt A, Biburger M, Nimmerjahn F. *Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins*. Exper Rev Clin Immunol 2010;6:425-34.
- 17 Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, et al. *Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:4788-92.
- 18 Luzi G, Bongiorno F, Paparo Barbaro S, et al. *Intravenous IgG: biological modulating molecules*. J Biol Regul Homeost Agents 2009;23:1-9.
- 19 Leong H, Stachnik J, Bonk ME, et al. *Unlabeled uses of intravenous immune globulin*. Am J Health Syst Pharm 2008;65:1815-24.
- 20 Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, et al. *Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy*. Clin Exp Immunol 2011;164:2-5.
- 21 Luzi G, Paganelli R. *La prescrizione delle immunoglobuline IgG ad alte dosi in malattie del sistema immunitario. Criteri di uso off-label e razionale: critica della ragion pratica*. It J Allergy Clin Immunol 2009;19:65-79.

- ²² Katz U, Zandman-Goddard G. *Update on intravenous immunoglobulins (iVlg) mechanisms of action and off-label use in autoimmune diseases*. *Curr Pharm Des* 2011 [Epub ahead of print]
- ²³ Yong PL, Boyle J, Ballow M, et al. *Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology* *Clin Immunol* 2010;135:255-63.
- ²⁴ Leong H, Stachnik J, Bonk ME, et al. *Unlabeled uses of intravenous immune globulin*. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1815-24.
- ²⁵ *Cross-Sectional Guidelines (German Guide for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives) – Human Immunoglobulins*. *Transfus Med Hemother* 2009;36:449-59.
- ²⁶ Kivity S, Katz U, Daniel N, et al. *Evidence for the use of intravenous immunoglobulins. A review of the literature*. *Clin Rev Allerg Immunol* 2010;38:201-69.
- ²⁷ Paganelli R, Luzi G. *Immunodeficienze*. In: *Strumenti di medicina interna: terapia medica*. Torino: UTET 2010, pp. 1128-1147
- ²⁸ Dussault N, Ducas E, Racine C, et al. *Immunomodulation of human B cells following treatment with intravenous immunoglobulins involves increased phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2*. *Inter Immunol* 2008;20:1369-79.
- ²⁹ Seitè JF, Cornec D, Renaudineau Y, et al. *IVIg modulates BCR signaling through CD22 and promotes apoptosis in mature human B lymphocytes*. *Blood* 2010;116:1698-704.
- ³⁰ Anthony RM, Kobayashi T, Fredrick W, et al. *Intravenous gammaglobulin suppress inflammation through a novel TH2 pathway*. *Nature* 2011;475:111-4.
- ³¹ Maddur MS, Othy S, Hegde P, et al. *Immunomodulation by intravenous immunoglobulin: role of regulatory T cells*. *J Clin Immunol* 2010;30 Suppl 1:S4-8.
- ³² Scherberich JE, Nockeher WA. *CD14+ monocytes, CD14+/CD16+ subset and soluble CD14 as biological markers of inflammatory systemic diseases and monitoring immunosuppressive therapy*. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:209-13.
- ³³ Belge KU, Dayyani F, Horelt A, et al. *The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF*. *J Immunol* 2002;168:3536-42.
- ³⁴ Siedler M, Strach M, Bukowska-Strakowva K. *Preparation of intravenous immunoglobulin diminish the number and proinflammatory response of CD14+CD16++ monocytes in CVID patients*. *Clin Immunol* 2011;139:122-32.
- ³⁵ Berger M. *Another new mechanism of action of IVIG*. *Clin Immunol* 2011;139:105-6.

