RIAP Rivista Immunologia Allergologia Pediatrica

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Supplemento 1

01

febbraio 2010 ▪ anno XXIV

12° CONGRESSO NAZIONALE SIAIP 2010

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E.Tozzi

Comitato di Redazione
Fabio Cardinale, Giovanni Cerimoniale, Silvia Di Michele, Marina Macchiaiolo, Daniele Radzik, Luigi Terracciano

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

SIAIP

Consiglio Direttivo SIAIP
Presidente
Luciana Indinnimeo
Past President
Francesco Paravati
Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice
Tesoriere
Iride Dello Iacono
Consiglieri
Fabio Cardinale, Stefano Miceli Sopo, Giuseppe Pingitore, Daniele Radzik
Segretario
Salvatore Barberi
Revisori dei contI
Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

PACINI EDITORE MEDICINA

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

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

Abbonamenti
La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.
Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).
I prezzi di abbonamento per l'anno 2010 per i non soci sono i seguenti:
Italia: Euro 73; Estero: Euro 83;
Singolo fascicolo: Euro 26.
Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it
http://www.pacinimedicina.it

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

Finito di stampare
presso le Industrie Grafiche
della Pacini Editore S.p.A. - Pisa
aprile 2010

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

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

Mercoledì 14 aprile 2010 - ore 15,00-18,00

Sala Plenaria

Terapie Topiche in dermatologia allergologica

Conduce

C. Foti

I detergenti/emollienti/idratanti nella dermatite atopica

I. Chinellato, F. Carella, F. Mastrodomenico, T. Tronci, A. Dellino, M. Berardi, F. Cristofori, D. Posa, P. Piccarreta, A.R. Cappiello, M.F. Mastrototaro, S. Muro, M.S. Loffredo, F. Cardinale

Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, A.O.U. Policlinico, Università di Bari

La dermatite atopica (DA) è una patologia cronica infiammatoria della cute caratterizzata da xerosi, prurito e lesioni eritematose associata ad un incremento della Transepidermal Water Loss (TEWL).

Elias and Taieb nel 1999 furono i primi a suggerire l'ipotesi che alla base dell'insorgenza della DA ci fosse un difetto della barriera cutanea.

La barriera alla penetrazione di microrganismi, irritanti e allergeni è localizzata nella parte bassa dello strato corneo ed è garantita da corneodesmosomi, desmosomi modificati, che tengono uniti fra loro i corneociti. Via via che i corneociti migrano attraverso lo strato corneo, i corneodesmosomi vengono rotti gradualmente da proteasi, finché le cellule superficiali si desquamano.

La matrice lamellare intracellulare è una sostanza cristallina composta da ceramidi, colesterolo, acidi grassi ed esteri del colesterolo che aiuta a prevenire la perdita d'acqua, conferendo flessibilità alla barriera e assicurandole un certo spessore.

Nello strato corneo della cute sana, c'è un equilibrio tra integrità strutturale dei corneodesmosomi e i livelli di proteasi e inibitori delle proteasi; mentre nella cute di soggetti geneticamente predisposti, l'aumento dell'attività proteasica porta ad una rottura prematura dei desmosomi con assottigliamento dello strato corneo. Il mancato utilizzo di saponi a pH fisiologico (5,5), aumenta il pH cutaneo (> 7,5) fino ad una valore ottimale per favorire l'attività delle proteasi stesse.

Per semplificare, lo strato corneo della nostra epidermide può essere immaginato come un "muro a mattoni cementati" (Elias, 1983), costituito da un sistema a 2 compartimenti: i mattoni e la malta. I corneociti sono i mattoni, mentre la matrice lamellare è la malta. Estendendo questo modello (Cork et al., 2006), i corneodesmosomi possono essere equiparati ad una impalcatura che attraversa i mattoni conferendo elasticità al muro.

Nel soggetto con DA c'è una disfunzione di questa barriera: è stata dimostrata una alterata maturazione e sviluppo della matrice lamellare, con conseguente riduzione di lipidi ed enzimi costituenti lo starto corneo. Inoltre, è stata evidenziata una associazione tra l'aumento della attività della sfingomielina deacilasi e la DA e dunque una ridotta produzione di ceramidi.

Pertanto, le linee guida NICE e PRACTALL sottolineano che il trattamento della DA deve basarsi sulla ottimizzazione della skin care al fine di migliorare il difetto di barriera, attraverso l'uso regolare di emollienti e idratanti cutanei, anche in assenza di lesioni cutanee. Ovviamente la terapia va modellata in base al grado di severità di malattia con trattamenti basati su combinazioni di farmaci topici e sistemici.

Emollienti ed idratanti

Con il termine "emolliente" si intende comunemente una sostanza che, applicata sulla nostra pelle, la rende più morbida e più malleabile. L'emollienza o morbidezza della cute si ottiene mediante un corretto apporto lipidico con trigliceridi, oli e grassi vegetali e/o animali. In particolare i ceramidi sono le molecole con la maggiore capacità di trattenere l'acqua dello strato corneo. Una marcata diminuzione del contenuto di ceramidi è stata osservata nello strato corneo dell'epidermide dei pazienti affetti da dermatite atopica. Questa diminuzione danneggia l'impermeabilità dell'epidermide causando una cute secca e più facilmente permeabile. D'altra parte la pelle di questi pazienti è più facilmente colonizzata da batteri (*Staphylococcus aureus*) che sono in grado di ridurre gli sfingolipidi.

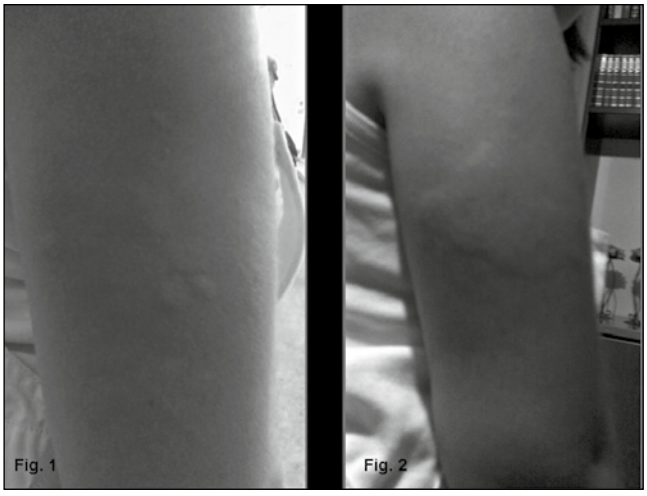
L'idratazione consiste nell'aumentare il contenuto idrico della cute, riducendo la TEWL ed aumentando l'igroscopia superficiale. Tra i principi attivi ad azione idratante gli aminoacidi, le proteine, l'acido ialuronico, gli alfa-idrossi acidi, il furalglucitolo.

Poiché le caratteristiche di morbidezza e plasticità sono conferite alla pelle dalla quantità di acqua che essa contiene ed in particolare dalla quota di acqua dello strato corneo che è lo strato più superficiale, è proprio sull'epidermide che si deve agire per ottenere una maggiore idratazione e quindi una maggiore emollienza. In questo senso i termini di "emolliente" e di "idratante" hanno il medesimo significato, diminuendo l'evaporazione dell'acqua.

L'emolliente ideale dovrebbe contenere lipidi epidermici nelle stesse concentrazioni in cui sono contenuti nella cute, molecole in grado di stimolare la sintesi endogena di lipidi (come oleodistillato di girasole, idrossidecina, aliamidi) e molecole con azione antiinfiammatoria (come alfafuralglucitolo,furfurilpalmitato glicerofosfoinositolcolina,vitamina E, selectioso).

Gli emollienti dovrebbero essere applicati nel contesto di una terapia completa (combinazioni di creme, unguenti, oli e saponi da bagno) per sortire il massimo effetto; è stato dimostrato, inoltre, che l'uso costante degli stessi migliora i risultati del trattamento con corticosteroide topico (score clinico, prurito, xerosi).

È però indispensabile educare i pazienti e i loro genitori all'uso corretto della terapia emolliente ed idratante per assicurare la massima skin care. Questo perché gli emollienti/idratanti funzionano solo se effettivamente usati: la preferenza del paziente dovrebbe essere il primo fattore nel selezionare un idratante o emolliente per uso quotidiano.



Il paziente dovrebbe usare un emolliente/idratante almeno due volte al giorno dopo le altre terapie topiche per permettere ai farmaci di avere il migliore effetto sulla cute.

Bagno e detergenti

Gli errori nel bagno e nell'idratazione sono la causa maggiore di una dermatite atopica persistente.

L'esecuzione del bagno può incrementare la secchezza cutanea e la distruzione dello strato corneo se è seguito dall'evaporazione dell'acqua; mentre idrata la cute se l'emolliente/idratante è applicato entro pochi minuti dal lavaggio ("soak and seal"), rendendola più morbida ed elastica.

Il bambino viene immerso in acqua tiepida per diversi minuti una o due volte al giorno, nelle forme lievi o più severe rispettivamente, utilizzando un detergente idratante, senza profumi e che non faccia schiuma.

Il detergente deve essere a pH 5,5 e deve contenere antibatterici e antifungini naturali per ridurre la concentrazione degli stessi normalmente presenti sulla superficie cutanea. Dopo il bagno bisogna tamponare gentilmente la cute del bambino; a cute ancora umida, applicare generose quantità di emolliente per massimizzare la ritenzione d'acqua, riducendo, dunque l'evaporazione d'acqua attraverso l'epidermide.

È stato dimostrato, inoltre, che fare il bagno con sali ricchi in cloruro di magnesio migliora la funzione della barriera cutanea, aumenta l'idratazione e riduce l'infiammazione della pelle atopica; l'allantoina aumenta l'effetto barriera, incrementando l'idratazione e la capacità di riparazione della cute; l'urea ha un effetto idratante e il cloruro di sodio riduce l'adesione dei batteri e potenzia l'effetto dell'urea stessa.

Dunque, se fatto correttamente, il beneficio principale che si ottiene dal bagno è l'idratazione e la detersione della cute. Fare il bagno può migliorare la penetrazione delle terapie topiche e soprattutto rimuovere l'eczema infetto.

Comunque è essenziale nel management dell'eczema atopico spiegare ai genitori e ai bambini le cause della patologia stessa e impegnare del tempo nella dimostrazione di come si utilizzano le terapie topiche.

Bibliografia di riferimento

Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:152-69.

Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. *Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis*. J Invest Dermatol 2009;129:1892-908.

Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. *New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:3-21.

Hagströmer L, Nyrén M, Emtestam L. *Do urea and sodium chloride together increase the efficacy of moisturisers for atopic dermatitis Skin? A comparative, double-blind and randomised study*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001;14:27-33.

Hanifin JM, Rajka G. *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol 1980;92(Suppl):44-7.

Lewis-Jones S, Mugglestone MA. *Guideline Development Group. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance*. BMJ. 2007;335:1263-4.

Loden M. *The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids*. Acta Derm Venereol 1992;72:327-30.

Mirrashed F, Sharp JC. *In vivo quantitative analysis of the effect of hydration (immersion and Vaseline treatment) in skin layers using high-resolution MRI and magnetisation transfer contrast*. Skin Res Technol. 2004;10:14-22.

Proksch E, Nissen HP, Bremgartner M, et al. *Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin brrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin*. Int J Dermatol 2005;44:151-7.

Thornfeldt C. *Cosmeceuticals containing herbs: fact, fiction, and future*. Dermatol Surg 2005;31:873-80; discussion 880.

Le creme antinfiammatorie non steroidee

N. Maiello, E. Alterio

Dipartimento di Pediatria "F. Fede" – Seconda Università di Napoli

La dermatite atopica (DA) è una malattia a carattere infiammatorio cronico della cute che si manifesta tipicamente nella prima infanzia e nel bambino con una prevalenza del 10-20% Nell'etiopatogenesi di questa affezione è fondamentale un'alterazione dello strato corneo con conseguente maggiore permeabilità agli irritanti e agli allergeni, e una maggiore perdita transdermica di acqua (TEWL), rilevabile non solo nelle zone lesionate, ma anche nella cute apparentemente sana. L'aumentata TEWL è dovuta anche ad una riduzione diffusa dei ceramidi, che sono le molecole che maggiormente trattengono acqua.

Le linee guida per la gestione globale della DA contemplano differenti schemi di trattamento in cui più prodotti, dotati di differenti meccanismi di azione, sono usati insieme al fine di accelerare la remissione degli episodi acuti, riducendo l'uso nel tempo di principi attivi che sono dotati di effetti collaterali non trascurabili e che non sono in grado, per esempio, di modificare il difetto di ceramidi della barriera cutanea, come dimostrato anche nei soggetti trattati con tacrolimus. L'associazione ha ancora più valore se si imposta un tipo di terapia antinfiammatoria proattiva e non di tipo reattivo: è possibile, infatti, trattare alcune forme di DA ai primi sintomi con l'impiego di creme provviste di sostanze ad attività antinfiammatoria non steroidea, in grado, anche, di modificare in senso positivo, l'alterazione della barriera cutanea.

Preparazioni topiche antinfiammatorie non steroidee: creme barriera

Questi prodotti migliorano la DA per la loro attività antinfiammatoria e la loro capacità di riparare la barriera cutanea.

I dati pubblicati sulla loro efficacia e safety sono limitati, e riguardano essenzialmente un prodotto e cioè l'MAS063DP. Esso è una crema non steroidea in cui sono contenute diverse sostanze chiave per il ripristino della barriera cutanea miscelate in una emulsione olio in acqua e cioè la *Vitis vinifera*, vitamine C and E, telmesteina, acido ialuronico, acido glicirretico e *Butyrospermum parkii* (burro di karitè). La *Vitis vinifera* è un estratto naturale ottenuto dalla vite con attività antiossidante, capacità di ridurre la citochina proinfiammatoria IL-8, sovraespressa nella DA e nella dermatite irritativa da contatto e di inibire collagenasi, elastasi, ialuronidasi e β-glucuronidasi. L'alfa-tocoferolo (vitamina E) e l'acido ascorbico (vitamina C), incrementano l'inibizione della perossidazione dovuta ad enzimi antiossidanti come la superossido dismutasi e agiscono come spazzini dei radicali liberi. Anche la Telmesteina (acido carbossilico *N*-carbetoxi-4-tiazolidina) spazza i radicali liberi, in particolare agisce contro gli agenti ossidativi responsabili di danno, è dotata di attività antielastasi e anticollagenasi in vitro ed inibisce la matrice metalloproteasi sovraespressa nella DA. L'acido ialuronico (HA), è il maggior componente della matrice extracellulare della cute ed è il più potente agente idratante per le sue alte proprietà igroscopiche; la sua attività, però, cessa in presenza di ialuronidasi. Esso gioca un ruolo fondamentale nella riparazione dei tessuti e nella guarigione delle ferite, inoltre, l'applicazione esogena di HA accentua la migrazione dei cheratonociti e la loro proliferazione e differenziazione in vitro ed in vivo. Anche l'acido glicirretico è dotato di proprietà antinfiammatorie Studi randomizzati controllati vs veicolo hanno confermato l'efficacia di questo prodotto nella gestione della DA lieve-moderata tanto negli adulti quanto nei bambini. In entrambe queste fasce di età l'MAS063DP determina un significativo miglioramento negli score EASI (Eczema Area Severity Index) e IGA (Investigators' Global Assessment) vs i soggetti trattati con il solo veicolo dopo 43 giorni. Non sono stati rilevati seri effetti avversi. Attualmente è in corso, in fase IV uno studio per valutare l'efficacia di questo prodotto, vs pimecrolimus nel trattamento della DA lieve.-moderata. (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00568412?term=zarzenda&rank=2)

Il *MimyX* è una crema antinfiammatoria non steroidea reperibile solo negli USA, essa rappresenta una nuova classe di prodotti topici che contengono la *N*-palmitoyletanolamide (PEA), un grasso endogeno bioattivo che è carente nella cute affetta da DA e lo squalene, lipide non fisiologico che ripara la barriera cutanea. La PEA e i derivati acidi grassi acetamide MEA, appartenenti alla famiglia delle *N*-acyletanolamine (NAE), sono prodotti da varie cellule al fine di down-regolare le risposte infiammatorie con un'azione cannabinomimetica sui recettori per i cannabinoidi (CB1 e CB2). Per tale motivo il *Mimyx* può essere dotato di attività analgesica, antiossidante e antinfiammatoria. I recettori CB1 si trovano nel cervello ed in alcuni tessuti periferici, mentre i recettori CB2 sono distribuiti in tutto il sistema immunitario, sulle mastcellule e sulle fibre nervose cutanee. Gli agonisti dei recettori per i cannabinoidi riducono significativamente il prurito istamina-indotto e la vasodilatazione se applicati prima dell'istamina. Tuttavia la palmitoyletanolamina esibisce una piccola affinità per i recettori CB1 o CB2, per tale motivo si è ipotizzato che essa possa agire nell'`entourage' dei cannabinoidi endogeni quali l'anandamide (arachidoniletanolamina) a livello dei recettori dei cannabinoidi CB1 ed CB 2, possibilmente inibendo la loro attivazione. In uno studio in aperto durato 38 gg su 2,500 (923 bambini) soggetti affetti da DA l'aggiunta del Mimyx crema alla terapia di base interferisce positivamente sui segni e sintomi della DA; è stato dimostrato un miglioramento significativo del prurito, dell'eritema, della secchezza cutanea, della lichenificazione, delle escoriazioni. Questa crema determina anche un miglioramento significativo della qualità del sonno ed un effetto steroid sparing La sua attività è paragonabile a quella di uno steroide a bassa potenza. Il Mimyx induce una riduzione della perdita transdermica di acqua su cute con alterata barriera in seguito ad una normalizzazione dei lipidi. Una crema similare, reperibile anche in Italia contiene, fra l'altro, *N*-palmitoyletanolamide (PEA), i derivati acidi grassi acetamide MEA e il complesso ENA (complesso fisiologico contenuto normalmente nelle membrane cellulari di tutte le cellule viventi, che si oppone alla formazione di radicali liberi). Questo prodotto, studiato in un trial in aperto, senza gruppo di controllo, induce un significativo miglioramento in pazienti affetti da DA lieve-moderata su un periodo di 38 giorni; inoltre è dotato di attività steroid sparing. Queste due creme non hanno indotto, finora, gravi effetti collaterali, ma per il Mimix è stata riportata la possibilità nel postmarketing di dermatite da contatto.

Un importante riparatore di barriera, reperibile solo negli USA, è l'Epiceram; la sua formulazione si basa sull'ottimizzazione della composizione dei lipidi di barriera. La mistura lipidica è formata da ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi in rapporto 3:1:1. In uno studio multicentrico randomizzato, controllato con l'investigatore in cieco che ha paragonato l'efficacia dell'Epiceram vs un corticosteroide di moderata potenza come il fluticasone proprionato allo 0,05% in crema, condotto su 121 pazienti di età compresa fra i 6 mesi e i 18 anni, affetti da DA moderata-grave, l'EpiCeram riduce la gravità clinica della malattia, il prurito e migliora la qualità del sonno sia dopo 14 che dopo 28 giorni di terapia, anche se il gruppo trattato con fluticasone mostra un miglioramento significativamente maggiore a 14 giorni. Lo SCORAD, il prurito e la qualità del sonno non differiscono statisticamente fra i due gruppi, quello trattato con Epiceram e quello trattato con fluticasone, a 28 giorni di terapia. In un altro studio pilota multicentrico randomizzato con investigatore in cieco l'EpiCeram è stato paragonato al pimecrolimus nella terapia della Da del bambino lieve-moderata: il 44% dei soggetti sui quali era stato applicato pimecrolimus presenta risoluzione o quasi delle lesioni (IGA score) contro il 23,5% del gruppo Epiceram. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei due gruppi trattati per quanto attiene il miglioramento della DA, IGA o prurito alla fine delle 4 settimane di trial. Uno studio in randomizzato in singolo cieco vs pimecrolimus è attualmente in corso, in fase IV (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00460083)

Reperibile in commercio anche in Italia è un'altra formulazione di crema emolliente in nano particelle (che esaltano le proprietà dei lipidi di penetrare nello strato corneo della cute) capace di riparare la barriera cutanea per l'alto contenuto in colesterolo, acido oleico, acido palmitico e ceramidi. Uno studio in aperto volto a valutarne l'efficacia in bambini con DA moderata-grave, come terapia aggiuntiva a quella standard, è in fase IV.

Dotata di interessante attività antinfiammatoria è una crema a base di Vitreoscilla filiformis (VF), un batterio che si trova nelle acque sodiosulfuree con proprietà idratanti. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs veicolo, una crema contenente il 5% di estratto di VF è stata studiata in pazienti con lieve-moderata AD: dopo 4 settimane di trattamento, le aeree trattate con prodotto attivo hanno mostrato una significativa maggiore riduzione della gravità dell'eczema rispetto a quelle trattate con il veicolo (43 vs 25%) con netta la riduzione del prurito. Non è stato segnalato alcun effetto collaterale dannoso. Questi risultati sono stati confermati anche in un più recente studio randomizzato, in doppio cieco, veicolo- controllato. La valutazione qualitativa e quantitativa, della colonizzazione microbica cutanea sta ad indicare che il lisato di VF riduce la colonizzazione cutanea dello stafilococco per un effetto diretto immunomodulatorio con induzione di peptidi antimicrobici.

Categoria a parte delle sostanze dotate di attività antinfiammatoria topica è l'aldemidrol.

Nei soggetti affetti da DA è stato evidenziato un incrementato numero di mastcellule cutanee il che comporta un aumentato livello plasmatico di nerve growth factor (NGF) che da esse è sintetizzato, accumulato e rilasciato. Mast cellule e NGF sono entrambi coinvolti nell'infiammazione tissutale e nelle interazioni neuroimmuni, con il NGF che agisce come una molecola di "allerta" capace di reclutare cellule infiammatorie e di avere un effetto priming sia sui tessuti locali che sui processi di difesa sistemici che seguono ad eventi stressanti. Il NGF incrementa il contenuto di istamina nelle mastcellule e l'attività della triptasi intracellulare in misura dose e tempo dipendente. Le aliamidi endogene sono capaci di down regolare la reattività dei mastociti agendo sui recettori vanilloidi (VR1), sui cheratonociti e sui recettori per i cannabinoidi CB1 CB2 legati alla proteina-G ed espressi anche su terminazioni nervose sensoriali, sui macrofagi e sulle cellule epiteliali. La riduzione della degranulazione dei mastociti indotta dall'aldemidrol, dimostrata in vivo ed in vitro su animali di laboratorio, interferisce con il rilascio di diversi mediatori infiammatori, compreso il NG. Una crema contenente aldemidrol al 2% è stata sperimentata su 20 pazienti (di età compresa tra i 3 e i 16 aa) affetti da DA lieve. In rapporto alla sua applicazione due volte al giorno per 4 settimane, è stata notata una completa risoluzione delle lesioni cutanee nell'80% dei soggetti testati, con assenza di riacutizzazioni nelle 8 settimane di follow-up. Nel gruppo di controllo di 6 pazienti non è stato rilevato alcun miglioramento. Non è stato segnalato nessun effetto collaterale indesiderato

Altre creme con dichiarata attività antinfiammatoria non steroidea

Diversi prodotti per uso topico contengono delle sostanze con attività antinfiammatoria associate a vitamina E, bisabololo, acido gilicirretico, allantoina, superossodismutasi etc. Fra queste c'è il furfuryl palmitato, dotato di un forte potere antiossidante. La sua attività antinfiammatoria è stata riportata in studi in aperto su bambini dai 3 mesi ai 12 anni in cui si è dimostrato utile nella gestione di diverse dermatiti, ma senza che siano stati usati, a tal fine, index score validati. Nondimeno i dati della letteratura non sono univoci.

Nelle forme lievi di DA si è rivelato utile anche l'utilizzo topico di prodotti in crema contenenti furalglucitolo, una molecola dotata di azione antiossidante, in associazione ad altre sostanze aventi proprietà antiinfiammatorie (acido glicirretico, a-bisabololo) ed idratanti (urea, allantoina, acido lattico, etc) ma non esistono studi, con ampia casistica, che ne abbiano valutato l'efficacia vs veicolo.

Conclusioni

Al momento, abbiamo una vasta gamma di prodotti per uso topico utilizzabili nella gestione della DA lieve-moderata. Alcuni di essi, non sono semplici emollienti, ma sono dotati di una documentata attività antinfiammatoria, con effetti avversi trascurabili, per cui utilizzati nei tempi giusti (ai primi segni di danno di barriera) e per i tempi necessari possono controllare e prevenire eventuali riacutizzazione della DA nonché ridurre l'impiego di corticosteroidi topici e/o di inibitori della calcineurina

Bibliografia di riferimento

Abramovits W, Perlmutter A. *Steroids versus other immune modulators in the management of allergic dermatoses.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:345-4.

Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report.* J Allergy Clin Immunol 2006;118:152-69.

Anderson PC, Dinulos JG. *Are the new moisturizers more effective?* Curr Opin Pediatrics 2009;21:486-90.

Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, et al. *Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study).* J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:73-829.

Elias PM, Schmuth M. *Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis.* Curr Opinion Allergy Clin Immunol 2009;9:437-46.

Elias PM, et al. Expert Rev Dermatol 2008;3:441-52.

Facci L, Dal Toso R, Romanello S, et al. *Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide.* Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:3376-80.

Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, et al. *Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study.* Br J Dermatol 2008;159:1357-63.

Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, et al. *New insights into atopic dermatitis.* J Clin Invest 2004;113:651-7.

Ong PY. *Emerging drugs for atopic dermatitis.* Expert Opin Emerging Drugs 2009;14:165-79.

Patrizi A, et al. All Immunol 2008;19:619-25.

Patrizi A, Raone B, Neri I. *Atopiclair.* Expert Opin Pharmacother 2009;10:1223-30.

Proksch E, Fölster-Holst R, Bräutigam M, et al. *Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:899-910.

Re G, Barbero R, Miolo A, et al. *Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. Vet J* 2007;173:21-30.

Simpson EL, Curr Med Res Opin 2010 [in press].

Sugarman JL, Parish LC. *Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis.* J Drugs Dermatol 2009;8:1106-11.

Tripodi S, Di Rienzo Businco A, Panetta V, et al. *Lack of efficacy of topical furfuryl palmitate in pediatric atopic dermatitis: a randomized double-blind study.* J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:204-9.

Gli inibitori della calcineurina nella terapia della dermatite atopica

C. Foti

Dipartimento di Medicina interna, Immunologia e Malattie infettive, Sezione di Dermatologia, Università di Bari

La dermatite atopica è una sindrome eczematosa cutanea pruriginosa a decorso cronico-recidivante frequentemente associata a disturbi extra-cutanei come l'allergia alimentare, la rino-congiuntivite allergica e l'asma bronchiale. La terapia topica con corticosteroidi topici consente di gestire la maggioranza dei casi anche se il loro impiego, specie nei trattamenti protratti, può provocare l'insorgenza di effetti collaterali quali atrofia cutanea e depigmentazione, acne, rosacea, ipertricosi, dermatite allergica da contatto, glaucoma e cataratta.

Un importante passo in avanti nella terapia della dermatite atopica si è verificato con l'immissione sul mercato degli inibitori della calcineurina topici (TCI), rappresentati da pimecrolimus, un derivato macrolattamico dell'ascomicina e il tacrolimus, un macrolide estratto dallo *Streptomyces tsukubaensis.* Il meccanismo d'azione di tali farmaci si estrinseca attraverso l'inibizione della calcineurina con conseguente blocco della sintesi di numerose citochine e, in particolare, della interleuchina-2, responsabile dell'abnorme attivazione linfocitaria nella dermatite atopica.

L'efficacia e la tollerabilità degli immunomodulanti topici è comprovata da numerosi studi. Negli studi a breve termine i TCI mostrano una netta superiorità rispetto a placebo e un'efficacia comparabile a quella di corticosteroidi a bassa potenza (idrocortisone acetato ed idrocortisone acetato) nel ridurre il prurito e l'infiammazione cutanea. Risultano meno efficaci nel controllare le manifestazioni cliniche quando la loro effetto viene confrontato con corticosteroidi ad elevata potenza (betametasone valerato e triamcinolone acetonide). Negli studi a lungo termine, tuttavia, le risposte con i TCI e i corticosteroidi topici mostrano risultati sovrapponibili. Peraltro questi ultimi studi hanno dimostrato che in pazienti con superficie cutanea coinvolta per un'estensione superiore al 30%, la frequenza di infezioni cutanee risultava, nei soggetti trattati con corticosteroidi topici, superiore rispetto a quelli con curati con TCI.

Recentemente è stata approvata la possibilità di utilizzo di tacrolimus unguento per la prevenzione delle recidive. È stato infatti visto che con l'uso dell'unguento due volte alla settimana, durante i periodi di remissione e sulla cute precedentemente colpita, è possibile prolungare il periodo di tempo fra i vari episodi acuti e ridurre l'impatto negativo della dermatite della sulla qualità della vita.

Tra gli effetti collaterali di questi farmaci, quello più frequentemente segnalato è rappresentato dal bruciore in sede di applicazione che riguarda il 50% degli pazienti che usano tacrolimus e il 20% di quelli in trattamento con pimecrolimus. Della frequente evenienza di questo effetto il paziente dovrà essere correttamente informato dal medico che dovrà scoraggiarlo, nel caso si verifichi, a sospendere la terapia. Altri eventi avversi quali infezioni erpetiche, molluschi contagiosi e aree di ipertricosi nelle sedi trattate con TCI così come rush al volto (da probabile interferenza con l'alcool), anche se descritti nella letteratura scientifica, sembrano essere piuttosto rari e sicuramente meno frequenti di quanto non si osservi con i topici corticosteroidei. Sul profilo di sicurezza di questi farmaci grava la speciale avvertenza, imposta dall'FDA nel 2006 e riportata sul foglietto illustrativo, riguardante il potenziale sviluppo di neoplasie e linfomi cutanei nei soggetti in trattamento con TCI. Dati di sorveglianza post-marketing, riportano un numero esiguo di neoplasie, inferiore a quello atteso nella popolazione generale, nei pazienti in trattamento con TCI Inoltre, i rari casi di linfoma osservati nei pazienti in trattamento con TCI presentano un pattern istologico differente da quello che tipicamente caratterizza i linfomi insorgenti nei pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive; ciò probabilmente anche in relazione allo scarso assorbimento sistemico di questi farmaci che fa si che le concentrazioni ematiche rilevabili siano molto basse e assolutamente insufficienti a causare una immunosoppressione protratta. Tuttavia, in attesa di dati conclusivi sulla sicurezza di questi farmaci e in considerazione del dimostrato aumento di frequenza di tumori solidi in trapiantati in trattamento con ciclosporina orale, è consigliabile che soggetti con dermatite atopica in trattamento con TCI evitino l'esposizione solare e l'uso in occlusiva di tali farmaci, condizione quest'ultima che può provocarne un aumento dell'assorbimento sistemico.

Bibliografia di riferimento

Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. *Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis.* J Invest Dermatol 2007;127:808-16.

Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. *Lack of association between exposure*

to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology 2007;214:289-95
Darsow U, Wollenberg A, et al., for the European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. *ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009, Aug 31 *[Epub ahead of print]*.
Reitamo S, Allsopp R. *Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis. Results from two randomized, multicentre, comparative studies*. J Dermatolog Treat 2010;21:34-44.
Rustin MH. *The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopicdermatitis: a review*. Br J Dermatol 2007;157:861-73.

Mercoledì 14 aprile 2010 - ore 15,00-18,00

Sala 1

Diagnostica Rinologica

Conduce
P. Cassano

Il Test di Provocazione Nasale – TPN

M. Verini, Ni.P. Consilvio *
*Dirigente Medico Responsabile, Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile; * Clinica Pediatrica, Università "G. D'Annunzio", Chieti*

Un po' di storia … *dal 1873 ad Huggins & Brostoff!*[1]

Il primo test di provocazione nasale è stato proposto da Charles Blackley nel 1873[2] *il quale applicò direttamente sulla mucosa delle narici un piccolo granello di polline, provocando rinorrea, starnutazioni ed ostruzione nasale; sintomi tipici della rinite allergica. Ad ogni modo, il ruolo potenziale del test di provocazione nasale, venne realizzato non prima del lavoro di Aschan e Drettner nel 1958, i quali con l'ausilio della rinomanometria posteriore valutarono gli effetti dei farmaci antistaminici nella risposta nasale all'allergene*[3].

Nonostante l'importanza del challenge nasale, quale strumento per l'identificazione dei processi fisiopatologici e farmacologici alla base delle patologie allergiche, sia stata ampiamente dimostrata, il suo ruolo tra le procedure diagnostiche risulta non ancora completamente esplorato. Tuttavia, nel 1975 Huggins e Brostoff[4] *dimostrarono una sintomatologia nasale nei soggetti allergici all'acaro della polvere con test allergometrici epicutanei e RAST negativi per il* Dermatophagoides, *con l'esecuzione del test di provocazione nasale.*

Introduzione

Diversamente dal distretto respiratorio inferiore, il naso rappresenta un sito ideale per la "provocazione allergenica"; infatti l'inalazione dell'allergene nelle vie aeree inferiori deve essere attentamente controllata per evitare un broncospasmo severo. Il challenge bronchiale richiede un protocollo e dei criteri molto rigidi, l'impiego di personale altamente qualificato e l'accessibilità ai farmaci ed agli strumenti d'emergenza. Il naso, è facilmente accessibile e l'allergene può essere applicato sulla mucosa nasale con molta accuratezza; inoltre, se il soggetto non respira durante l'esecuzione del challenge, l'esposizione del tratto respiratorio inferiore è davvero minima, e la quantità di allergene richiesta è persino inferiore a quella usata per produrre un pomfo di 3 mm con i prick test[5].

Il Test di Provocazione Nasale (TPN) è stato, ed è diffusamente utilizzato nella ricerca scientifica che coinvolge i meccanismi fisiopatologici delle riniti allergiche e non allergiche. Inoltre, alla luce delle ben note similitudini tra le vie aeree superiori ed inferiori, alcuni degli studi eseguiti sono stati in grado di svelare aspetti dell'iperreattività bronchiale[6].

In pratica il TPN riproduce reazioni di iperreattività, allergica e non, della mucosa nasale a determinate sostanze inalanti, in condizioni standardizzate e controllate[7]. In termini semplicistici, la stimolazione della mucosa nasale con allergeni o sostanze irritanti, comporta vasodilatazione, edema e rilascio di mediatori pro-flogistici (istamina, prostaglandine, leucotrieni); quindi rinorrea e starnutazioni.

Il principale target diagnostico del TPN, in particolare a quella nei confronti di allergeni inalanti, è tuttavia applicabile anche ad altri settori; quale quello farmacologico e quello relativo agli effetti irritanti di molteplici sostanze nei vari ambienti di lavoro (asma/rinite occupazionale).

Il TPN rappresenta una metodica molto utile nei casi in cui non viene riscontrata alcuna sensibilizzazione allergica mediante il dosaggio delle IgE specifiche ed i test allergometrici epicutanei per allergeni respiratori (rispettivamente RAST e PRICK); in questi casi il TPN può dimostrare una reazione patologica della mucosa respiratoria nasale alla sostanza ritenuta responsabile della sintomatologia rinitica; condizione questa, seppure rara, ma non trascurabile, in quanto è stata dimostrata una produzione locale della stessa mucosa nasale di IgE specifiche nei confronti di vari aeroallergeni, senza alcuna concomitante sensibilizzazione dimostrabile attraverso le metodiche sopradescritte[8].

Indicazioni & controindicazioni

Il TPN rappresenta, prima di tutto, un importante strumento nell'inquadramento diagnostico della rinite allergica, in quanto tende a definire con certezza la peculiarità eziopatogenetica di questa manifestazione. La complessità consiste non solo nell'elevato numero di strumenti

Tab. I.

Riniti infiammatorie
Rinite allergica: stagionale, episodica, perenne
Rinite eosinofila non allergica
Rinite basofila non allergica
Rinite infettiva: virale, batterica, fungina
Poliposi nasale
Rinite atrofica
Riniti non infiammatorie
Rinite vasomotoria: da disfunzione autonomica, associata a squilibri sistemici
Rinite medicamentosa: da abuso di vasocostrittori topici, da farmaci sistemici
Riniti meccaniche
Deformità anatomiche
Ostruzioni

diagnostici a disposizione, ma anche dall'abbondanza di entità nosografiche comprese nella classificazione delle riniti, che devono essere considerate nella diagnostica differenziale.

L'iter diagnostico è pertanto abbastanza articolato e si fonda su una serie di indagini, tra le quali quelle di laboratorio ed in particolare il rinocitogramma, che rappresenta una preziosa fonte di informazioni utilizzabili non solo dal punto di vista strettamente diagnostico, ma anche prognostico e terapeutico.