I pediatri e i determinanti della vaccinazione anti-influenzale: un'indagine di conoscenza, attitudine e pratica

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Ciofi degli Atti¹ (coordinatore), Caterina Rizzo², Martina del Manso², Chiara Azzari³, Giorgio Bartolozzi⁴, Susanna Esposito⁵, Gaetano Maria Fara⁶, Milena Lo Giudice⁷



Parole chiave: conoscenze-attitudini-pratica, influenza; vaccinazione

Abstract

Nell'ottobre 2010 è stata condotta un'indagine per ottenere informazioni sui determinanti dell'esecuzione della vaccinazione anti-influenzale stagionale e pandemica. Hanno completato il questionario 353 pediatri e specializzandi in pediatria. La raccomandazione ad effettuare il vaccino stagionale per i conviventi di pazienti con patologie di base risulta associato al numero di vaccinazioni annuali effettuate, suggerendo che chi somministra le vaccinazioni ha una migliore conoscenza delle categorie per cui è indicato il vaccino stagionale. L'essersi vaccinati con il vaccino pandemico è risultato il principale determinante per l'aver raccomandato tale vaccino. La bassa copertura vaccinale per il vaccino pandemico registrata tra gli operatori sanitari (12%) rappresenta quindi una possibile importante spiegazione del fallimento della vaccinazione anche tra bambini e ragazzi.

Introduzione

In Italia, le indicazioni per l'esecuzione della vaccinazione anti-influenzale sono illustrate nelle specifiche Circolari che il Ministero della Salute emana ogni anno¹. In particolare, questa misura di prevenzione è raccomandata per i bambini e i ragazzi con pato-

logie croniche, che comportano un aumentato rischio di complicanze in corso di influenza. La vaccinazione è inoltre raccomandata per i conviventi delle persone con condizioni di rischio.

Nell'Aprile 2009, si è diffuso a livello mondiale un nuovo virus influenzale di tipo A/H1N1, comunemen-

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

te conosciuto come virus dell'influenza "suina" ². Vista la dichiarazione da parte dell'OMS di passaggio alla fase pandemica, oltre ai bambini a rischio per cui la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata ogni anno, nell'ottobre 2009 il Ministero della Salute ha raccomandato la vaccinazione pandemica per tutti i bambini e gli adolescenti di età compresa fra 6 mesi e 17 anni ³. L'obiettivo di questa strategia vaccinale era ridurre la frequenza di infezione nella fascia di età in cui era attesa la massima diffusione del nuovo virus influenzale, e che contribuisce maggiormente alla trasmissione dell'influenza ad altre fasce di età.

Nonostante le raccomandazioni annuali, la copertura vaccinale per l'influenza resta assolutamente insufficiente. I dati di copertura vaccinale per i bambini e ragazzi con condizioni di rischio disponibili evidenziano infatti che la percentuale di vaccinati è inferiore al 10% ⁴. Migliorare la prevenzione dell'influenza nella popolazione pediatrica con patologie di base rappresenta quindi una priorità.

Anche per la vaccinazione pandemica le coperture sono state modestissime; per quanto riguarda il totale dei bambini e degli adolescenti, la percentuale di vaccinati è stata inferiore all'1% (0,2%) ⁵.

L'opinione dei pediatri rappresenta uno dei principali determinanti dell'esecuzione delle vaccinazioni dei loro pazienti ^{4,6}; d'altra parte, è possibile che la recente pandemia influenzale abbia modificato la percezione dei medici sui rischi dell'influenza e sul ricorso alla vaccinazione.

Nell'ottobre 2010, è stata quindi condotta un'indagine di conoscenza attitudine e pratica (CAP) in un campione di pediatri che hanno partecipato al Congresso nazionale della Società Italiana di Pediatria (SIP). Obiettivo dell'indagine era ottenere informazioni sui determinanti dell'esecuzione della vaccinazione antinfluenzale stagionale e pandemica. I risultati ottenuti sono illustrati in questo articolo.

Materiali e metodi

L'indagine di tipo trasversale è stata disegnata dalla Commissione Vaccini della SIAIP, costituita da un gruppo interdisciplinare di pediatri, epidemiologi e specialisti di Sanità Pubblica. È stato preparato un questionario, distribuito durante le sessioni sulle vaccinazioni del Congresso Nazionale della SIP (Roma 20-23 ottobre 2010). Il questionario era suddiviso in diverse sezioni: caratteristiche generali del pediatra partecipante, esperienza e percezione riguardo l'in-

fluenza, ed esperienza e percezione rispetto alla vaccinazione antinfluenzale stagionale e pandemica.