Le indicazioni cliniche maggiori del TPN sono:

- confermare la rilevanza clinica di uno specifico allergene nei pazienti poliallergici;
- identificare gli allergeni maggiori nei pazienti poliallergici nei casi in cui la storia clinica non è in grado di far emergere uno specifico allergene responsabile a causa della sovrapposizione delle stagioni polliniche e dell'esposizione ad allergeni perenni [9];
- confermare l'iperreattività nasale ad uno specifico allergene prima di iniziare la terapia desensibilizzante [10];
- valutare il ruolo degli aeroallergeni risultati negativi alle prove allergometriche epicutanee od al RAST, che si evincono dalla storia clinica come responsabili della sintomatologia [11];
- determinare se l'applicazione nasale di uno specifico allergene può indurre sintomi oculari e/o bronchiali oltre quelli nasali;
- confermare il ruolo di uno specifico allergene nella fisiopatologia dell'asma bronchiale nei casi in cui i test di broncoprovocazione non possono essere eseguiti in maniera sicura;
- valutare il ruolo di specifici agenti occupazionali.

Controindicazioni all'esecuzione del TPN sono:

Assolute

- rinosinusiti acute virali o batteriche;
- esacerbazioni acute di processi a patogenesi allergica;
- storia di pregressa reazione anafilattica ad allergeni;
- patologie sistemiche importanti (specialmente malattie cardiopolmonari che inducono una riduzione della capacità polmonare);
- gravidanza.

Relative

- episodi di rinite allergica (ritardare l'esecuzione del test di 2-4 settimane);
- chirurgia nasale (ritardare l'esecuzione del test di 6-8 settimane).

Inoltre nell'esecuzione del TPN bisogna tenere presente la "storia farmacologica" del soggetto; infatti l'assunzione di alcuni farmaci ritarda l'esecuzione del test:

1. antistaminici → 3 giorni;
2. corticosteroidi nasali → da 6 ore ad 1 settimana;
3. corticosteroidi orali (> 10 mg) → 1-2 settimane;
4. FANS → 1 settimana;
5. farmaci antipertensivi ad azione centrale → 3 settimane;
6. imipramina ed altri farmaci antidepressivi triciclici → 1 settimana;
7. ketotifene → 2 settimane.

Dosaggio ed applicazione dell'allergene

Possono essere impiegate soluzioni isotoniche o tampone con pH neutro utilizzando concentrazioni definite di allergene, suggerite recentemente dall'Organizzazione Mondiale di Sanità [μg/ml] [12].

La quantità generalmente utilizzata per il TPN varia da 50 a 100 μl della soluzione impiegata, da applicare in una sola narice. In caso di risultato negativo (obiettivabile con rinomanometria) in soggetti con storia clinica positiva per sintomi allergici nei confronti dell'allergene testato, il TPN può essere ripetuto con una concentrazione equivalente a quella impiegata per i test cutanei. Qualora, anche in questo caso non dovesse essere obiettivabile alcuna risposta, intesa come aumento delle resistenze nasali, si può impiegare una soluzione di 50 μl contenente 4 mg/ml di idrocloroistamina (pH 6-7).

Metodica di esecuzione

La valutazione rinoscopica che include la rinoscopia anteriore e l'endoscopia nasale deve precedere il TPN per valutare le condizioni basali ed escludere eventuali possibili patologie quali poliposi e rinite atrofica. Inoltre prima di eseguire il TPN è necessaria una valutazione allergologica mediante test allergometrici epicutanei o tramite RAST.

Prima del TPN il soggetto deve essere sottoposto a valutazione rinoscopica, dello score dei sintomi, delle resistenze nasali con rinomanometria e della rinometria acustica.

Prima della somministrazione della soluzione contenente l'allergene, occorre eseguire un challenge per valutare l'iperreattività aspecifica mediante un noto volume di soluzione salina isotonica, valutando gli scores basali e dopo 10 minuti dal challenge. Se il test non comporta alterazioni significative si effettua il challenge con l'allergene attraverso un device rivolgendo il getto superiormente e lateralmente al fine di agevolare la deposizione dell'allergene sulla mucosa del turbinato inferiore e medio, facendo attenzione affinché il paziente non respiri per evitare che la soluzione possa essere trasportata nelle vie aeree inferiori.

Nella pratica clinica quotidiana è sufficiente l'applicazione di una singola dose/concentrazione di allergene in quanto tale test riveste un ruolo qualitativo e non quantitativo; l'utilizzo di dosi crescenti è indicata solo allo scopo di quantificare l'iperreattività nasale prima e dopo l'immunoterapia [6].

Valutazione clinica

I parametri clinici che vengono analizzati sono l'irritazione nasale, attraverso il numero di starnutazioni; la secrezione nasale, attraverso la rinoscopia anteriore; ed i sintomi extra-nasali (oculari, cutanei, bronchiali). La successiva tabella rappresenta un "practical scoring system" per la standardizzazione quantitativa dei parametri clinici proposta dall'ENT Section della Società Tedesca di Allergologia ed Immunologia Clinica [12].

Il TPN viene considerato positivo per l'allergene testato se la valutazione dei sintomi dopo 10 minuti dall'applicazione raggiunge uno score superiore a 3.

Tab. II. Scoring system for evaluation of clinical symptoms after nasal provocation.

Symptoms	Severity	Score
Secretion	No secretion Little secretion Heavy secretion	0 1 2
Irritation	0 – 2 sneezes 3 – 5 sneezes > 5 sneezes	0 1 2
Extranasal symptoms	None Tearing/itching Conjunctivitis/chemosis +/- Urticaria +/- Coughing/dyspnoea	0 1 2

La valutazione clinica deve, in ogni caso, essere sempre affiancata dalla valutazione dell'ostruzione nasale attraverso l'esame rinomanometrico; quest'ultimo considerato positivo se rivela una riduzione del flusso aereo nasale superiore al 40% rispetto al valore basale (od un aumento delle resistenze della stessa entità), con una pressione transnasale di 150 Pa. Inoltre il TPN viene considerato positivo se lo score dei sintomi risulta superiore a 2 con una concomitante riduzione del 20% del flusso aereo nasale [12].

Valutazione oggettiva: *la rinomanometria anteriore*

La pervietà delle vie aeree nasali può essere valutata attraverso molteplici metodiche disponibili, quali la spirometria nasale, la % del picco di flusso espiratorio/inspiratorio nasale (NPEFR/NPIFR).

La Rinomanometria anteriore rappresenta lo standard internazionale per la valutazione delle resistenze nasali e del flusso aereo nasale [13], espresso in cm^3/s. Tale metodica analizza il flusso aereo nasale, pressione-dipendente, nella narice controlaterale durante la respirazione tranquilla (a volume corrente). Inoltre, a completamento diagnostico, per valutare in maniera completa la pervietà delle vie aeree nasali, si esegue una rinometria acustica allo scopo di documentare la geometria nasale, espressa quest'ultima in cm^2 [14-16].

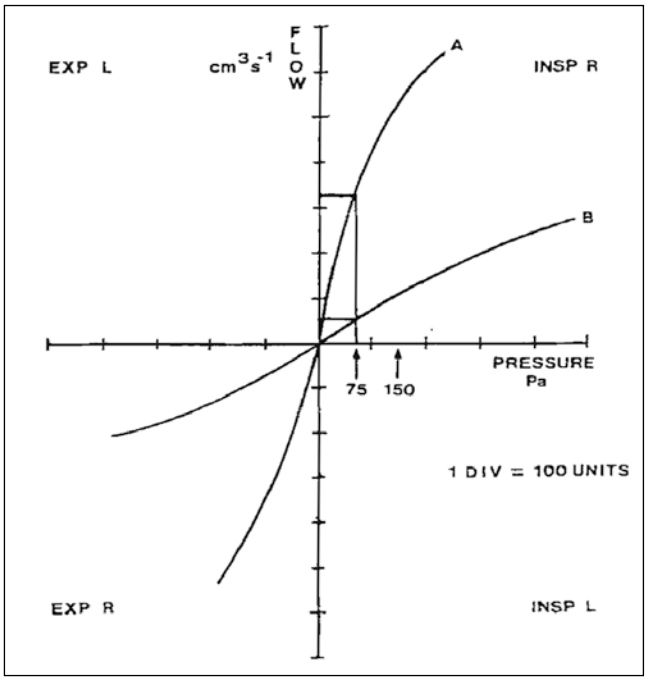


Fig. 1.

Conclusioni

Il TPN rappresenta un mezzo diagnostico che riproduce una reazione mucosale nasale ad uno specifico allergene o ad irritanti in genere per definirne la rilevanza clinica.

Risulta utile per identificare il ruolo di specifiche sostanze in caso di sensibilizzazione multipla ad aeroallergeni stagionali; utile in caso di scarsa rilevanza clinica a causa di sensibilizzazione ad allergeni perenni.

Inoltre, in caso di correlazione rino-bronchiale, il TPN potrebbe essere considerato come un'alternativa al test di iperreattività bronchiale.

Bibliografia

1. Pelikan Z. *Late nasal response (LNR) – Its clinical characteristics, feature, and possible mechanisms.* In: Dorsch W, ed. *Late-phase allergic reactions.* Boca Raton, FL: CRC Press 1990, pp. 111-55.
2. Blackley CH. *Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus.* London: Baillière Tindall 1873.
3. Aschan G, Drettner. *Nasal obstruction at provocation experiments in patients with hay fever.* Acta Otolaryngol (Stockh) 140(Suppl):191.
4. Huggins KG, Brostoff J. *IgE antibodies in allergic patients with negative skin tests.* Lancet 1975;2:146.
5. Davies RJ, Corrado OJ. *Diagnostic tests – challenge tests: oral, nasal and bronchial.* In: Lessof MH (ed). *Allergy.* London: Wiley & Sons Ltd 1984.
6. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. *Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis.* Laryngoscope 2005;115:512-6.
7. Bachert C. *Nasal provocation test: critical evaluation.* In: Ring J, Behrendt HD, eds. *New Trends in Allergy IV.* Berlin: Springer-Verlag 1997, pp. 277-80.
8. Durham SR, Gould HJ, Hamid QA. *Local IgE production in nasal allergy.* Int Arch Allergy Immunol 1997;113:128-30.
9. Pelikan Z, Pelikan FM. *A new disease – a nasal form of pigeon breeder's disease.* Allergy 1983;38:309.
10. Passalacqua G, Albano M, Pronzato C, et al. *Long-term follow-up of nasal immunotherapy to Parietaria: clinical and local immunological effects.* Clin Exp Allergy 1997;27:904-8.
11. Horak F, Toth J, Hirschwehr R, et al. *Effect of continuous allergen challenge on clinical symptoms and mediator release in dust-mite-allergic patients.* Allergy 1998;53:68-72.
12. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, et al., German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section); Working Team for Clinical Immunology. *Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways.* Position paper of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology. Laryngorhinootologie 2003;82:183-8.
13. Riechelmann H, et al. *Objective measures of nasal function.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 1995;3:207-13.
14. Lenders H, Pirsig W. *Diagnostic value of acoustic rhinometry: patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normal controls.* Rhinology 1990;28:5-16.
15. Gosepath J, Belafsky P, Kaldenbach T, et al. *The use of acoustic rhinometry in predicting outcomes after sinonasal surgery.* Am J Rhinol 2000;14:97-100.
16. EAACI Subcommittee on provocation tests with allergens. *EAACI provocation tests with allergens.* Allergy 1997;52(Suppl 35):5-36.

Mercoledì 14 aprile 2010 - 15,00-18,00

Sala 2

Patch Test

Conduce
E. Nettis

Tecnica di esecuzione del Patch Test

E. Di Leo [*,**], E. Nettis [*], A. Vacca [*]
[*] U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica, Policlinico di Bari; [**] U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti

Il test epicutaneo o patch test è un test *in vivo* indicato per la diagnosi eziologica delle dermatiti da contatto rappresentando l'unica metodica in grado di confermare o meno il sospetto diagnostico attraverso l'individuazione diretta dell'agente eziologico. La tecnica di esecuzione è stata perfezionata negli ultimi anni aumentandone il valore diagnostico. Il test consiste nell'applicazione della sostanza sospetta sulla cute, al fine di indurre la comparsa di una reazione, riproducendo le circostanze che hanno condotto alla sensibilizzazione. Per una corretta interpretazione dei risultati, è essenziale un'appropriata tecnica di applicazione dei patch test sulla cute. I cerotti vanno applicati sulla parte superiore del dorso in una zona ove non siano presenti né lesioni cutanee né peli. Le strisce dei test vanno applicate con lieve pressione, delicatamente, per evitare che gli apteni si mescolino tra di loro. Quindi, si effettua una leggera compressione manuale sul cerotto, che ricopre il supporto, per assicurarne l'adesione alla pelle e distribuire in maniera adeguata gli apteni. In situazioni che non permettono l'applicazione del cerotto sul dorso (per esempio, in presenza di acne diffusa), è possibile utilizzare sedi alternative (la faccia esterna del braccio, la superficie anteriore della coscia o l'addome).

Interpretazione dei patch test

E. Nettis, E. Di Leo, M. Di Staso, A. Pastore, M. Vacca, A. Aloia, A. Ferrannini, A. Vacca
U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica. Università di Bari, Policlinico Bari

Il test epicutaneo o patch test costituisce la prova elettiva nella diagnostica delle dermatiti da contatto, risultando di fondamentale ausilio nella pratica allergologica pediatrica. Rappresenta, ancora oggi, l'unica metodica in grado di confermare o meno una diagnosi sospettata clinicamente attraverso l'individuazione diretta dell'agente eziologico.
Necessaria si rende, pertanto, la conoscenza approfondita dei principi e delle regole pratiche del test per poter ottenere e, soprattutto fornire al bambino e alla sua famiglia, risultati validi e attendibili, in quanto la risoluzione delle allergie da contatto in atto e, al contempo, la prevenzione delle recidive, richiedono in primo luogo l'allontanamento della sostanza responsabile della reazione allergica.
Perché possa mantenere la sua efficienza diagnostica, è necessario che questa metodica sia affidata a specialisti dotati di competenza specifica. Molto importante è la corretta esecuzione della lettura delle risposte e l'interpretazione dei risultati del patch test.
La valutazione delle reazioni deve essere eseguita scrupolosamente tramite ispezione servendosi di una lente di ingrandimento, tramite digitopalpazione e tramite il rilievo dei sintomi.
Le reazioni ritardate da patch test possono essere: positive, falsamente positive, falsamente negative, dubbie, miste (Tab. I).
Le reazioni positive, in riferimento ad una valutazione quali-quantitativa, vengono classificate in base ai criteri riportati in Tabella II.
Le reazioni positive ossia le reazioni specifiche, (allergiche) devono essere differenziate dalle reazioni falsamente positive.

Le reazioni falsamente positive si manifestano con diversi aspetti:

- *Reazioni eritematose non omogenee.* Una reazione eritematosa è solitamente considerata falsamente positiva quando si presenta in maniera non omogenea.
- *Reazioni eritemato-purpuriche.* In genere causate dal cobalto.
- *`Chapping reaction' o 'effetto sapone o shampoo'* Sono reazioni a limiti molto netti, scarsamente eritematose con accentuazione dei solchi cutanei e desquamazione conseguenti all'azione di alcuni apteni dotati di potere tensioattivo (i sali di ammonio quaternario, i saponi e gli shampoo).
- *`Glazed reactions'.* Sono reazioni lucide, eritemato-brunastre a limiti netti, microerose e con distacco epidermico alla digitopressione trasversale.
- *Effetto bordo.* Si verifica quando il materiale aptenico si accumula ad anello alla periferia dell'area del test e acquista proprietà irritanti. In questo caso, la reazione si presenta come un anello eritematoso. In alcuni casi, la reazione può essere anche positiva allergica con presenza di vescicole (ad esempio da apteni quali i cortisonici o apteni veicolati in acetone).
- *Reazioni pustolose.* Caratterizzate da presenza di pustole su cute talvolta scarsamente eritematosa localizzate a livello dei follicoli ma, soprattutto agli sbocchi delle ghiandole sudoripare, non pruriginose. Si riscontrano frequentemente nei bambini e negli atopici e sono causate principalmente dai metalli.
- *Reazioni papulose follicolari.* Sono reazioni eritemato-papulose a sede prevalentemente follicolare provocate da materiale aptenico poco omogeneizzato.
- *Reazioni bollose.* Sono facilmente confuse con le intense reazioni positive in cui sono evidenti la vescicolazione periferica ed il prurito; sono causate soprattutto da acidi forti.
- *Reazioni eczematose da 'excited skin syndrome'.* È un fenomeno attribuito ad una iperreattività della cute, per cui, soprattutto in presenza di un'intensa reazione positiva al patch test, si possono osservare altre eventuali reazioni positive che, in questo caso, devono essere ritenute dubbie. Infatti, è stato dimostrato che circa il 40% di queste reazioni apparentemente positive sono, di fatto, reazioni falsamente positive.
- Questo fenomeno di iperreattività non è ristretto al solo dorso ma coinvolge l'intera cute del paziente. Per ridurre l'insorgenza di questo fenomeno, bisognerebbe evitare di testare, in posizione vicina, sostanze che danno luogo a reazioni intense ed evitare di eseguire i patch test quando l'eczema è in fase di acuzie o di diffusione. Ulteriore precauzione consiste nell'utilizzo di cerotti anallergici.
- In caso di più risposte positive ai patch test è necessario approfondire i dati anamnestici per confermare l'eventuale rilevanza di tali reazioni positive.
- *Reazioni isomorfe e per malattie cutanee sopraggiunte.* Sono reazioni dovute a malattie preesistenti o sopraggiunte (acne, dermatite seborroica, infezioni, miliaria cristallina o rubra).

Le reazioni falsamente negative sono reazioni negative ai patch test in presenza di allergia da contatto. Le reazioni falsamente negative sono principalmente dovute a fattori correlati con:

- il materiale aptenico: insufficiente concentrazione o quantità di aptene applicato;
- la metodologia impiegata: occlusione insufficiente, distacco parziale dell'apparato testante a causa della sudorazione,

Tab. I.

Reazioni ritardate da patch test
Reazioni positive
Reazioni falsamente positive
Reazioni falsamente negative
Reazioni dubbie
Reazioni miste

Tab. II.