I questionari raccolti sono stati inseriti in un database Access 2007 (Microsoft) appositamente costruito ed i dati sono stati validati dal punto di vista qualitativo per identificare errori di inserimento. Tutte le analisi statistiche sono state fatte utilizzando il software Epi Info versione 3.5.1 (CDC, Atlanta). Per confrontare le variabili continue e categoriche sono stati utilizzati i test χ^2 e t-student per campioni indipendenti. Inoltre, per valutare i possibili determinanti per la raccomandazione dei pediatri ad effettuare la vaccinazione antinfluenzale stagionale e/o pandemica, è stata utilizzata la regressione lineare. Tutte le variabili che nell'analisi univariata presentavano un valore di $p > 0,20$ sono state incluse nell'analisi multivariata. Sono stati calcolati i valori degli Odds Ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95%.

Risultati

Hanno completato il questionario 353 pediatri e specializzandi in pediatria. In Tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche dei partecipanti; l'età media era di 47 anni (range 24-84) e il 73% erano donne.

La maggior parte dei partecipanti svolgeva la propria attività professionale nel Nord Italia, in provincia e come pediatra di libera scelta. Il 32% dei rispondenti ha riportato di effettuare più di 50 vaccinazioni l'anno, il 33% meno di 50 ed il 35% nessuna.

Per quanto riguarda l'influenza, l'80% dei rispondenti ha dato una definizione corretta della sindrome-simil-influenzale.

Al nord, la maggioranza dei pediatri ricorda di aver osservato durante la stagione pandemica 2009/2010 una maggior frequenza di pazienti con sindrome influenzale rispetto alla stagione precedente, al centro la maggioranza riporta invece una frequenza sovrapponibile alla precedente stagione, e al sud una frequenza addirittura minore (Tab. II). Per i ricoveri e i pazienti con complicanze, invece, i pediatri del nord e del centro riportano in maggioranza una frequenza, durante la stagione pandemica, sovrapponibile alla precedente stagione, mentre al Sud la percezione più frequente è stata di una frequenza inferiore (Tab. II).

Per quanto riguarda la vaccinazione, il 70% dei partecipanti allo studio ha riferito di essersi vaccinato almeno una volta contro l'influenza stagionale, ma solo il 39% ha dichiarato di essersi vaccinato con il vac-

Tab. I. Caratteristiche dei pediatri partecipanti.

| | n | % |
|--|----------------------|------|
| Sesso | | |
| Maschi | 95 | 26,9 |
| Femmine | 258 | 73,1 |
| Età | | |
| | 47,4 ± 11,2 (24-84)* | |
| < 40 anni | 101 | 29,0 |
| > 40 anni | 247 | 71,0 |
| Area geografica | | |
| Nord | 231 | 67,2 |
| Centro | 46 | 13,4 |
| Sud e isole | 67 | 19,5 |
| Tipo di attività | | |
| Pediatra di libera scelta | 177 | 50,1 |
| Ospedale/Università | 93 | 26,3 |
| Altro | 83 | 23,5 |
| Area di pratica | | |
| Provincia | 177 | 51,6 |
| Città non capoluogo di provincia | 147 | 42,9 |
| Area rurale | 19 | 5,5 |
| Specialista | | |
| No | 58 | 16,9 |
| Si | 285 | 83,1 |
| Numero di vaccinazioni per anno | | |
| Nessuna | 120 | 34,8 |
| < 50 | 114 | 33,0 |
| > 50 | 111 | 32,2 |
| *Media ± deviazione standard (range) | | |

cino pandemico nel 2009/2010. In coloro che non hanno effettuato il vaccino pandemico le motivazioni più frequenti di non esecuzione sono state ritenere che la pandemia non fosse grave (28%), insufficienti dati di sicurezza ed efficacia del vaccino (25%), dubbi sull'effettuare un vaccino adiuvato per problemi di sicurezza (10%), ritardo nella disponibilità del vaccino pandemico (9,8%), paura di eventuali effetti collaterali (8,8%) e altre motivazioni (18,4%). Il motivo più frequente di avvenuta vaccinazione è stato invece la protezione dei pazienti dalla trasmissione dell'infezione (70%).