Valutazione quali-quantitativa della reazione allergica	
+	Debole eritema omogeneo
Lieve +	Eritema uniforme con edema (rilievo apprezzabile alla digitopalpazione), eventualmente papule o accenno a vescicolazione
Forte ++	Eritema, edema (rilievo apprezzabile alla digitopalpazione), papule e/o vescicole evidenti che possono debordare dall'area di applicazione
Intensa +++	Eritema, edema, papule e vescicole molto evidenti, talora confluenti in bolle
IR	Reazione di tipo irritante a differente morfologia
NT	Non testato

tempo di lettura troppo precoce, test non applicato nella sede raccomandata, assenza dell'aptene responsabile della dermatite allergica da contatto (DAC) nelle serie testate, necessità di fotopatch test;

- le caratteristiche del paziente: basso livello di sensibilità tale da non essere rilevata dal patch test, paziente in fase di refrattarietà che può seguire ad un episodio acuto di eczema;
- la terapia in atto: trattamento sistemico con corticosteroidi o immunosoppressori, terapia corticosteroidea locale nella sede del test;
- l'esposizione ai raggi UV.

In alcuni dei casi sopra riportati, laddove si evidenzino reazioni falsamente negative, si può effettuare il test intradermico o la ripetizione del test epicutaneo dopo sette giorni (quando il grado di sensibilità è aumentato dal primo patch), utilizzando l'aptene sospetto in concentrazione maggiore, applicandolo, inoltre, in una zona cutanea più sensibile (faccia laterale del braccio) o resa tale attraverso la rimozione degli strati superficiali epidermici mediante sgrassamento della cute con etere o "stripping" con cerotto adesivo ovvero attraverso scarificazione (scratch-patch test).

Le reazioni miste sono caratterizzate dalla coesistenza di componenti di tipo allergico (ad esempio: vescicolazione) con componenti di tipo irritativo (ad esempio: pustole). In caso di risposta mista il patch test va ripetuto.

Le reazioni positive al patch test, infine, devono essere valutate tenendo conto della rilevanza clinica, ossia della relazione che intercorre tra la reazione stessa e la dermatite del paziente.

In relazione alla valutazione della rilevanza clinica di una reazione positiva al patch test, il paziente sarà informato dallo specialista sulle caratteristiche generali della stessa sostanza (cosa è, dove è possibile trovarla), su come evitare il contatto con la sostanza e con le sostanze che cross-reagiscono con essa ed, eventualmente, sulla possibilità di utilizzare sostanze alternative. Infine, lo specialista fornirà al paziente una "scheda informativa" precedentemente redatta e periodicamente aggiornata, in cui saranno riportate indicazioni più approfondite inerenti la sostanza considerata.

Bibliografia di riferimento

Adams RM. *Occupational skin diseases*. 2nd ed, Philadelphia : Saunders 1990.

Angelini G, Vena GA. *Dermatologia professionale ed ambientale*. Voll. 1-3. Brescia: ISED 1997, 1999.

Cronin E. *Contact dermatitis*. Edimburg: Churcill Livingstone 1980.

Fischer AA. *Contact dermatitis*. 3th ed, Philadelphia: Lea and Febiger 1986.

Mallamace A, et al. *The role of dental series patch test in oral mucosal diseases*. Dermatitis [in press].

Meneghini CL, Angelini G. *Le dermatiti da contatto*. Roma: Lombardo Ed. 1982.

Meneghini CL. *Le dermatiti eczematose professionali*. Giorn It Dermatol 1961.

Minciullo PL, Di Leo E, Galati P, et al. *Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms*. Clin Exp Allergy 2002;32:441-7.

Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. *Sensitization to rubber additives*. Allergy 2001;56:1018-20.

Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A. *Patch testing with natural rubber latex*. Contact Dermatitis 2004;50:43-4.

Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. *Occupational irritant and allergic contact dermatitis among healthcare workers*. Contact Dermatitis 2002;46:101-7.

Nettis E, Dambra P, Soccio AL, et al. *Type I allergy to natural rubber latex and Type IV allergy to rubber chemicals in children with risk factors*. Contact Dermatitis 2001;44:181-2.

Nettis E, Marcandrea M, Colanardi MC, et al. *Patch testing reactions to a standard series in an italian general hospital*. Eur Annals Allergy Clinical Immunol 2007;39:289-95.

Nettis E, Marcandrea M, Colanardi MC, et al. *Results of standard series patch testing in patient with occupational allergic contact dermatitis*. Allergy 2003;58:1304-7.

Nettis E, Vacca A. *Allergia al latice*. Milano; Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche 2009.

Nettis E, Vacca A. *Il patch test o test epicutanei*. Bari; Arti Grafiche Favia 2009.

Nettis E. *Reazioni allergiche da contatto*. In: Favia G, Nettis E, eds. *Allergie e reazioni avverse in Odontostomatologia*. Torino: Md press 2009.

Sertoli A, Fabbri P. *I test epicutanei*. Firenze: Teorema 1974.

Sertoli A, Francalanci S, Pallanzani P, et al. *L'eczema da contatto professionale*. Milano: INAIL Ed. 1987.

Sertoli A. *Compendio delle malattie cutanee dei lavoratori*. Lecco: Euromedical 2005.

Sertoli A. *Dermatologia allergologica professionale ed ambientale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Ed. 1991.

Gli atopy patch test nella dermatite atopica

N. Fuiano

Allergologia Pediatrica, Presidio Polispecialistico, Distretto n. 1 San Severo; ASL della Provincia di Foggia

L'eczema atopico, meglio definito come dermatite atopica (DA), rappresenta uno dei più importanti problemi di salute pubblica. È una malattia infiammatoria cronica della cute, altamente pruriginosa, con lesioni di tipo eczematoso, caratterizzata da esacerbazioni e da periodi di remissione; spesso è presente in famiglie "atopiche" (DA, asma bronchiale, rinosinusite allergica).

La DA ha coinvolto nelle ultime 3 decadi un numero sempre maggiore di soggetti in età pediatrica, maggiormente nei paesi occidentali, soprattutto nel Nord Europa, con una prevalenza media del 17% (dal 1% al 20% secondo il Global International Study for Asthma and Allergies), e che risulta tuttora in sensibile aumento [1-4].

Le manifestazioni cliniche della DA sono il risultato di una complessa correlazione di fattori genetici, ambientali, difetti di barriera cutanea, anomalie del sistema immunologico.

Solitamente la DA esordisce nei primi mesi di vita; può persistere o anche avere inizio in età adulta; si distinguono 2 principali tipi di DA: IgE mediata e non-IgE mediata.

L'ISAAC fase Ia ha documentato associazione tra eczema, rinite ed asma e da questa "triade" è possibile il compiersi della "marcia allergica" [5-9].

In termini di marcia allergica dobbiamo tener conto del German Multicenter Atopy Study che porta a considerare come un certo fenotipo la

co-espressione di asma e DA, caratterizzato già nelle prime fasi della vita da DA con wheezing o uno specifico pattern di sensibilizzazione atopica [10] nonché del Melbourn Atopic Cohort Study che evidenzia forte associazione tra eczema ed asma [11].

Nella pratica clinica il ruolo della cute è fondamentale nella comprensione dello stato atopico: le più precoci manifestazioni dell'atopia si realizzano nella cute [12].

La cute è costituita da 2 strati: quello interno il derma, quello esterno l'epidermide che interfaccia l'ambiente, agisce da barriera e rappresenta il principale bersaglio delle variazioni cutanee della DA con gli aspetti di cute secca, ruvida, con spongiosi.

La funzione di barriera è dipendente dallo strato corneo prodotto dalla differenziazione terminale dei cheratinociti, composto da cross-linked proteins tra cui filaggrina (FGL), che è una proteina chiave presente nello strato granulare dell'epidermide e che gioca un ruolo determinante nell'aggregazione dei filamenti di cheratina necessaria per la formazione della banda più superficiale dello strato corneo [13].

All'integrità della barriera cutanea cooperano sfingosine e ceramidi, lipidi scarsamente presenti nella cute eczematosa. Livelli ridotti di ceramidi determinano incremento della trans epidermal water loss (TEWL), secchezza cutanea, fissurazioni con aumentato assorbimento di antigeni nella cute [14]. Il link critico tra disfunzione cutanea in soggetti con deficit di FGL con DA e polarizzazione Th2 può essere spiegato con l'aumentata penetrazione di allergeni attraverso la cute accompagnata dalla incrementata produzione di linfopoietina timica stromale [15], una citochina IL-7 simile sovra-espressa nella cute di pazienti con DA e dalla induzione di cellule mieloidi dendritiche immature a promuovere lo sviluppo di cellule dapprima Th2 e successivamente Th1 con sintesi di IgE e coinvolgimento degli eosinofili.

Dopo l'attivazione delle cellule Th2, la produzione di citochine e chemochine determina la persistenza della flogosi: IL-5, IL-13, TNF-α, ma anche IL-17 e IL-31 [16].

Molti soggetti presentano aumentata produzione di IgEs per aero- e trofo-allergeni. Un numero di metodiche diagnostiche ben definite come il prick test, il RAST, i challenge orali, sono utili a ricercare sensibilizzazioni che sono o potrebbero essere rilevanti per il decorso della malattia del paziente.

L'atopy patch test (APT) ha acquisito importanza negli ultimi anni consentendo di ampliare e completare l'iter diagnostico dal momento che tale test conosce come bersaglio la componente cellulare della DA e può al tempo stesso svelare una significativa sensibilizzazione in assenza di IgEs in soggetti con DA intrinseca [17].

Una reazione positiva all'APT si caratterizza con infiltrato linfoistiocitario che assomiglia agli stadi precoci delle lesioni della DA. Le biopsie effettuate 24 ore dopo l'applicazione dell'APT evidenziano Tcells dal tipico pattern Th2 (secrezione di IL-4 e IL-13); dopo 48 ore si osserva lo shift Th2 → Th1 (secrezione di INF-γ) come nelle lesioni croniche della DA [18].

Darsow, et al., con lo European Multicenter Study, condotto in 6 Nazioni Europee, su 314 soggetti con DA in remissione, registrava come l'APT risultasse positivo in 22 soggetti (7%) con prick e RAST negativi, e al tempo stesso segnalava che in 53 soggetti (17%) si registrava un APT positivo senza IgEs per i rispettivi allergeni.

L'APT può pertanto fornire informazioni sugli aspetti fisiopatologici della DA; non si propone certamente come singolo test di screening in soggetti con DA; può essere usato in aggiunta a prick e RAST per dimostrare la rilevanza clinica di una data sensibilizzazione. L'APT al tempo stesso costituisce un importante test diagnostico per individuare quei pazienti con prick e RAST negativi che possano avere beneficio dall'evitamento dell'allergene e/o dall'immunoterapia specifica [19].

In realtà, in precedenza uno studio condotto in Italia, aveva osservato un campione di 89 soggetti, 75 dei quali (84,3%) in età pediatrica, distinti in 3 gruppi (solo DA, DA e patologia respiratoria, solo patologia respiratoria) e sottoposti a prick test e APT, che 24 mostravano un prick positivo rispetto a 69 con un APT positivo. I dati ottenuti nei 3 gruppi dimostravano un numero più elevato di positività per APT rispetto al prick non solo nei 2 gruppi con DA, ma anche nel gruppo con solo sintomi respiratori [20].

Lo stesso gruppo ha poi potuto dimostrare su una casistica di 297 soggetti che i pazienti con DA hanno due differenti pattern di risposta agli allergeni, uno IgE-mediato (definito dalla positività ai prick test) e l'altro cellulo-mediato (definito dalla positività dell'APT). Il primo pattern sembra assimilabile al modello della marcia allergica e l'altro persiste anche dopo la remissione clinica della DA ed è probabilmente implicato nella patogenesi dell'allergia respiratoria [21].

Focalizzando l'attenzione sull'acaro della polvere e introducendo come parametro anche il RAST, è stato poi possibile evidenziare su una popolazione di 465 bambini allergici che la presenza (attuale o in anamnesi) di AD si associa a una frequenza significativamente superiore di positività dell'APT, mentre i soggetti con sintomi respiratori ma anamnesi negativa per DA mostrano la comune risposta positiva a prick test e RAST [22].

In conclusione, l'APT ha dimostrato un notevole valore diagnostico, che ne suggerisce l'utilizzazione di routine non solo nei pazienti con DA in atto ma anche quando esiste un'anamnesi per DA pregressa e sintomi attuali di tipo solo respiratorio.

Bibliografia

1. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Sterring Committee.* Lancet 1998;351:1225-32.
2. Simpson EI, Hanifin JM. *Atopic dermatitis.* Med Clin North Am 2006;90:1249-67.
3. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.* Lancet 2006;368:733-43.
4. Pearce N, Dit-Khaled N, Beasley R, et al. *Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).* Thorax 2007;62:758-66.
5. Wüthrich B, Cozzio A, Rodi A, et al. *Atopic eczema: genetics or environment?* Ann Agric Environ Med 2007;14:195-201.
6. Vander Hulst AE, Klip H, Brand PL. *Risk of developing asthma in young children: A systematic review.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:565-69.
7. Hanifin JM, Reed ML. *A population-based servey of eczema prevalence in the United States.* Dermatitis 2007;18:82-91.
8. Spergel JM, Paller AS. *Atopic dermatitis and the atopic march.* J Allergy Clin Immunol 2003;112(Suppl):118-27.
9. Simpson EL, Hanifin JM. *Atopic dermatitis,* J Am Acad Dermatol 2005;53:115-28.
10. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *The natural course of atopic dermatitis from birth to age of 7 years and the association with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:925-31.
11. Lowe AJ, Carlin JB, Bennet CM, et al. *Do boys do the atopic march while girls dawdee?* J Allergy Clin Immunol 2008;121:1190-5.
12. Taieb A. *Hypotesis from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders.* Contact dermatitis 1999;41:117-80.
13. Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, et al. *Does eczema lead to asthma?* J Asthma 2009;49:429-36.
14. Imokawa G, Abe A, Jin K, et al. *Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiological factor in atopic dry skin?* J Invest Dermatol 1991;96:523-6.
15. Leung DY. *Our evolving understanding of the functional role of fillagrin in atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:494-5.
16. Incorvaia C, Frati F, Verna N, et al. *Allergy and the skin.* Clin Experimental Immunology 2008;153:27-29.
17. Wüthrich B. *Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens.* Dermatologica 1989;178:51-53.
18. Kerschenlorh K, Darsow U, Burdorf WH, et al. *Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis.* Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:285-9.
19. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. *The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study.* Allergy 2004;59:1318-25.
20. Fuiano N, Incorvaia C. *Comparison of skin prick test and atopy patch test with dust mite extracts in patients with respiratory symptoms or atopic eczema dermatitis syndrome.* Allergy 2003;58:828.

[21] Fuiano N, Incorvaia C, Prodam F, et al. *Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis sindrome and respiratory symptoms.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:174-8.

[22] Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. *House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy*. Eur J Pediatr 2009 Dec 8 [Epub ahead of print].

Mercoledì 14 aprile 2010 - ore 15,00-18,00

Sala 3

Funzionalità respiratoria

Conduce
E. Lombardi

La spirometria basale e il Test di reversibilità

N. Oggiano, M. Biagioni, I. Carloni, G.F. D'Angelo, L. Bardeggia, C. Biagetti, S. Sternardi, L. Caponi, M. Pambianchi, V. Amialyanchyk
Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero Salesi

Tra i vari Test di Funzionalità Respiratoria (PFT) la spirometria rappresenta certamente quello più diffuso, sia per la facilità di applicazione che per i costi relativamente contenuti dell'apparecchiatura necessaria alla sua esecuzione. Questo test, che misura il movimento di aria che entra ed esce dai polmoni durante le manovre respiratorie volontarie, rappresenta un presidio fondamentale nella gestione di diverse malattie respiratorie ad andamento cronico-ricorrente, di cui l'asma bronchiale è paradigmatica. Tuttavia è doveroso ricordare che la spirometria fornisce al clinico preziose informazioni utili alla gestione di altre importanti pneumopatie dell'infanzia che, per quanto più rare della sindrome asmatica, spiccano per la loro gravità e complessità, quali ad es. la Fibrosi Cistica (FC), la Discinesia Ciliare Primaria (DCP), la Displasia Bronco-Polmonare (BDP). Giova ricordare che lo studio della funzionalità respiratoria è molto importante anche in diverse altre affezioni che, per quanto non strettamente respiratorie, sono caratterizzate da notevoli ricadute sulle vie aeree, quali le cardiopatie, le malattie da accumulo, le connettiviti, le malattie onco-ematologiche, l'obesità e molte altre ancora. In linea di massima una spirometria completa è effettuabile dai 5-6 anni di età, mentre in età prescolare è preferibile ricorrere a tecniche maggiormente affidabili e che richiedono minor collaborazione, quali Interruzioni Multiple ed Oscillometria. Queste due ultime tecniche, che misurano le resistenze del sistema respiratorio a volume corrente, si sono rivelate molto utili per lo studio della pervietà bronchiale nel bambino non ancora collaborante, soprattutto alla luce della recente introduzione di valori normali di riferimento per questa fascia di età, anche se si avverte tuttora la necessità di una maggior standardizzazione delle metodiche di esecuzione. È peraltro opportuno ricordare in proposito che alcuni recenti studi hanno dimostrato come da parte di personale dotato di esperienza e pazienza possano essere ottenute spirometrie con curve flusso-volume attendibili, completate addirittura da Test da sforzo e da Test di broncodilatazione, anche in pazienti in età prescolare (3-5 anni di età). Questo grazie anche alla disponibilità di apparecchiature estremamente semplificate che, basate sulla misurazione di flussi parziali tramite *pneumotacografo o turbina*, consentono anche nei pazienti più piccoli di poter effettuare l'indagine spirometrica tramite una manovra di espirio forzato. Nella sua esecuzione più semplice infatti l'effettuazione della spirometria richiede una manovra di *inspirio massimale* finalizzata al raggiungimento della capacità polmonare totale (TLC) seguita da una manovra di *espirio forzato* della durata di almeno 6 secondi (riducibili a 3 nel bambino più piccolo), il che comporta un completo svuotamento polmonare eccezion fatta per il c.d. *volume residuo* (RV), parametro misurabile solamente con apparecchiature particolari. Occorre ricordare che in effetti vengono misurati dei flussi parziali, che escludono dall'indagine le vie aeree più periferiche (bronchioli di diametro ≤ 2 mm), e che i volumi vengono ottenuti indirettamente tramite un'estrapolazione dei valori dei suddetti flussi. Nell'esecuzione della spirometria è essenziale osservare almeno le più elementari norme igieniche e verificare la validità dell'indagine riconoscendo i più comuni errori di esecuzione (soprattutto nei bambini più piccoli), nonché applicando i c.d. criteri di accettabilità e riproducibilità. La valutazione della spirometria può essere effettuata in rapporto a valori predetti per etnia, età, sesso e valori antropometrici ottenuti da popolazione sana (*% del predetto*) ma soprattutto per confronto tra valori seriati ottenuti dallo stesso paziente, cioè tramite una valutazione longitudinale (*dinamica*) che deve tener conto anche degli elementi auxologici (altezza e peso) del paziente e del carico terapeutico. Nell'interpretazione della spirometria, così come di tutti i PFT, è essenziale valutarne i risultati alla luce dei dati clinico-anamnestici e di eventuali altri dati strumentali quali ad es. diagnostica per immagini, valutazione di Ossido Nitrico Esalato (ENO) ed altri ancora. Presi isolatamente, infatti, i PFT non consentono di formulare una diagnosi specifica, ma solamente di inquadrare una determinata situazione clinica-respiratoria in una delle seguenti *disfunzioni ventilatorie: ostruttiva, restrittiva, mista.* Facilitano dunque l'inquadramento diagnostico e successivamente permettono un monitoraggio preciso delle varie malattie, della risposta alla terapia e non di rado anche della *compliance*. La disfunzione *ventilatoria restrittiva* è rilevabile in tutte le situazioni che comportano una diminuzione (più o meno estesa) dello spazio utile respiratorio, cioè del volume d'aria negli alveoli. È pertanto riscontrabile nelle patologie broncopolmonari estese quali ad es. FC e DCP, nelle pneumopatie interstiziali, nelle patologie che interessano la gabbia toracica (ad es. cifoscoliosi) e la muscolatura toracica (ad es. malattie neuro-muscolari), nell'obesità ed in molte altre situazioni. Spirometricamente si caratterizza per una riduzione della TLC con conservazione dei rapporti reciproci tra i vari parametri. La disfunzione *ventilatoria ostruttiva* è invece riconducibile ad un ridotto passaggio di aria nell'albero bronchiale e spirometricamente si caratterizza per una TLC normale o addirittura aumentata, associata però a riduzione progressiva dei parametri che riflettono la pervietà nei bronchi inizialmente di piccolo calibro (FEF *25-75*) e successivamente di medio-grosso calibro (FEV1, FEV1/FVC, nei casi più gravi FVC). L'ostruzione reversibile (*Test di broncodilatazione positivo*) trova la sua più tipica espressione nell'asma bronchiale, malattia nella cui gestione la spirometria (soprattutto se abbinata a *Test di broncodilatazione e/o Test di provocazione bronchiale*) si rivela particolarmente

utile. Esistono poi delle disfunzioni miste (restrittive/ostruttive) riscontrabili in situazioni del tutto particolari quali l'asma associata ad obesità, la FC, la DCP e, non di rado, anche l'asma grave. L'ostruzione non reversibile (*Test di broncodilatazione negativo*) è invece evocativa di ostacolo anatomico, o da muco, o da flogosi. In una siffatta situazione è di grande aiuto (oltre ovviamente ai dati clinici) la valutazione di ENO. Infatti, mentre livelli elevati di ENO (oltre 18-20 ppb) riflettono la presenza di flogosi eosinofila e dunque sono evocativi di allergopatia respiratoria, livelli bassi (ovviamente dopo adeguato *wash-out* da farmaci antinfiammatori) nell'esalato bronchiale e soprattutto in quello nasale possono invece essere molto indicativi di altre patologie, quali sinusite infettiva, F.C. e DCP Più precisamente, nella sinusite infettiva e nella F.C. (dove la sinusite trova la sua massima espressione) i livelli sono estremamente bassi in quanto l'NO prodotto nei seni mascellari non circola nelle vie aeree a causa di tappi di muco e/o polipi ed è dunque rilevabile in scarsa quantità. Nella DCP invece non si rilevano che tracce (talora pressoché indosabili) di NO in quanto in questa affezione il difetto congenito strutturale (il più spesso dineinico) sembrerebbe associato alla mancanza congenita dell'enzima Ossido Nitrico-sintetasi, più precisamente della sua frazione costitutiva (cNOS), in condizioni normali presente nel corpuscolo basale dell'assonema. Da diversi anni infatti la valutazione combinata di ENO (nasale e bronchiale) viene proposta quale Test di screening nell'iter diagnostico della DCP utile soprattutto nel selezionare i pazienti da sottoporre a brushing o biopsia della mucosa respiratoria. Una parola a parte merita la misurazione del PEF (Picco Espiratorio di Flusso) che, come è noto, riflette la pervietà della trachea e dei bronchi di grosso calibro. In passato il monitoraggio domiciliare del PEF è stato ampiamente utilizzato anche in età pediatrica, soprattutto quale indice predittivo di scarso controllo della malattia asmatica. La riproducibilità limitata, lo scarso valore predittivo di crisi asmatica incipiente e soprattutto la richiesta non trascurabile di *compliance* hanno portato, in epoca più recente, a circoscrivere il monitoraggio del PEF ad una nicchia particolare di pazienti. Più precisamente il PEF trova ancora una sua collocazione nel paziente con *asma difficile,* soprattutto in età adolescenziale e quando pratica attività sportiva piuttosto spinta.

Bibliografia di riferimento

Afezlius BA. *Immotile cilia Syndrome: past, present and prospect for the future.* Thorax 1998;53:894-7.

American Thoracic Society. *Standardization of spirometry.1994 Update.* Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-36.

Ann Brand PLP, Roorda RJ. *Usefulness of monitoring lung function in asthma.* Arch Dis Child 2003;88:1021-5.

Aurora P, Stocks J, Oliver C, et al. *Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease.* Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1152-9.

Baraldi E, Azzolin N, Biban I, et al. *Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis.* Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1680-3.

Baraldi E, Azzolin N, Carrà S, et al. *Application of exhaled nitric oxide measurement in pediatrics.* Eur Respir Rev 1999;9:234-40.

Baraldi E, Zanconato S. *La spirometria in età Pediatrica.* Pneumologia Pediatrica 2002;5:2-9.

Boccaccino A, Spinosa E. *L'oscillometria forzata.* Pneumologia Pediatrica 2002;5:47-59.

Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher, et al. *Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia.* Chest 2004;126:1054-9.

Drewek R, Garber E, Stanclik S, et al. *The FEF25-75 and its decline as a predictor of methacholine responsiveness in children.* J Asthma 2009;46:375-81.

Galant SP, Nickerson B. *Lung function measurement in the assessment of childhood asthma: recent important developments.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009 Dec 23 [Epub ahead of print].

Leung TF, Ko FW, Wong GW, et al. *Predicting changes in clinical status of young asthmatics: clinical scores or objective parameters?* Pediatr Pulmonol 2009;44:442-9.

Lombardi E, Orlandini D, Novembre E, et al. *La misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione del flusso in età prescolare.* Pneumologia Pediatrica 2002;5:36-46.

Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, et al. *The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children.* J Pediatr 2005;147:797-801.

National Institutes of Health, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Publication n. 95-3659, 1995 Bethesda, Maryland. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. Revised 2008. Available at www.ginasthma.org.

Oggiano N, Bruni S, Gabrielli O, et al. *IRR e patologia ciliare: attualità, controversie e prospettive future.* Pneumologia Pediatrica 2002;6:47-57.

Spahn JD, Cherniack R, Paull K, et al. *Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma?* Am J Respir Crit Care Med 2004;169:784-6.

Vilozni D, Bentur L, Efrati O, et al. *Exercise Challenge Test in 3- to 6-Year-Old Asthmatic Children.* CHEST 2007;132:497-503.

Vilozni D, Livnat G, Dabbah H, et al. *The potential use of spirometry during metacholine challenge test in young children with respiratory symptoms.* Pediatr Pulmonol 2009;44:720-7.

Vilozni D, Szeinberg A, Barak A, et al. T*he relation between age and time to maximal bronchoconstriction following exercise in children.* Respir Med 2009;103:1456-60.

Yoos HL, Kitzman H, Mc Mullen A, et al. *Symptom monitoring in childhood asthma: a randomized clinical trial comparing peak expiratory flow rate with symptom monitoring.* Allergy 2002;88:283-91.

La valutazione del volume residuo

U. Pelosi, C. Mandas, C. Solinas, S. Galassi, C. Clemente

U.O.C di Pediatria P.O. "S. Barbara Iglesias", Servizio di Allergologia

La funzionalità polmonare viene valutata attraverso la misurazione di volumi aerei endopolmonari (volumi statici, espressi in litri) e la capacità dei polmoni di utilizzarli (volumi dinamici, espressi in litri per unità di tempo).

Sebbene nella pratica clinica la funzione polmonare venga studiata attraverso la misurazione di volumi dinamici, quali la capacità vitale forzata, il tempo di espirazione forzata, i flussi espiratori, inclusi il picco di flusso espiratorio e il flusso a 25, 50, 75% della capacità vitale, la misurazione dei volumi statici fornisce ulteriori informazioni utili per la diagnosi, il trattamento e la prognosi di numerose patologie dell'apparato respiratorio.

I volumi polmonari vengono misurati con apparecchiature meccaniche, come lo spirometro, o elettroniche, come lo pneumotacografo. I volumi si ottengono dalla misura del flusso e dall'integrazione del flusso nel tempo.

I volumi statici includono il volume corrente (VC), che è il volume di gas inspirato o espirato durante ciascun atto respiratorio; il volume di riserva inspiratoria (VRI), che indica la massima quantità d'aria inspirata al termine di una inspirazione normale; il volume di riserva espiratoria (VRE), che indica la massima quantità di gas che può essere espirata al termine di una espirazione normale, e il volume residuo (VR) che è la quantità di gas che rimane nei polmoni al termine di un'espirazione forzata.

Tra gli indici di capacità polmonare statici si ricordano la capacità vitale forzata (FVC), che indica il volume d'aria espirato con la massima forza possibile; la capacità polmonare totale (TLC), che è il volume totale di aria contenuta nel polmone dopo una massima inspirazione; la capacità funzionale residua (FRC), che indica il volume di aria contenuta nei polmoni alla fine di una normale espirazione quando tutti i muscoli respiratori sono rilasciati. Fisiologicamente la FRC rappresenta il più importante volume polmonare, perché si approssima al livello della normale respirazione a volume corrente. Le forze del ritorno elastico della parete toracica, dirette verso l'esterno, tendono a incrementare il volume polmonare, ma sono bilanciate dalle forze del ritorno elastico dei polmoni, dirette verso l'interno, che tendono a ridurlo. Tali forze sono normalmente uguali e contrarie a un volume polmonare pari a circa il 40% della TLC. La capacità inspiratoria è la differenza tra la TLC e la FRC.

La FRC ha due componenti: il volume residuo e il volume di riserva espiratoria RVE = FRC - VR. Il volume residuo (valori normali: 0,8-2

Litri) ha funzione di "ammortizzatore", impedisce infatti eccessive variazioni, sincrone con gli atti respiratori, della pressione alveolare e arteriosa di ossigeno e anidride carbonica, garantendo così scambi relativamente costanti. Normalmente è uguale a circa il 25% della TLC e si modifica parallelamente alla FRC, con due eccezioni: nelle patologie polmonari restrittive e in quelle delle gabbia toracica, il VR si riduce meno della FRC e della TLC e nelle patologie delle piccole vie aeree, la chiusura precoce durante l'espirazione porta a intrappolamento di aria, cosicché il VR è aumentato mentre la FRC e il FEV1 rimangono quasi normali. Nell'asma, il RV aumenta più di quanto non faccia la TLC, producendo una certa diminuzione della CV.

Un aumento di VR indica un aumento dello spazio morto funzionale, con riduzione dell'efficacia degli scambi alveolari. Nelle sindromi restrittive il VR è generalmente ridotto, mentre nelle sindromi ostruttive è costantemente aumentato, ed il suo aumento persiste anche durante la remissione della sintomatologia broncoostruttiva.

Tra i difetti ventilatori restrittivi più comuni citiamo le pneumopatie interstiziali (polmoniti, fibrosi), malattie della pleura (pneumotorace, versamento pleurico), malattie della parete toracica (cifoscoliosi, malattie neuromuscolari, traumi), lesioni occupanti spazio (cisti, tumori) e altre patologie quali collagenopatie e obesità.

I difetti ventilatori ostruttivi più comuni riguardano le vie aeree superiori (laringiti, laringotracheomalacia, stenosi tracheale o laringea, tumori del faringe o del laringe, corpi estranei, paralisi delle corde vocali), le vie aeree inferiori (asma, bronchite asmatica, bronchite cronica, bronchiectasie, fibrosi cistica), il parenchima polmonare (enfisema, atelettasia) e possono essere secondarie a patologie extratoraciche, come in corso di ipotiroidismo grave e in caso di anelli vascolari.

Il valore di VR viene generalmente valutato in rapporto alla capacità polmonare totale (CPT) (Indice di Motley): tale rapporto, nel soggetto normale, varia con l'età, cosicché a 20 anni è pari a circa il 20%, verso i 65 anni aumenta fino al 35%.

Il volume residuo, in quanto non mobilizzabile, non può essere misurato in maniera diretta, ma ricavato indirettamente. La determinazione di questo volume nascosto può essere eseguito con la tecnica del lavaggio dell'azoto (washout N), con la tecnica della diluizione dell'elio o tramite pletismografia, che prevede la misurazione del gas intratoracico attraverso le variazioni di volume della gabbia toracica del paziente collocato in una cabina tramite spirometria o pneumotacografia.

In condizioni normali nel polmone è contenuta una miscela di gas uguale a quella dell'aria ambiente salvo che i singoli gas sono proporzionalmente ridotti dalla presenza di un maggior quantità di vapor acqueo. Nel washout dell'azoto, la respirazione di ossigeno puro determina la diminuzione progressiva dell'azoto atmosferico nell'espirato: la sua concentrazione viene rilevata da un sensore rapido nell'aria espirata. Lo spirometro rileva la quantità di gas espirato e la relativa concentrazione di N2: la prova si interrompe quando nell'espirato si raggiungono concentrazioni stabili di N2. Dal calcolo dei volumi espirati per lavare dall'azoto il polmone si estrapola la capacità funzionale residua e per sottrazione del volume di riserva espiratoria il volume residuo.

La tecnica di diluizione dell'elio è basata sulla respirazione in circuito chiuso di una miscela a concentrazione nota di un gas che normalmente non è presente nei polmoni (per esempio l'elio) (C1) posta in un'apparecchiatura di volume noto (lo spirometro) (V1). La quantità di elio sarà pertanto pari a C1xV1. Quando il soggetto si raccorda allo strumento, il volume complessivo del sistema spirometro-paziente (V2) risulterà pari alla somma di V1 più il volume polmonare del paziente, corrispondente alla CFR; man mano che il paziente respira la miscela contenente elio, il gas si diluisce nel polmone e la concentrazione scende, sino a che si giunge ad una nuova concentrazione stabile (C2), a sua volta corrispondente alla distribuzione del gas nell'intero sistema macchina-polmone. Poiché tale sistema è chiuso, $C1 \times V1 = C2 \times V2$, da cui $V2 = C1 \times V1/C2$, dove C1 e V1 sono noti, e C2 può essere misurata tramite un analizzatore di elio. V2 rappresenta il volume finale del sistema spirometro-polmone; da questo, per sottrazione di V1 si ottiene il valore di CFR e da quest'ultima, infine, può essere ottenuto il valore di VR, sottraendo il valore di VRE. I metodi di diluizione risentono della presenza di "spazi aerei sequestrati" o a lento equilibrio in senso opposto rispetto alla pletismografia e tendono a fornire risultati inferiori di TLC.

La tecnica pletismografica consiste nel posizionare il paziente in una cabina ermetica e connesso all'esterno con un boccaglio; il sistema percepisce le variazioni di volume del soggetto all'interno della cabina che sono determinate da variazioni del grado di compressione dei gas presenti nel suo torace: viene misurato il volume di gas intratoracico. Il volume di gas intratoracico differisce sostanzialmente dal volume residuo in quanto misura sia i gas in collegamento con l'esterno che quelli non in collegamento (cisti aeree ad esempio; il gas comunque presente nell'addome può comportare un'ulteriore approssimazione, soprattutto nei pazienti con aerofagia e/o meteorismo) mentre il VR misura i soli gas che sono contenuti nelle vie aeree o in cavità a esse collegate.

Bibliografia di riferimento

American Thoracic Society. *Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies.* Am Rev Respir Dis 1991;144:1202-8.

Brown R, Hoppin F, Ingram R, et al. *Influence of abdominal gas on the Boyle's law determination of thoracic gas volume.* J Appl Physiol: Respirat Enrivon Exercise Physiol 1978;44:469-73.

Brusasco V, Fitting JW. *Lung hyperinflation in airway obstruction.* Eur Respir J 1996;9:2440.

Chapman B, O'Callaghan C, Coxon R, et al. *Estimation of lung volume in infants by echo planar imaging and total body plethysmography.* Arch Dis Child 1990;65:168-70.

Demedts M. *Mechanisms and consequences of hyperinflation.* Eur Respir J 1990;3:617-8.

E. Bancalari, Clausen J. *Pathophysiology of changes in absolute lung volumes.* Eur Respir J 1998;12:248-58.

Goldman MD, Smith HJ, Ulmer WT, *Whole-body plethysmography.* Research in Respiratory. Diagnostics, Berlin, Germany. Research in Lung Function, Bochum, Germany.

Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. *Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis.* Eur Respir J 2003;22:972-9.

Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, et al. *Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis.* Thorax 2008;63:129-34.

Klug B, Bisgaard H. *Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult.* Eur Respir J 1997;10:1599-605.

Milner AD. *Lung volume measurements in childhood.* Paediatric Respiratory Reviews 2000;1:135-40.

O'Donnell D, Bertley J, Chau L, et al. *Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms.* Am J Respir Crit Care Med 1997;155:109-15.

O'Donnell D, Revill SM, Webb KA. *Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:770-7.

Shepherd RJ, Seliger V. *On the estimation of total lung capacity from chest X-rays. Radiographic and helium dilution estimates on children aged 10-12 years.* Respiration 1969;26:327-36.

Van der Velden K, Nietzman-Lammering K, Hoek R, et al. C*omparison of airway resistance measured with three different techniques.* Eur Respir J 2003;22:(Suppl 45):576.

Wall MA. *Moment analysis of multibreath nitrogen washout in young children.* J Appl Physiol 1985;59:274-9. One of the earliest studies assessing VI in paediatric lung disease.

Yiallouros PK, Milner AD. *Effective argon-FRC with a rebreathing technique in children with acute asthma.* Pediatr Pulmonol 1995;19:46-51.