Il 73% dei partecipanti allo studio ha raccomandato o eseguito il vaccino pandemico. Di coloro che hanno indicato una risposta, il 99% (228/229) ha riportato di averlo raccomandato agli assistiti con patologia cronica ed il 91% (176/194) ai familiari di pazienti con patologie croniche, cui è stato effettuato direttamente nel 54% e 35% dei casi rispettivamente. Il 45% (61/136) dei rispondenti ha inoltre riportato di aver raccomandato la vaccinazione pandemica ai loro assistiti di età compresa fra 6 mesi e 17 anni, indipendentemente dalla presenza di una condizione di rischio, e di averlo eseguito nel 27% dei casi.

Per i bambini e ragazzi con patologie di base, l'analisi multivariata non ha evidenziato alcun determinante di raccomandazione significativo per la vaccinazione stagionale. Per la vaccinazione pandemica, invece, lavorare nel Nord Italia ed essersi vaccinati risultano essere fattori positivamente associati con l'aver raccomandato il vaccino ai propri assistiti (Tab. III).

Per quanto riguarda la vaccinazione universale in età pediatrica, l'essere uomo sembra influenzare negati-

Tab. II. Percezione della frequenza dei casi totali e ricoverati di sindrome simil influenzale osservati durante la stagione pandemica 2009/2010 rispetto alla stagione precedente 2008/2009, per Area geografica.

| Frequenza percepita del totale di casi di sindrome simil influenzale durante la stagione 2009-2010 | Nord | Centro | Sud | Totale |
|--|-------|--------|-------|--------|
| Maggiore di quanto osservato nella stagione 2008-2009 | 43,5* | 15,9 | 19,0 | 34,8 |
| Minore di quanto osservato nella stagione 2008-2009 | 20,6 | 34,1 | 47,6* | 27,8 |
| Sovrapponibile a quanto osservato nella stagione 2008-2009 | 35,9 | 50,0 | 33,3* | 37,3 |
| Frequenza percepita dei ricoveri per sindrome simil influenzale durante la stagione 2009-2010 | | | | |
| Maggiore di quanto osservato nella stagione 2008-2009 | 28,4 | 21,4 | 33,9 | 28,5 |
| Minore di quanto osservato nella stagione 2008-2009 | 23,5 | 33,3 | 37,3* | 27,5 |
| Sovrapponibile a quanto osservato nella stagione 2008-2009 | 28,8 | 45,2 | 28,8 | 43,9* |
| *p = 0,005 Nord vs. Centro/Sud | | | | |

Tab. III. Fattori determinanti per la raccomandazione della vaccinazione stagionale e pandemica ai bambini e ragazzi con patologie di base.

| Fattori | Vaccino stagionale | | | Vaccino pandemico | | |
|---|--------------------|------------------------|------|--------------------|------------------------|------|
| | OR Crudo (95% IC) | OR aggiustato (95% IC) | p | OR Crudo (95% IC) | OR aggiustato (95% IC) | p |
| Sesso | | | | | | |
| Femmine | 1 | | | 1 | | |
| Maschi | 1,45 (0,85 - 2,50) | | | 1,10 (0,66 - 1,82) | | |
| Area Geografica | | | | | | |
| Sud | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Nord | 1,76 (0,95 - 3,25) | 1,90 (0,91 - 3,95) | 0,09 | 1,72 (0,97 - 3,04) | 2,10 (1,05 - 4,21) | 0,04 |
| Centro | 1,35 (0,57 - 3,19) | 1,22 (0,46 - 3,26) | 0,69 | 1,54 (0,70 - 3,42) | 1,52 (0,59 - 3,92) | 0,39 |
| Età | | | | | | |
| ≤ 45 anni | 1 | | | 1 | | |
| > 45 anni | 0,97 (0,55 - 1,70) | | | 1,10 (0,68 - 1,76) | | |
| Tipo di attività | | | | | | |
| Pediatra di libera scelta | 1 | | | 1 | | |
| Ospedale/Università | 0,61 (0,34 - 1,10) | | | 0,57 (0,33 - 0,98) | | |
| Specializzando/a | 0,52 (0,22 - 1,14) | | | 0,48 (0,21 - 1,12) | | |
| Altro | 0,80 (0,42 - 1,51) | | | 0,40 (0,21 - 0,76) | | |
| Numero di vaccinazioni effettuate | | | | | | |
| Nessuna | 1 | 1 | | 1 | | |
| < 50 | 1,61 (0,86 - 3,00) | 1,47 (0,69 - 3,10) | 0,31 | 1,34 (0,76 - 2,34) | | |
| ≥ 50 | 1,47 (0,79 - 2,73) | 1,39 (0,67 - 2,90) | 0,37 | 1,13 (0,65 - 1,97) | | |
| Iscrizione alla SIP | | | | | | |
| No | 1 | 1 | | 1 | | |
| Sì | 1,66 (1,00 - 2,75) | 1,32 (0,72 - 2,40) | 0,36 | 1,49 (0,95 - 2,34) | | |
| Vaccinato contro l'influenza stagionale durante le precedenti stagioni | | | | | | |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Sì | 1,18 (0,69 - 2,02) | | | 1,59 (0,98 - 2,57) | | |
| Vaccinato contro l'influenza stagionale ogni anno | | | | | | |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Sì | 1,19 (0,51 - 2,77) | | | 1,18 (0,55 - 2,51) | | |
| Intenzione a vaccinarsi contro l'influenza la prossima stagione | | | | | | |
| No | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Sì | 1,47 (0,84 - 2,59) | 1,46 (0,79 - 2,71) | 0,23 | 1,50 (0,91 - 2,47) | 0,69 (0,38 - 1,23) | 0,21 |
| Vaccinato contro l'influenza pandemica | | | | | | |
| No | | | | 1 | 1 | |
| Sì | | | | 4,49 (2,54 - 7,93) | 7,64 (3,69 - 15,82) | 0,00 |

vamente la raccomandazione sia per la vaccinazione stagionale che per quella pandemica. Per la vaccinazione stagionale, l'essere un medico specializzando, e somministrare più di 50 vaccinazioni l'anno risul-

tano invece determinanti significativi. Per la vaccinazione pandemica, l'unico determinante risulta essere l'essersi vaccinato (Tab. IV). Infine, per i conviventi di pazienti con patologie di

Tab. IV. Fattori determinanti per la raccomandazione universale della vaccinazione stagionale ai bambini fra 6 mesi e 5 anni, e della vaccinazione pandemica alla fascia di età 6 mesi-18 anni.