Misurazione delle resistenze respiratorie in età prescolare

E. Lombardi, C. Calogero
Sezione di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Clinica Pediatrica 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Firenze

Introduzione

L'impossibilità di sedare bambini di età superiore ai 2-3 anni e la difficoltà di ottenere manovre spirometriche attendibili al di sotto dei 6 anni hanno fatto sì che la valutazione della funzionalità polmonare nella fascia di età fra i 3 ed i 5 anni (età prescolare) fosse per molti anni trascurata. Di recente, alcune metodiche, che richiedono solo collaborazione passiva in assenza di sedazione, si sono rese disponibili per lo studio della funzionalità respiratoria in questa fascia d'età. Queste metodiche comprendono la diluizione di gas inerti (multiple gas washout) e la misurazione delle resistenze respiratorie (tecnica dell'interruzione, tecnica delle oscillazioni forzate e pletismografia corporea). Anche la spirometria con criteri di accettabilità modificati si è dimostrata fattibile in età prescolare. L'American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ERS) Working Group for Pulmonary Function Testing in Infants and Young Children ha prodotto raccomandazioni internazionali per molte delle tecniche applicabili in età prescolare [1]. In questa relazione saranno approfondite le due tecniche più utilizzate per la misurazione della funzionalità respiratoria in età prescolare: la tecnica dell'interruzione e la tecnica delle oscillazioni forzate.

Condizioni di misurazione

Le specifiche per l'apparecchiatura da utilizzare in un laboratorio per la funzionalità respiratoria nei lattanti e in età prescolare sono state riportate [2]. È importante sottolineare che lo spazio morto totale dell'apparecchiatura deve essere mantenuto il più possibile basso (anche se questa regola non deve impedire l'uso di filtri antibatterici) e deve essere in generale inferiore a 1,5-2 ml/kg di peso corporeo [2].

È estremamente importante che il laboratorio di funzionalità respiratoria sia "a misura di bambino" [3]. Gli strumenti utilizzati (es. boccagli) devono essere disponibili per diverse taglie corporee e la sedia deve essere adeguabile all'altezza del bambino. Il bambino deve sentirsi a suo agio e deve superare l'iniziale fase di timore prima di cominciare il test, se vogliamo che le misurazioni siano eseguite con accuratezza. L'approccio iniziale deve essere effettuato in modo delicato e la riuscita del test dipende molto dall'esperienza dell'operatore e dalla sua capacità di instaurare un buon rapporto con il bambino. È essenziale eseguire misurazioni accurate dell'altezza e del peso usando strumenti calibrati. Non è difficile immaginare quanto questo possa essere complicato in un bambino in età prescolare in fase di attività.

I bambini in età prescolare si lasciano facilmente distrarre da tutto quello che li circonda. Per i test che devono essere eseguiti a respiro corrente (come tecnica dell'interruzione e oscillazioni forzate) è necessario che durante l'esecuzione del test l'attenzione del bambino venga attirata quanto basta per distoglierlo dall'atto della respirazione, ma non tanto da indurlo a partecipare al discorso o a fare qualcos'altro. Questo sottile equilibrio varia da bambino a bambino. Mostrare un breve cartone animato può servire allo scopo. Ancora una volta, il ruolo dell'operatore è di fondamentale importanza per la riuscita del test in questa fascia di età.

Tecnica dell'interruzione

La tecnica dell'interruzione è un metodo non invasivo per misurare la resistenza del sistema respiratorio. La misurazione della resistenza con la tecnica dell'interruzione (Rint) viene effettuata durante il respiro tranquillo a volume corrente usando un sistema di interruzione (valvola) e misurando flusso e pressione alla bocca. Il presupposto principale è che durante l'interruzione improvvisa e transitoria del flusso a volume corrente, la pressione alveolare e la pressione alla bocca (Pmo) si equilibrino in pochi millisecondi (ms) [1 3]. Basandosi su questo assunto, la pressione alveolare può essere calcolata misurando Pmo durante l'interruzione. Se il flusso è misurato immediatamente prima dell'interruzione, il rapporto tra la variazione della pressione e il flusso dà la resistenza (Rint). È stato proposto anche un metodo alternativo (la tecnica "opening") nel quale Pmo è misurata alla fine dell'interruzione e il flusso è misurato subito dopo la riapertura della valvola [4]; questa variante non è stata contemplata dalle raccomandazioni. Nei bambini in età prescolare viene solitamente utilizzata un'interruzione non superiore ai 100 ms, per impedire che i bambini respirino attivamente contro la valvola chiusa. Un'interruzione tecnicamente accettabile è un'interruzione in cui il tracciato di Pmo contro il tempo presenta un aumento lento dopo il picco e la fase delle oscillazioni rapide. Tracciati in cui Pmo decresce o rimane piatta dopo le oscillazioni rapide dovrebbero essere scartati, essendo probabile una perdita d'aria [1]. Dovrebbero essere scartati anche i tracciati che suggeriscono una respirazione irregolare, oppure sono ottenuti con il collo iperesteso o flesso, o durante vocalizzazione, o con movimenti della lingua [1].

Allo stato attuale delle conoscenze, sono state formulate le seguenti raccomandazioni nel tentativo di uniformare la tecnica e di facilitare il confronto dei dati fra i vari centri [1]:

1. eseguire le misurazioni con il bambino seduto, utilizzando un tappanaso ed un boccaglio con filtro antibatterico e sostenendo le guance del bambino;
2. eseguire le interruzioni con una valvola che si chiuda in meno di 10 ms con una durata di 100 ms;
3. fare innescare le interruzioni dal picco di flusso in fase espiratoria;
4. registrare 10 interruzioni con l'obiettivo di conservare un minimo di 5 manovre accettabili;
5. riportare la mediana di tutte le interruzioni tecnicamente accettabili;
6. riportare tutti i dettagli tecnici, come il segnale utilizzato per innescare l'interruzione, il metodo usato per calcolare la pressione alla bocca, la fase della respirazione durante la quale l'interruzione è stata eseguite ed i criteri per determinare l'accettabilità delle singole interruzioni.

La buona ripetibilità e fattibilità di Rint [1], così come il suo sostanziale accordo con altri test di funzionalità polmonare [5] e la disponibilità di valori di riferimento internazionali [6], fanno della tecnica dell'interruzione un utile mezzo per valutare la funzione polmonare in età prescolare sia nella ricerca che nella pratica clinica.

Tecnica delle oscillazioni forzate

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è un altro metodo per valutare la meccanica respiratoria [1 3 7]. Come la tecnica dell'interruzione, la FOT è valutata durante la respirazione a volume corrente, con una durata di misurazione di circa 15-20 secondi. Il principio della FOT è che una pressione esterna (la cosiddetta "forcing function", un'onda sonora con uno spettro di frequenze predeterminato) applicata alle vie aeree superiori, durante il respiro a volume corrente, causa una risposta meccanica del sistema respiratorio con variazioni di flusso (V') e pressione (P). Il rapporto tra P e V' permette di calcolare l'impedenza del sistema respiratorio (Zrs). La Zrs verrà inoltre scissa, attraverso un complesso calcolo matematico effettuato dal computer, nelle sue due componenti: resistenza (Rrs) e reattanza (Xrs). In un sistema elastico come il polmone, la Rrs rappresenta la capacità di consumare energia e la Xrs la capacità di accumulare energia. Le misurazioni del flusso e della pressione alla bocca, fatte contemporaneamente alla sovrapposizione del segnale sonoro, consentono, con l'ausilio di una formula definita "trasformata di Fourier", di mettere in relazione i singoli valori delle Rrs e della Xrs con lo spettro di frequenze dell'onda sonora, ottenendo due curve distinte. Le variazioni di comportamento, rispetto alla norma, consentono di individuare se un aumento delle Rrs è determinato dalle vie aeree centrali o da quelle periferiche e se

vi è un'anomalia della compliance polmonare (alterazione della Xrs). Studi clinici dimostrano che la valutazione della Rrs a frequenze basse permette di distinguere meglio tra soggetti sani e varie condizioni ostruttive [8].

Le seguenti raccomandazioni rappresentano un aggiornamento di documenti precedenti [7] con riferimento specifico all'età prescolare [1]:

1. utilizzare apparecchiature che siano in grado di misurare una impedenza di riferimento di almeno 1,5 kPa.l^{-1}.s con uno scarto ≤ 10% o ≤ 0,1 kPa.l^{-1}.s (il più grande dei due);
2. includere il range di 4-8 Hz fra le frequenze di eccitazione;
3. eseguire la misurazione con il bambino seduto, utilizzando boccaglio e tappanaso e sostendendo le guance e il pavimento della bocca del bambino;
4. utilizzare un periodo di acquisizione che comprenda diversi cicli respiratori, solitamente 8-16 secondi;
5. eseguire da 3 a 5 misurazioni;
6. riportare i risultati come media di 3-5 misurazioni e calcolarne il coefficiente di variabilità (deviazione standard/media).

In conclusione, nonostante molti punti abbiano ancora bisogno di essere chiariti, soprattutto quelli che riguardano l'identificazione della broncodilatazione, la FOT risulta una tecnica promettente per il miglioramento della diagnosi di ostruzione delle vie aeree, per la quantificazione della reversibilità e iperreattività bronchiale, per l'aggiustamento della terapia e per il monitoraggio della progressione della malattia.

Conclusioni

La valutazione della funzionalità respiratoria in età prescolare è attualmente possibile. Tuttavia, rimane molto lavoro da fare per la completa standardizzazione dei test e la comprensione del ruolo più appropriato per ogni singolo test nella valutazione della crescita del sistema respiratorio e nella gestione clinica dei bambini in questa fascia di età. Un altro punto che deve essere risolto riguarda il ruolo clinico e di ricerca della misurazione della risposta ai broncodilatatori e dei test di provocazione bronchiale.

Bibliografia

1. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al., on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. *An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children.* Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304-45.
2. Frey U, Stocks J, Coates A, et al., on behalf of the ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing.* Eur Respir J 2000;16:731-40.
3. Lombardi E, Boccaccino A, Peroni D, et al.. *Lo studio della funzionalità respiratoria in età prescolare.* Pneumol Pediatr 2006;22:16-32.
4. Van der Plas K, Vooren P. *The "opening" interruptor: a new variant of a technique for measuring respiratory resistance.* Eur J Respir Dis 1982;63:449-58.
5. Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, et al. *Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique and tidal flow by inductance plethysmography.* Pediatr Pulmonol 2004;37:548-53.
6. Merkus PJFM, Stocks J, Beydon N, et al. *Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative.* Eur Respir J 2009 Dec 23 [Epub ahead of print].
7. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al., on behalf of the ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. *The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments.* Eur Respir J 2003;22:1026-41.
8. Duiverman EJ, Neijens HJ, van der Snee V, et al. *Comparison of different indices from dose-response curves to inhaled methacholine determined by multiple frequency oscillometry and forced expiratory flow-volume curves.* Bull Eur Physiopathol Respir 1986;22:433-6.

L'ossido nitrico esalato (FeNO)

M.S. Loffredo, P. Piccarreta, F. Cardinale, S. Muro, I. Chinellato, M. Berardi, F. Cristofori, D. Posa, F. Carella, L. Armenio

Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Centro di Immunoallergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Università di Bari

Nell'ultimo ventennio l'interesse del mondo scientifico per il monossido d'azoto (NO), nella letteratura anglosassone correntemente denominato "nitric oxide", ha prodotto un'esplosione di ricerche indirizzate a chiarire il ruolo di questa piccola molecola nei processi fisiologici e patologici dell'organismo umano.

L'ossido nitrico (NO) viene prodotto attraverso l'azione di sistemi enzimatici chiamati ossido nitrico sintetasi (NOS) e regola diverse funzioni biologiche dell'organismo: pressione arteriosa, respirazione, coagulazione sanguigna, killing batterico, prevenzione del cancro e funzioni sessuale e cerebrale. La sua sintesi è mediata, a partire dalla L-arginina convertita in L-citrullina, dall'ossido nitrico sintasi, presente in cinque forme, di cui tre costitutive (eNOS endoteliale codificata da un gene localizzato sul cromosoma 7; nNOS neuronale codificata da un gene localizzato sul cromosoma 12 ed mtNOS mitocondriale) e due inducibili (mNOS macrofagica codificata da un gene presente sul cromosoma 17 e OA-NOS osteo-cartilaginea). Questo processo avviene in diverse cellule e tessuti: in particolare a livello polmonare la NOS è presente in diverse cellule, tra cui le cellule nervose, le cellule epiteliali, i macrofagi alveolari ed altre cellule infiammatorie. L'ossido nitrico è un regolatore endogeno prodotto dai nervi, dalle cellule endoteliali, epiteliali e da alcune cellule infiammatorie; agisce come mediatore transcellulare in molti e differenti processi biologici.

La rilevazione dell'NO nell'aria esalata (*Fractional Nitric Oxide concentration in exhaled air:* FeNO) viene più comunemente eseguita mediante analizzatori a chemiluminescenza che sfruttano una reazione fotochimica tra NO e ozono generato dall'analizzatore, producendo una quantità di NO_2 energizzato che ritorna ad un livello di energia basale emessa da un fotone: la quantità di luce emessa è proporzionale alla concentrazione di NO misurato. L'analisi del segnale viene espressa in concentrazione di NO per valori di picco e plateau; l'unità di misura con cui si esprime attualmente la concentrazione di eNO è *ppb* (parti per bilione). Dati ottenuti da diversi studi dimostrerebbero che nei soggetti normali i valori di concentrazione di FeNO risulterebbero essere inferiori a 20 ppb.

L'NO rappresenta essenzialmente un marcatore di flogosi eosinofila delle vie aeree e, pertanto, il FeNO risulta estremamente utile nel monitoraggio delle malattie allergiche respiratorie, tra cui l'asma. Tuttavia numerosi studi dimostrano una elevazione del FeNO anche in altre patologie respiratorie su base infiammatoria, quali infezioni virali, interstiziopatie, bronchite eosinofila e bronchiectasie. È noto d'altra parte che i pazienti con asma non atopico presentano livelli di FeNO significativamente inferiori rispetto ad asmatici allergici e sostanzialmente sovrapponibili a quelli di soggetti sani. La stretta correlazione tra elevazione del FeNO e flogosi eosinofila è fortemente avvalorata dal riscontro di valori di FeNO uguali o superiori a quelli riscontrabili nell'asma nei pazienti con patologie non asmatiche a eosinofili e dalla diminuzione dei livelli del FeNO dopo terapia con anti-IgE nell'asma. Numerosi studi hanno dimostrato che i livelli di FeNO correlano con gli eosinofili presenti in prelievi bioptici di mucosa bronchiale, nel BAL, nell'espettorato indotto (EI) e nel sangue. La relazione tra FeNO ed eosinofili ematici sembra comunque essere presente solo nell'asma allergico. Una significativa correlazione è stata riscontrata tra variazioni del FeNO e diminuzione degli eosinofili nell'EI dopo un periodo di trattamento con corticosteroidi inalatori a diverso dosaggio. Va detto, comunque, che gli studi di correlazione tra FeNO ed eosinofili nell'EI hanno prodotto risultati contrastanti e che tale correlazione comunque non è stata generalmente dimostrata in seguito ad un ciclo di trattamento con steroidi. Lavori pubblicati successivamente hanno dimostrato un'analoga accuratezza diagnostica del FeNO e

dell'eosinofilia nell'EI nella diagnosi di asma in età adulta oltre ad una sostanziale equivalenza tra FeNO ed eosinofilia nell'EI nel predire una *loss of control* dell'asma in età adulta, con l'indubbio vantaggio per il FeNO della facilità e velocità di esecuzione. Secondo alcuni autori comunque l'elevazione del FeNO nell'asma sarebbe espressione di meccanismi steroido-sensibili dell'infiammazione, piuttosto che di eosinofilia delle vie aeree in sé. A conferma di ciò è stato osservato in adulti asmatici che la elevazione del FeNO presenta una maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'aumento degli eosinofili nell'EI nel predire una risposta ad un trattamento con steroidi per via generale.

Com'è noto, pur in presenza di normali valori di FEV1 ed un buon controllo della sintomatologia clinica, infatti, molti bambini asmatici presentano una infiammazione persistente delle vie aeree. Nessuna correlazione è stata riscontrata tra i valori di FeNO e la funzionalità polmonare. I valori di FeNO non sono generalmente correlati con il grado di ostruzione bronchiale, bensì con la reattività bronchiale ed lo stato atopico. È stato suggerito di utilizzare i valori di FeNO in associazione con i sintomi per il monitoraggio a breve termine quando non sono evidenti cambiamenti nella funzionalità polmonare, mentre la spirometria può fornire informazioni sulle variazioni dell'ostruzione e l'iperreattività bronchiale e può essere più utile nel valutare il danno strutturale ed i cambiamenti nella muscolatura liscia a lungo termine.

La terapia con farmaci antinfiammatori come gli steroidi, sia per via inalatoria che per via orale, determina una rapida riduzione dei livelli di FeNO nei soggetti asmatici. Tale riduzione si osserva dopo pochi giorni di terapia e risulta essere dose-dipendente. L'elevata sensibilità del FeNO agli steroidi fa sì che esso possa essere utilizzato come fattore predittivo della risposta alla terapia antinfiammatoria e che possa essere un utile indicatore nell'individuare i pazienti che non hanno una buona compliance terapeutica. Inoltre la determinazione del FeNO nel monitoraggio dell'asma cronico in pazienti in età adulta (range età 12-75 anni) sembrerebbe contribuire significativamente a ridurre la dose di mantenimento dei CSI con un buon controllo della malattia. Tuttavia, in pazienti di età compresa tra 12 e 20 anni il monitoraggio della malattia asmatica, eseguito attraverso la determinazione del FeNO, risulterebbe nella somministrazione di dosi maggiori di CSI senza un miglioramento clinicamente significativo della malattia. Gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni, inoltre, comportano una riduzione del FeNO; al contrario, farmaci beta2-agonisti non riducono i livelli di NO nell'aria espirata.

In conclusione, dunque, la misurazione del FeNO rappresenta uno strumento importante nel monitoraggio della patologia asmatica, nel predire la *loss of control* della malattia e nella valutazione della compliance terapeutica del paziente in età pediatrica.

Inoltre i valori del FeNO risulterebbero ridotti in alcune patologia come la Discinesia Ciliare Primitiva e la Fibrosi cistica.

Bibliografia di riferimento

Baraldi E, Pasquale F, Sonetto G, et al. *Exhaled gas analysis and airway inflammation.* Ped Pulmonol 2004;26:16-9.