| Fattori | Vaccino stagionale | | | Vaccino pandemico | | |
|---|--------------------|------------------------|------|---------------------|-----------------------|------|
| | OR Crudo (95%IC) | OR aggiustato (95% IC) | p | OR Crudo (95%IC) | OR aggiustato (95%IC) | p |
| Sesso | | | | | | |
| Femmine | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Maschi | 0,34 (0,20 - 0,55) | 0,40 (0,18 - 0,87) | 0,02 | 0,32 (0,18 - 0,57) | 0,46 (0,23 - 0,91) | 0,02 |
| Area Geografica | | | | | | |
| Sud | 1 | 1 | | 1 | | |
| Nord | 1,75 (0,91 - 3,35) | 1,68 (0,60 - 4,66) | 0,32 | 0,84 (0,42 - 1,69) | | |
| Centro | 1,34 (0,55 - 3,23) | 1,64 (0,45 - 5,98) | 0,45 | 1,01 (0,39 - 2,61) | | |
| Età | | | | | | |
| ≤ 45 anni | 1 | | | 1 | | |
| > 45 anni | 1,38 (0,84 - 2,27) | | | 2,69 (1,57 - 5,28) | | |
| Tipo di attività | | | | | | |
| Pediatra di libera scelta | 1 | 1 | | 1 | | |
| Ospedale/Università | 0,57 (0,31 - 1,06) | 0,49 (0,19 - 1,22) | 0,13 | 0,98 (0,50 - 1,90) | | |
| Specializzando/a | 1,64 (0,72 - 3,75) | 5,29 (1,24-22,53) | 0,02 | 0,56 (0,16 - 1,99) | | |
| Altro | 1,97 (1,05 - 3,67) | 1,14 (0,40 - 3,24) | 0,80 | 1,18 (0,55 - 2,53) | | |
| Numero di vaccinazioni effettuate | | | | | | |
| Nessuna | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| < 50 | 1,65 (0,89 - 3,03) | 1,66 (0,66 - 4,13) | 0,27 | 1,14 (0,54 - 2,38) | 0,78 (0,33 - 1,86) | 0,58 |
| ≥ 50 | 2,98 (1,65 - 5,39) | 2,63 (1,03 - 6,67) | 0,04 | 2,09 (1,06 - 4,13) | 1,51 (0,66 - 3,43) | 0,32 |
| Iscrizione alla SIP | | | | | | |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Sì | 0,75 (0,47 - 1,19) | | | 1,08 (0,62 - 1,89) | | |
| Vaccinato contro l'influenza stagionale durante le precedenti stagioni | | | | | | |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Sì | 3,50 (1,91 - 6,42) | | | 2,31 (1,15 - 4,63) | | |
| Vaccinato contro l'influenza stagionale ogni anno | | | | | | |
| No | 1 | 1 | | 1 | | |
| Sì | 3,59 (1,57 - 8,19) | 2,98 (0,96 - 9,21) | 0,06 | 1,21 (0,51 - 2,85) | | |
| Intenzione a vaccinarsi contro l'influenza la prossima stagione | | | | | | |
| No | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Sì | 4,81 (2,67 - 8,69) | 0,94 (0,29 - 3,08) | 0,92 | 3,22 (1,59 - 6,54) | 1,03 (0,43 - 2,46) | 0,94 |
| Vaccinato contro l'influenza pandemica | | | | | | |
| No | | | | 1 | 1 | |
| Sì | | | | 5,43 (2,94 - 10,03) | 6,60 (3,03 - 14,36) | 0,00 |

base, l'essere uomo sembra anche in questo caso influenzare negativamente la raccomandazione per la vaccinazione stagionale, mentre il numero di vaccinazioni annuali effettuate è un determinante positivo.

Come osservato per le altre categorie, l'essersi vaccinati contro l'influenza pandemica è significativamente associato alla raccomandazione di questa vaccinazione (Tab. V).

Tab. V. Fattori determinanti per la raccomandazione della vaccinazione stagionale e pandemica ai familiari dei pazienti con patologie di base.