Barnes PJ, Belvisi MG. *Nitric oxide and lung disease.* Thorax 1993;48:1034-43.

Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, et al. *A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation.* J Allergy Clin Immunol 2000;106:638-44.

Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. *Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma.* Thorax 2003;58:528-32.

Cardinale F, de Benedictis FM, Muggeo V, et al. *Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis.* Pediatr Allergy Immunol. 2005;16:236-42.

Cardinale F, Tesse R, Fucilli C, et al. *Correlation between exhaled nitric oxide and dietary consumption of fats and antioxidants in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:1268-70.

Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol 2004*;114:575-82.

ERS-ATS Statement. Baraldi E, de Jongste JC. European Respiratory Society; American Thoracic Society. *Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001*. Eur Resp J 2002;20:223-37.

Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, et al. *The biology of nitrogen oxides in the airways.* Am J Respir Crit Care Med 1994;149:538-51.

Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al. *The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control.* Am J Resp Crit Care Med 2001;164:738-43.

Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, et al. *Changes in the dose of inhaled steroids affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients.* Eur Resp J 1996;9:196-201.

Langley SJ, Goldthorpe S, Custovic A, et al. *Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:398-404.

Mappa L, Cardinale F, Camodeca R, et al. *Exaled nitric oxide and air trapping correlation in asthmatic children.* Allergy. 2005;60:1436-9.

Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, et al. *Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission.* Thorax 2005;60:215-8.

Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, et al. *Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests.* Pediatr Pulmonol 2004;38:107-14.

Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D, et al. *Exhaled nitric oxide levels in nonallergic and allergic monoor polysensitised children with asthma.* Thorax 2001;56:857-62.

Smith AD, Cowan JO, Brasset KP, et al. *Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma.* N Engl J Med 2005;352:2163-73.

Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma. *Comparison between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests.* Am J Resp Crit Care Med 2004;169:473-8.

Szefler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. *Adding exhaled nitric oxide to guideline-based asthma treatment in inner-city adolescents and young adults: a randomized controlled trial.* Lancet 2008,372:1065-72.

Verini M, Di Michele S, Consilvio N, Di Pillo S, Cingolani A, Chiarelli F. *A che serve la valutazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) nella gestione dell'asma?* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2008;22:38-44.

Esalato condensato

M.P. Foschino Barbaro, L. Forte, G. Rago, M.A. Grimaldi, D. Lacedonia
Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Scienze Mediche e del lavoro, Università di Foggia

La prima segnalazione in letteratura sulla possibilità di studiare l'esalato condensato risale al 1980 ad opera di ricercatori sovietici [1]. Da allora l'entusiasmo per questa metodica ha conquistato l'attenzione scientifica arricchendo la letteratura internazionale con più di 400 articoli originali sull'esalato condensato e sul suo possibile utilizzo nello studio delle malattie polmonari e occupazionali [2]. Si tratta di un fluido generato dalla condensazione del vapor acqueo di cui è satura l'aria esalata, nel quale si mescolano l'"epithelial lining fluid", aerosolizzato dal flusso turbolento che si crea nelle vie aeree e le sostanze volatili presenti nel vapor d'acqua [3]. Il passaggio dell'aria esalata attraverso un sistema di condensazione determina un cambio del suo stato fisico da gas (aria) a liquido (condensa dell'aria).

L'esalato condensato ha disciolti in se composti non volatili (citochine, lipidi, alcuni ioni e prodotti di ossidazione ecc.) e composti volatili, solubili in acqua (ammoniaca, perossido di idrogeno ed etanolo ecc.) che hanno in media una lunghezza di circa 0,1-4 cm^{-3} e un diametro di 0,3 mm [4]. Più del 99% dell'esalato condensato è costituito da vapore acqueo [5].

Studi su campioni di esalato condensato ottenuti direttamente dalle basse vie aeree attraverso un tubo tracheostomico e dall'intero albero bronchiale con la classica metodica di raccolta attraverso un boccaglio orale sono stati in questi ultimi anni eseguiti al fine di conoscere l'esatta sede anatomica di provenienza di queste molecole [5 6]. Sebbene una provenienza dalle basse vie aeree sia stata riconosciuta per il perossido di idrogeno e dalle alte vie aeree per l'8-isoprostano, la sede di origine della maggior parte delle sostanze presenti nell'esalato condensato rimane tutt'oggi sconosciuta [6 7]. Lo studio dell'esalato condensato presenta numerosi vantaggi: è una metodica semplice, sicura, consente una raccolta ripetibile frequentemente anche a domicilio [2], è ben accettata dai pazienti [8], permette

di effettuare studi ragionevolmente poco costosi e accettate dai comitati etici, ed è adatta a studi di screening. La raccolta dell'esalato condensato si effettua facendo respirare il soggetto che si sottopone all'esame per circa 10-15 minuti a volume corrente in un boccaglio collegato ad un condensatore. Uno stringinaso consente di escludere dal campionamento il tratto naso faringeo. Le più recenti linee guida raccomandate dalla ATS/ERS task force sull'esalato condensato forniscono dettagli sulle caratteristiche del condensatore che riguardano filtri salivari, il materiale con cui deve essere ricoperta la superficie del condensatore, la sua temperatura ecc. [8]. Una volta raccolto, l'esalato condensato va congelato nel più breve tempo possibile a -70°C, temperatura a cui la maggior parte delle molecole in esso contenute risultano stabili [8]. A temperatura ambiente, infatti, l'esalato condensato facilmente si degrada o si trasforma [8]. È opportuno inoltre aliquotare il campione in più provette, ciascuna da scongelare solo al momento dell'esecuzione della ricerca programmata. Per evitare la contaminazione salivare., è possibile ricorrere a vari artifizi, fra i quali quello di far deglutire spesso il paziente o impiegare filtri salivari posizionati a livello del boccaglio. La possibilità che la diluizione determinata dal vapore acqueo nell'esalato condensato possa mascherare la reale concentrazione dei soluti studiati rappresenta uno dei principali problemi dello studio di questo campione. Ancora oggi non esistono metodi validati per calcolare il fattore di diluizione di questo campione. Nonostante la diluizione possa influenzare la composizione dell'esalato condensato, è improbabile che questa possa giustificare le modifiche nelle concentrazioni dei mediatori osservate nelle diverse patologie. Durante la raccolta è possibile che si ottenga una contaminazione con sostanze che non derivano dalle vie aeree. Questo è particolarmente rilevante, quando si misurano sostanze inorganiche a basse concentrazioni come i nitrite e nitrati, abbondanti nell'inquinamento da laboratorio, nell'acqua, e sulle dita [8]. Molta cura va dunque impiegata qualora si decida di usarli come markers di patologie polmonari per non avere falsi positivi. Il sesso, l'età e la razza possono influenzare la composizione dell'esalato condensato e pertanto queste condizioni vanno sempre tenute presenti in corso di raccolta [9]. Il cibo e le bevande non sembrano influenzare i mediatori non volatili [8]. È tuttavia consigliata l'astensione da cibo e bevande per almeno 2-3 ore prima della raccolta. Per quanto riguarda i farmaci, è opportuno segnalarne l'eventuale assunzione dal momento che ancora non se ne conosce l'interazione con i mediatori esalati [8].

Molti lavori in letteratura dimostrano che i dosaggi delle sostanze presenti nell'esalato condensato hanno una bassa variabilità intraindividuale. La variabilità interindividuale di alcuni markers talora osservata nel condensato esalato, ha fatto tuttavia porre con insistenza la necessità di giungere ad una migliore standardizzazione della modalità di raccolta del campione e dei sistemi di misura usati per validare i risultati ottenuti. La variabilità delle concentrazioni di una sostanza nell'esalato condensato può dipendere anche dalla sensibilità dei test di misura utilizzati. Di qui la necessità di potersi avvalere di test con una sempre più elevata sensibilità [10].

Markers nell'esalato condensato

Sono numerosissimi i markers studiati fino ad ora nell'esalato condensato: citochine, peptidi, ossido nitrico, leucotrieni, isoprostani, perossido di idrogeno, ammonio, adenosina e molti altri (Fig. 1). Le concentrazioni di questi mediatori si modificano in condizioni di malattia e sono modulate dagli interventi terapeutici. Anche il pH dell'ebc subisce cambiamenti nel corso di malattie respiratorie.

Per lo più gli studi sull'esalato riguardano il dosaggio di mediatori infiammatori; è infatti di gran moda parlare oggi di "inflammometro" delle vie aeree facendo proprio riferimento al dosaggio di markers inflammatori in campioni non invasivi come l'ebc.

Molto studiati sono nell'esalato condensato anche i markers di stress ossidativo, i metalli e di recente anche alcune tra le principali alterazioni genetiche. Per quanto riguarda l'RNA è opinione comune che almeno per i momento bisognerebbe abbandonare ogni speranza di riuscire ad estrarlo dall'ebc.

Il dosaggio di citochine infiammatorie nell'ebc è stato recentemente proposto per il controllo dell'asma e nella risposta terapeutica agli steroidi. Di questo si è occupato anche il nostro gruppo di ricerca in uno studio pubblicato nel 2005 [11] il cui scopo è stato quello di studiare la possibilità di dosare IL-6, IL-4 e il pH nell'ebc di pazienti con asma lieve persistente, nonché gli effetti su questi markers degli steroidi inalatori; lo studio, confermando la presenza nei pazienti asmatici di un pH esalato più basso rispetto ai controlli (ma comparabile a quello riscontrato nei controlli *dopo* terapia inalatoria), e concentrazioni significativamente più alte di IL-6 e IL-4 nell'ebc dei pazienti asmatici rispetto ai controlli (e la riduzione delle concentrazioni di IL-4 dopo trattamento con steroidi inalatori), ha supportato ulteriormente l'ipotesi circa l'utilità di questa metodica nel monitoraggio della flogosi nei soggetti asmatici e della sua risposta alla terapia.

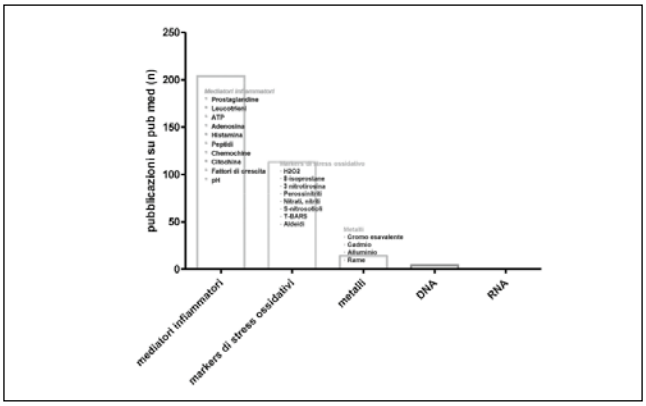


Fig. 1.
Principali markers studiati nell'esalato condensato.

Per quanto riguarda le malattie ostruttive polmonari croniche, come la BPCO, com'è noto anch'esse si caratterizzano per la presenza di una flogosi delle vie aeree associata ad un incrementata produzione di specie reattive dell'ossigeno. Anche in quest'ambito la nostra ricerca si è avvalsa dell'utilizzo di una metodica non invasiva quale lo studio dell'ebc, grazie alla quale abbiamo potuto studiare l'infiammazione e lo stress ossidativo nelle vie aeree di pazienti affetti da BPCO in fase di riacutizzazione ed in fase di stabilità clinica, e valutando inoltre gli effetti antiinfiammatori e antiossidanti della carbocisteina sale di lisina monoidrato (SCMC-Lys) dopo sei mesi di terapia [12]. Valori significativamente più alti di 8-isoprostano e IL-6 sono stati trovati nell'ebc di soggetti con BPCO riacutizzata rispetto ai pazienti affetti da BPCO stabilizzata ed ai controlli sani; inoltre i pazienti BPCO trattati con SCMC-Lys hanno mostrato poi una marcata riduzione dei livelli di 8-isoprostano e IL-6 nell'ebc rispetto ai controlli, in special modo durante le esacerbazioni della malattia.

L'infiammazione delle vie aeree gioca un ruolo importante anche nella patogenesi della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). È stato ipotizzato che il meccanismo di ipossia-reossigenazione (assimilabile al danno da ischemia-riperfusione) e la frammentazione del sonno (assimilabile al danno da deprivazione di sonno) siano in grado di innescare una cascata di eventi cellulari di natura ossidoriduttiva fino alla concretizzazione di un vero e proprio stato di "stress ossidativo" responsabile di flogosi locale e sistemica. Numerosi studi hanno confermato l'esistenza di una condizione infiammatoria cronica delle vie aeree nei pazienti affetti da disturbi respiratori notturni. L'incremento di due marcatori di flogosi bronchiale, quali il pentano e

l'NO nasale e orale, rilevato da Olopade [13] nell'esalato di pazienti con OSAS subito dopo il risveglio, esprimerebbe una condizione di flogosi a carico delle VAS. Carpagnano, et al. [14], hanno successivamente dimostrato impiegando la tecnica della raccolta dell'esalato condensato di pazienti obesi affetti da OSAS, un incremento significativo di due markers volatili di infiammazione e stress ossidativo: l'IL-6 e l'8-isoprostano, i cui livelli erano correlati alla severità della sindrome.

Recentemente è stata dimostrata la presenza di DNA umano nell'esalato condensato. Questa scoperta ha aperto nuove prospettive per lo studio di questo campione che risulta dunque idoneo anche a studi di tipo genetico. Esistono tuttavia solo due lavori di genomica sull'esalato condensato. Uno di un gruppo tedesco di Liepzig che per primo ha dimostrato la possibilità di estrarre e amplificare DNA umano dall'esalato condensato di soggetti con tumore del polmone e di studiarne le mutazioni del gene p53 e uno del nostro gruppo, che ha studiato le alterazioni di alcuni microsatelliti, noti per il loro coinvolgimento nella carcinogenesi del NSCLC, nel condensato esalato di soggetti con carcinoma del polmone [15 16]. Abbiamo dimostrato che le alterazioni del DNA microsatellitare estratto dall'esalato condensato di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) sono significativamente più frequenti rispetto ai soggetti sani di controllo e potrebbero essere usati come marcatori di suscettibilità per il carcinoma polmonare [15]. Il nostro gruppo di ricerca è stato in grado di dimostrare e convalidare la possibilità di studiare le alterazioni del DNA microsatellitare estratto dall'ebc di soggetti fumatori sani e soggetti con NSCLC [17]; il valore prognostico delle alterazioni genetiche coinvolte nella cancerogenesi polmonare, incluse le alterazioni del microsatellite 3p, potrebbero avere un elevato interesse clinico. Infatti, il numero di alterazioni del microsatellite 3p trovato nell'ebc presenta una elevata correlazione con la sopravvivenza dei pazienti [17].

Nuove linee di ricerca e direzioni future

Studio citologico dell'esalato condensato

Dopo lo studio dei mediatori biochimici diversi gruppi di ricerca fra cui il nostro hanno tentato uno studio citologico dell'esalato condensato. Sono state descritte circa 83×10^6 cellule/ml di cui l'80% sono risultate vitali [15]. Le cellule presenti sono tuttavia danneggiate (probabilmente dal moto vorticoso che l'aria acquisisce nel passaggio per le diramazioni bronchiali) e pertanto indistinguibili morfologicamente. L'esalato condensato risulta pertanto un campione non idoneo ad uno studio citologico.

Proteomica

Recentemente è stata dimostrata la possibilità di analizzare le proteine contenute nell'esalato condensato con l'elettroforesi bidimensionale. Griece e colleghi hanno per primi osservato un caratteristico spettro proteico nell'esalato condensato di soggetti sani. Poco dopo è stato descritto un tipico pattern proteico esalato anche nei soggetti fumatori [18] e nei BPCO [19]. Gli studi di proteomica necessitano tuttavia di strumentazioni complesse e di competenze non facili da acquisire che ne limitano le applicazioni ancora esclusivamente alla ricerca scientifica.

Metabonomica: "profilo dell'aria esalata"

Lo studio dei prodotti del metabolismo (metabonomica) sembra essere una delle possibili future applicazioni sull'esalato condensato. La metabonomica prevede l'analisi di centinaia di migliaia di metaboliti in un fluido biologico attraverso l'impiego della spettrometria a risonanza magnetica ad alta risoluzione o cromatografia liquida /MS [8]. I prodotti del metabolismo sono molto sensibili alle patologie, alla loro severità e alla risposta al trattamento farmacologico [20] L'identificazione di un "profilo dell'aria esalata" potrebbe risultare dunque molto utile nello screening delle malattie polmonari, nel follow-up di queste, nella predizione della risposta alle terapie e nel loro monitoraggio. Tuttavia al momento non esistono ancora studi di metabonomica in letteratura.

Genomica

Lo studio genetico dell'esalato condensato è solo agli albori. Sono molti, infatti, gli studi di genomica in cantiere su questo campione biologico che prevedono l'applicazione di metodiche di biologia molecolare molto sofisticate quali la real time pcr e i micro-array e applicazioni cliniche nella diagnostica e nel monitoraggio delle malattie polmonari, negli studi epidemiologici oltre che nei trials clinici.