| Fattori | Vaccino Stagionale | | | Vaccino pandemico | | |
|---|--------------------|------------------------|------|--------------------|------------------------|------|
| | OR Crudo (95% IC) | OR aggiustato (95% IC) | p | OR Crudo (95% IC) | OR aggiustato (95% IC) | p |
| Sesso | | | | | | |
| Femmine | 1 | 1 | | 1 | | |
| Maschi | 0,34 (0,20 - 0,55) | 0,40 (0,18 - 0,87) | 0,02 | 1,14 (0,72 - 1,84) | | |
| Area Geografica | | | | | | |
| Sud | 1 | 1 | | 1 | | |
| Nord | 1,75 (0,91 - 3,35) | 1,68 (0,60 - 4,66) | 0,32 | 1,02 (0,59 - 1,76) | | |
| Centro | 1,34 (0,55 - 3,23) | 1,64 (0,45 - 5,98) | 0,45 | 1,56 (0,72 - 3,36) | | |
| Età | | | | | | |
| ≤ 45 anni | 1 | | | 1 | | |
| > 45 anni | 1,07 (0,64 - 1,79) | | | 1,11 (0,70 - 1,76) | | |
| Tipo di attività | | | | | | |
| Pediatra di libera scelta | 1 | 1 | | 1 | | |
| Ospedale/Università | 0,57 (0,31 - 1,06) | 0,46 (0,18 - 1,16) | 0,10 | 0,74 (0,45 - 1,24) | | |
| Specializzando/a | | | | | | |
| Altro | 1,85 (1,07 - 3,19) | 1,88 (0,76 - 4,65) | 0,17 | 0,51 (0,30 - 0,87) | | |
| Numero di vaccinazioni effettuate | | | | | | |
| Nessuna | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| < 50 | 1,65 (0,89 - 3,03) | 1,66 (0,66 - 4,13) | 0,27 | 1,19 (0,71 - 1,99) | 1,06 (0,57 - 1,95) | 0,86 |
| ≥ 50 | 2,98 (1,65 - 5,39) | 2,63 (1,03 - 6,67) | 0,04 | 1,41 (0,84 - 2,38) | 1,57 (0,83 - 2,97) | 0,16 |
| Iscrizione alla SIP | | | | | | |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Sì | 0,75 (0,47 - 1,19) | | | 1,30 (0,85 - 1,97) | | |
| Vaccinato contro l'influenza stagionale durante le precedenti stagioni | | | | | | |
| No | 1 | | | 1 | | |
| Sì | 3,50 (1,91 - 6,42) | | | 1,67 (1,06 - 2,64) | | |
| Vaccinato contro l'influenza stagionale ogni anno | | | | | | |
| No | 1 | 1 | | 1 | | |
| Sì | 3,59 (1,57 - 8,19) | 2,98 (0,96 - 9,21) | 0,06 | 1,82 (0,94 - 3,53) | | |
| Intenzione a vaccinarsi contro l'influenza la prossima stagione | | | | | | |
| No | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Sì | 4,81 (2,67 - 8,69) | 0,94 (0,29 - 3,08) | 0,92 | 1,40 (0,88 - 2,22) | 0,59 (0,32 - 1,07) | 0,08 |
| Vaccinato contro l'influenza pandemica | | | | | | |
| No | | | | 1 | 1 | |
| Sì | | | | 3,82 (2,38 - 6,13) | 5,70 (3,14 - 10,35) | 0,00 |

Conclusioni

I risultati dell'indagine evidenziano la presenza di fattori che influiscono sulla raccomandazione da parte

dei pediatri a vaccinare contro l'influenza i loro assistiti. In particolare, per il vaccino stagionale a seconda della categoria considerata: a) bambini e ragazzi con patologie di base, b) vaccinazione universale in

età pediatrica e c) la vaccinazione per i conviventi di pazienti con patologie di base, la raccomandazione risulta non essere associata ad alcun particolare determinante nel primo caso, essere associata al sesso (gli uomini raccomandano meno la vaccinazione rispetto alle donne) nel secondo, e al numero di vaccinazioni annuali effettuate (chi vaccina di più è maggiormente portato a raccomandare il vaccino stagionale) nel terzo.

Sebbene effettuare direttamente le vaccinazioni non risulti associato con la tendenza a raccomandare il vaccino alle categorie a rischio, quando il pediatra risulta avere una intensa attività vaccinale raccomanda più frequentemente la vaccinazione dei familiari dei pazienti a rischio, suggerendo quindi che effettuare in prima persona le vaccinazioni sia associato ad una migliore conoscenza delle raccomandazioni per la vaccinazione stagionale antinfluenzale emanate dal Ministero della Salute ¹.

Per la vaccinazione pandemica, invece, lavorare nel Nord Italia ed avere effettuato la vaccinazione risultano essere fattori positivamente associati con l'aver raccomandato il vaccino ai propri assistiti con patologie di base. Anche per il vaccino pandemico l'essere uomo sembra influenzare negativamente la raccomandazione alla vaccinazione universale in età pediatrica. L'essersi vaccinato con il vaccino pandemico è inoltre significativamente associato alla raccomandazione della vaccinazione universale e per i conviventi dei pazienti con patologie di base.

L'essersi vaccinati con il vaccino pandemico è quindi il fattore che ha maggiormente influito sul raccomandare tale vaccino a tutte le categorie considerate, che rappresentavano le categorie con priorità assoluta per la vaccinazione, insieme agli operatori sanitari ³. La

bassa copertura vaccinale per il vaccino pandemico registrata tra gli operatori sanitari (12%) rappresenta quindi una possibile importante spiegazione del fallimento della campagna vaccinale anche tra i bambini e adolescenti sani e con patologie di base, oltre che tra i conviventi di soggetti a rischio ⁵.

Bibliografia

- ¹ Ministero della Salute. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2011-2012*. http://www.normativasanitaria.it/norm-san-pdf/0000/39451_1.pdf 2011 November 8.
- ² World Health Organization. *World now at the start of 2009 influenza pandemic*. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html 2009 June 11.
- ³ Ministero della Salute. *Ordinanze e Circolari Pandemia 2009*. <http://www.nuovainfluenza.salute.gov.it/nuovainfluenza/archivioOrdinanzeCircolariNuovaInfluenza.jsp> 2009.
- ⁴ Gruppo di lavoro ICONA. *ICONA 2008: Indagine di COpertura vaccinale NAzionale nei bambini e negli adolescenti*. Istituto Superiore di Sanità; 2009. Report No.: 09/29.
- ⁵ Rizzo C, Bella A, Declich S, et al. *Sorveglianza epidemiologica integrata della pandemia influenzale da virus A/H1N1v nella stagione 2009-2010*. Istituto Superiore di Sanità 2010. Report No.: 10/46.
- ⁶ Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Bella A, et al. *Do changes in policy affect vaccine coverage levels? Results of a national study to evaluate childhood vaccination coverage and reasons for missed vaccination in Italy*. *Vaccine* 2004;22:4351-7.

Ancora due parole sui tempi delle vaccinazioni

Capita, abbastanza spesso, di leggere o di ascoltare errori grossolani nell'indicazione delle cadenze temporali delle vaccinazioni.

Qualche esempio per farci capire meglio:

- quando è scritto, o viene detto, terzo mese di vita, si indica uno spazio temporale che va dal 61° al 90° giorno. Il terzo mese, ovviamente inizia subito dopo aver compiuto il secondo mese di vita e termina proprio prima di cominciare il quarto mese.
- quando scriviamo "a tre mesi" vogliamo indicare che sono stati compiuti i 3 mesi e indichiamo anche il tempo che inizia dopo aver compiuto i tre mesi.

Esiste quindi una differenza sostanziale fra scrivere o dire terzo mese e scrivere o dire "a tre mesi".

Le conseguenze pratiche che scaturiscono da questo errore sono numerose.

Iniziare la vaccinazione con l'esavalente a 2 mesi compiuti (terzo mese) o a 3 mesi (cioè nel quarto mese) non è assolutamente la stessa cosa: vuol dire ritardare la vaccinazione di almeno un mese: il discorso ad esempio si fa essenziale per il vaccino contro la pertosse. Una differenza di trenta giorni significa iniziare più tardi le difese verso questa malattia, così grave quando acquisita nei primi mesi; può voler dire aumentare il rischio di complicanze e allungarlo di circa la metà del tempo (da 60 a 90 giorni è un aumento del 50%). Nella letteratura internazionale, e in Italia fra i cultori di questa malattia, si propone di anticipare addirittura la vaccinazione alle 6 settimane di vita e non alle 8 (cioè due mesi), come è indicato nei calendari. Lo stesso discorso vale per la vaccinazione con il vaccino pneumococcico tredici valente coniugato: ritardare di un mese l'inizio della vaccinazione, e di conseguenza anche la seconda dose, può avere delle conseguenze gravi per il lattante.

Attenzione quindi sempre alla tempestività e adeguatezza dei tempi con cui le vaccinazioni vengono somministrate, soprattutto nel primo anno di vita!