Bibliografia

1. Sidorenko GI, Zborovskii EI, Levina DI. *Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studyng lung function).* Ter Arkh 1980;52:65-8.
2. Kharitonov SA, Barnes PJ. *Exhaled Markers of pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1693-722.
3. Fairchild CI, Stampfer JF. P*article concentration in exhaled breath.* Am Ind Hyg Assoc J 1987;48:948-9.
4. Papineni RS, Rosenthal FS. *The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects.* J Aerosol Med 1997;10:105-16.
5. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, et al. *Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates.* Am J Respir Crit Care Med 2002;65:663-9.
6. Kietzmann D, Kah R, Muller M, et al. *Hydrogen peroxide in expired breath condensate of patients with acute respiratory failure and with ARDS.* Intensive Care Med 1993;19:78-81.
7. Carpenter C, Price P, Christmas B. *Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury and ARDS.* Chest 1998;114:1653-9.
8. Horvarth I, Hunt J, Barnes PJ. *Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions.* Eur Respir J 2005;26:523-48.
9. Jobsis Q, Raatgeep HC, Schellekens SL, et al. *Hydrogen peroxide in exhaled air of healthy children: reference values.* Eur Respir J 1998;12:483-5.
10. Bland JM, Altman DG. *Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement.* Lancet 1986;1:307-10.
11. Carpagnano GE, Foschino Barbaro MP, Resta O, et al. *Exhaled markers in the monitoring of airways inflammation and its response to steroid's treatment in mild persistent asthma.* Eur J Pharmacol 2005;519:175-81.
12. Carpagnano GE, Resta O, Foschino Barbaro MP, et al. *Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostano in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt mpnoidrate-SCMC-Lys.* Eur J Pharmacol 2004;505:169-75.
13. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, et al. *Exaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea.* Chest 1997;111:1500-4.
14. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. *Increased 8-isoprostane and interleukin 6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients.* Chest 2002;122:115-8.
15. Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, et al. *Detection of p53 gene mutations in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients.* Lung Cancer 2004;43:215-22.
16. Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Mulè G, et al. *3p microsatellite alterations in exhaled breath condensate from non-small cell lung cancer patients.* Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:738-44.
17. Carpagnano GE, Spanevello A, Carpagnano F, et al. *Prognostic value of exhaled micro satellite alterations at 3p in NSCLC patients.* Lung Cancer 2009;64:334-40.
18. Moloney ED, Mumby SE, Gajdocsi R, et al. *Exhaled breath condensate detects markers of pulmonary inflammation after cardiothoracic surgery.* Am J Respir Crit Care Med 2004;169:64-9.
19. Gessner C, Kuhn H, Seyfarth H-J, et al. *Factors influencing breath condensate volume.* Pneumologie 2001;55:414-9.
20. Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, et al. *Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function.* Nat Rev Drug Discov 2002;1:153-61.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 09,00-10,30

Sala Plenaria

Update on: I quadri difficili di allergia alimentare

Conducono
G. Mele, A. Vierucci

Ipersensibilità a pan-allergeni alimentari in pediatria

R. Asero
Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, Milano

Grazie all'avvento della biologia molecolare l'allergologia sta vivendo una fase di tumultuosa crescita. Negli ultimi anni è stato, infatti, possibile identificare, sequenziare, caratterizzare e clonare un numero crescente (e tuttora in crescita) di proteine allergeniche e delle loro isoforme, e infine produrle in laboratorio. La disponibilità di quantità relativamente elevate di molecole allergeniche purificate ha facilitato lo studio della loro reattività immunologica ed ha portato all'identificazione dei cosiddetti pan-allergeni. Con questo termine si identificano proteine allergeniche altamente conservate dal punto di vista filogenetico, e quindi presenti in forma omologa in un gran numero di fonte allergeniche apparentemente distinte. Questi allergeni sono alla base dei fenomeni di cross-reattività immunologica che si osservano in allergologia sia respiratoria che alimentare.

Negli alimenti vi sono diversi pan-allergeni. Uno dei primi identificati è stato l'allergene maggiore del polline di betulla (Bet v 1) presente in forma omologa nei pollini degli alberi dell'ordine dei *Fagales* (nocciolo, ontano, faggio, quercia, carpino) ma anche in alimenti di origine vegetale quali *Rosaceae,* kiwi, noce, nocciola, *Apiaceae,* ecc. Un classico pan-allergene è la profilina (una proteina del citoscheletro delle piante presente in tutti i pollini conosciuti ma anche in tutti gli alimenti di origine vegetale) in grado di causare allergia alimentare a diversi alimenti, ma tipicamente associato a cucurbitacee, agrumi, pomodoro e banana. Un altro pan-allergene è la lipid transfer protein (LTP) presente in un gran numero di alimenti vegetali a partire dalle *Rosaceae*, ma anche in noci, semi, cereali, ecc.

Tra gli alimenti di origine animale possono essere considerati pan-allergeni le tropomiosine, presenti nell'apparato muscolare di tutti gli invertebrati tra cui acari, crostacei, molluschi monovalvi, bivalvi, cefalopodi etc., e la parvalbumina, presente nella muscolatura bianca di tutti i pesci vertebrati.

Un caso a parte è quelli dei cosiddetti CCD (cross-reactive carbohydrate determinants), residui carboidratici rappresentati in tutto il modo animale e vegetale, in grado di confondere non poco le idee a chi deve prendere delle decisioni basandosi solamente su una indagine sierologia essendo possibile causa di "positività" in-vitro contemporaneamente a pollini, alimenti, e veleni di imenotteri, ma clinicamente irrilevanti in quanto non in grado di determinare il cross-linking delle IgE fissate alla superficie dei mastociti.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 10,30-11,00

Sala Plenaria

Current Perspectives

Conduce
R. Berni Canani

La terapia dell'anafilassi: cosa sta cambiando

F. Paravati, A. Cirisano, N. Lazzaro, C. Pacenza
Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale "S. Giovanni di Dio", Crotone

L'anafilassi è una reazione allergica sistemica grave, potenzialmente fatale, causata dal rapido rilascio, per lo più IgE-mediato, di mediatori chimici in seguito all'esposizione ad uno o più allergeni in un soggetto precedentemente sensibilizzato. La reazione anafilattica può coinvolgere uno o più organi quali la cute, l'apparato respiratorio, gastrointestinale, cardiovascolare ed il sistema nervoso.

Gli alimenti costituiscono la causa più frequente di anafilassi nel bambino, ma altri fattori chiamati in causa sono i farmaci, l'immunoterapia specifica, la puntura di insetti.

Il quadro clinico insorge frequentemente nell'arco di pochi minuti, nella maggior parte dei casi entro due ore dal contatto con l'allergene offendente.

L'anafilassi è un'emergenza medica che richiede un immediato intervento in quanto può evolvere fino alla morte per collasso cardiocircolatorio od ostruzione delle vie aeree; un rapido riconoscimento e l'immediata terapia sono pertanto fondamentali per ridurre la morbilità e la mortalità del paziente.

La terapia al paziente con reazione anafilattica comprende il supporto delle funzioni vitali e l'impiego di farmaci necessari per contrastare i processi patologici innescati dai mediatori dell'anafilassi.

L'adrenalina è il farmaco di primo impiego nell'emergenza anafilattica, viene praticata per via intramuscolare nel muscolo vasto laterale della coscia alla diluizione 1:1.000, il dosaggio è di 0,01 mg/kg/dose, fino ad un massimo di 0,5 mg. L'iniezione può essere ripetuta ogni 10-15 minuti per 2-3 volte in caso di persistenza o ricomparsa della sintomatologia. La somministrazione endovenosa viene riservata ai casi che presentano ipotensione grave e praticata sotto monitoraggio dei parametri vitali alla diluizione 1:10.000.

Altri farmaci rivestono un ruolo secondario nella terapia. Gli antistaminici (H1-antagonisti: clorfeniramina maleato 1 mg/kg per via IM o EV nel bambino, la dose massima è di 50 mg) hanno un inizio di azione ritardato e un effetto prevalente sui sintomi cutanei e non su quelli

respiratori e cardiaci. Il trattamento combinato con H1-antagonisti e H2-antagonisti (cimetidina e ranitidina) è più efficace nell'alleviare le manifestazioni cutanee anafilattiche rispetto agli H1-antagonisti assunti da soli.

Gli steroidi sistemici (metilprednisolone 1-2 mg/kg/die i.m o e.v.) sono poco efficaci nell'intervento acuto per il tempo di latenza necessario per manifestare l'effetto clinico (4-6 ore), vengono comunque utilizzati per la possibile efficacia nel prevenire una eventuale reazione tardiva, effetto peraltro non sufficientemente dimostrato.

I broncodilatatori (salbutamolo nebulizzato o per spray con distanziatore) devono essere utilizzati per contrastare l'ostruzione respiratoria, così come l'ossigenoterapia.

In caso di ipotensione persistente devono essere somministrati liquidi ed eventualmente la dopamina (400 mg in 500 ml di soluzione glucosata al 5%).

Il basso livello del Platelet activating factor acetilidrolasi è correlato con le forme più gravi di anafilassi.

Sono necessari ulteriori studi per stabilire la dose iniziale e la via di somministrazione dell'adrenalina nei neonati e nei bambini più piccoli e la giusta collocazione degli antistaminici e degli steroidi nell'intervento terapeutico in questa forma morbosa.

È necessario sempre evidenziare la causa scatenante, al fine di evitare e prevenire successivi episodi e coinvolgere il paziente ed i suoi familiari nella gestione complessiva della malattia, essi devono essere informati ad evitare il contatto con gli allergeni implicati (alimenti, farmaci, latice, insetti, etc), le condizioni di predisposizione al rischio (sforzo fisico, etc) ed a praticare l'auto iniezione (o iniezione) della adrenalina per via intramuscolare dopo il riconoscimento dei primi sintomi secondo un piano di azione con loro condiviso e precedentemente consegnato.

L'anafilassi deve essere gestita in ambiente ospedaliero. La durata del ricovero, anche se non ben definita, deve essere individualizzata comunque non inferiore alle 6 ore nelle forme con interessamento gastroenterico e cutaneo e fino a 24 ore nelle forme respiratorie e cardiocircolatorie per la possibile insorgenza di un'anafilassi bifasica.

A domicilio l'adrenalina va somministrata con l'autoiniettore per il quale sono disponibili solo due formulazioni: da 0,165 mg e da 0,33 mg.

È quindi impossibile dosare correttamente l'adrenalina con l'autoiniettore per esempio per un bambino con un peso < 16,5 kg o compreso fra 16,5 e 30 kg. In tali casi occorre quindi scegliere fra due possibili approssimazioni e valutare se somministrare un dosaggio minore o maggiore.

Sono necessari ulteriori studi per stabilire a quali pazienti debbano essere prescritte dosi multiple di adrenalina per la possibile ricorrenza del fenomeno prime dell'accesso in ospedale. Inoltre gli auto iniettori hanno necessità di alcuni perfezionamenti tecnici, infatti la lunghezza dell'ago può essere insufficiente per un congruo rilascio del farmaco in pazienti sovrappeso/obesi, così come la quantità standardizzata di adrenalina è spesso non adeguata in relazione al peso del paziente.

Bibliografia di riferimento

AAAAI Board of Directors. Position Statement. *Anaphylaxis in schools and other child care setting*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:173-6.

Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-3.

Bohlke K, Davis RL, De Stefano F, et al. *Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:536-42.

Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Anafilassi in pediatria*. Springer 2007.

Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, et al. *Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:464-8.

Gold MS, Sainsbury R. *First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (Epipen)*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:171-6.

Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. *Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:133-8.

Kemp SF, Lockey RF. *Anaphylaxis: a rewiew of causes and mechanism*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:341-8.

Lee JM, Greenes DS. *Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics*. Pediatrics 2000;106:762-6.

Lieberman P. *Biphasic anaphylactic reactions*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:217-26.

Pumphrey RSH. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. Clin Exp Allergy 2000;30:1144-50.

Sampson H. *Update on food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.

Sampson HA. *Anaphylaxis and emergency treatment*. Pediatrics 2003;111:1601-8.

Simons FE. *Advances in H1-antihistamines*. N Engl Med 2004;351:2203-2217.

Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. *Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S2-24.

Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. *Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:33-7.

Simons FER. *Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:625-36.

Simons FER. *Firts-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:837-44.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 11,00-12,30

Sala Plenaria

Focus on
Riniti croniche allergiche e non allergiche

Conducono
P. Cassano, G. Di Mauro

Rinite perenne idiopatica: entopia o altro?

G. Pingitore
Allergologia ASL Roma D

La rinite è una malattia che viene spesso minimizzata, nonostante la sua grande morbidità, il forte aumento dei costi per i trattamenti medici, il suo peso sociale espresso in perdita di giorni di scuola e di lavoro e, non ultima, la difficoltà a definirne i contorni e a stabilire una esatta classificazione. La rinite persistente incide significativamente sulla qualità di vita del paziente e si può associare a condizioni quali stanchezza, cefalea, disturbi dell'apprendimento cognitivo e del sonno [1].

La diagnosi di rinite viene posta in base all'esistenza di 2 o più sintomi nasali, che includono congestione nasale, rinorrea (anteriore e posteriore), sternuti e prurito, a volte con compromissione dell'olfatto, per più di 1 ora e per più giorni [1]; a volte, tuttavia, può essere difficile stabilire se tali sintomi siano clinicamente persistenti e/o rilevanti. Si sa, ad esempio, che l'aria fredda può indurre la comparsa di qualcuno dei sintomi elencati e provocare la condizione nota come "naso dello sciatore", ma si tratta di disturbi transitori e non realmente patologici. Infatti, il 95% dei soggetti normali, senza alcun segno tipico di rinite, può presentare fino a 4 episodi di sternuti nel corso della giornata e soffiarsi il naso fino a 2 volte al giorno, in un periodo di 2 settimane [2].

Una volta posta la diagnosi di rinite dal punto di vista clinico, la malattia deve essere classificata sulla base di varie possibilità: una Consensus internazionale di qualche anno fa distingueva riniti su base "strutturale", infettive, allergiche e "altre forme" [3]. È noto, da quando sono state scoperte le IgE [4], che esiste un'associazione tra la presenza di IgE specifiche verso un determinato allergene e la predisposizione a sviluppare una malattia di tipo allergico: questa condizione viene descritta con il termine "atopia". La rinite allergica è una patologia IgE-mediata che coinvolge i linfociti helper di tipo Th2 e, coloro che ne soffrono, manifestano una positività ai test che ricercano le IgE specifiche, in vivo o in vitro. Nelle riniti non allergiche i test di comune uso in allergologia risultano essere negativi e la diagnosi, in questi casi, viene posta generalmente attraverso un processo di esclusione.

È stato dimostrato che l'infiammazione è una componente importante della rinite allergica, anche nei pazienti non sintomatici: sull'argomento esiste un grande dibattito in quanto alcuni studi suggeriscono che la mancata dimostrazione della presenza di infiammazione nella mucosa nasale sia un carattere distintivo delle riniti non allergiche, mentre altre ricerche hanno dimostrato che anche la maggior parte dei pazienti con rinite non allergica presentano vari gradi di infiammazione [5]. Un altro dato interessante, che proviene da ampi studi epidemiologici, è che la prevalenza di positività ai test cutanei per inalanti è molto più grande dell'incidenza dei sintomi di rinite: ciò significa che sia i soggetti con rinite allergica che quelli con rinite non allergica possono presentare una sensibilizzazione cutanea verso allergeni; significa, inoltre, che i sintomi di rinite in un paziente con test cutanei positivi non sono causati necessariamente dall'allergene e che anche i sintomi di origine non allergica possono contribuire in maniera variabile alla realizzazione del quadro clinico. Una ricerca condotta su quasi 1000 pazienti rinitici negli USA ha dimostrato, basandosi su sintomi e positività dei test cutanei, che il 43% di essi era affetto da rinite allergica "pura"; il 23% presentava una rinite non-allergica pura (sintomi più test negativi); il 34% di essi però vennero classificati come affetti da rinite "mista" (una combinazione di rinite allergica e non-allergica), sulla base della positività dei test ma della incompleta concordanza tra caratteristiche dei sintomi e le cutipositività riscontrate [6].

La rinite idiopatica persistente o perenne è una condizione clinica caratterizzata da ostruzione nasale, rinorrea, sternuti; si possono associare, anche se meno frequentemente rispetto alla rinite allergica, anche sintomi congiuntivali e prurito; la ricerca delle IgE specifiche (prick test o sIgE) è negativa. Questo quadro clinico viene diagnosticato a volte come "rinite vasomotoria", altre volte come "rinite non-allergica non-infettiva (NINAR)" oppure "rinite non-allergica non-infettiva perenne (NANIPER)". L'eziologia rimane sconosciuta nella maggior parte dei casi e non esistono test specifici per definire questa condizione, tranne alcuni pochi casi segnalati in letteratura di test diagnostici per la rinite di tipo neurogenico (vasomotoria) [7].

Il concetto della produzione locale di IgE (entopia) non è nuovo. Già nel 1979 Platts-Mills utilizzò tecniche di provocazione nasale per indagare la produzione di IgE, IgG e IgA verso le graminacee nelle secrezioni nasali, nel siero e nella saliva di soggetti affetti da rinite allergica con test cutanei positivi alle graminacee, confrontandoli con un gruppo si soggetti di controllo non allergici. Egli dimostrò un aumento dei livelli delle IgE specifiche nelle secrezioni nasali senza aumento nella saliva e notò che i soggetti desensibilizzati per via sottocutanea mostravano differenze nei loro livelli di IgE rispetto agli allergici non trattati: questa osservazione lo spinse ad ipotizzare che la risposta immunitaria verso gli allergeni sia "tessuto-dipendente" [8]. Produzione locale di IgE è stata dimostrata *in vitro* su espianti di mucosa e le cellule B derivate dalla mucosa nasale del soggetto allergico vanno incontro a proliferazione ed aumento di produzione di IgE quando stimolate con l'allergene, sia *in vitro* [9] che *in vivo* [10].

Vari studi hanno individuato l'esistenza di un meccanismo tipico della malattia allergica nella mucosa nasale di soggetti affetti da rinite non-allergica. In uno studio di molti anni fa un gruppo di pazienti con storia clinica di allergia agli acari ma negatività sia dei test cutanei che delle sIgE per acari, sottoposti a test di provocazione nasale con estratto di acari, sviluppò sintomi di rinite allergica e, dopo il challenge, vennero isolate IgE specifiche nelle secrezioni nasali ma non nel siero [11]. Uno studio recente è stato condotto per valutare, a livello della mucosa nasale, le caratteristiche citologiche, le IgE specifiche verso *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) e la risposta al test di provocazione nasale specifico con DP (NAPT-DP), in soggetti con rinite persistente non-allergica (PNAR), confrontati con pazienti affetti da rinite allergica persistente (PAR) e soggetti sani. Sulle mucose nasali di 50 soggetti con PNAR, 30 con PAR verso DP, e 30 soggetti sani vennero studiati, mediante tecniche di citometria a flusso, i fenotipi leucocito-linfocitari (CD16, CD8, CD4, CD33, CD3, CD45), la proteina cationica degli eosinofili (ECP), le IgE totali e specifiche verso DP e il test di provocazione nasale con DP. I soggetti affetti da rinite persistente non-allergica evidenziarono, nel liquido di lavaggio nasale, dei fenotipi leucocito-linfocitari simili a quelli affetti da rinite allergica perenne, ma diversi da quelli dei soggetti sani. All'interno del gruppo PNAR, 54% risultarono positive al NAPT-DP e 22% di essi avevano IgE nasali specifiche verso DP. Questi dati supportano l'ipotesi che nei casi di rinite persistente non-allergica alcuni pazienti possano presentare una infiammazione locale, con produzione nasale di IgE e risposta positiva al test di provo-

cazione specifico, anche in assenza di atopia sistemica. Altri dati a favore dell'esistenza, in alcuni soggetti affetti da rinite idiopatica, di una sensibilizzazione allergica confinata alla mucosa nasale provengono da una ricerca che ha messo in evidenza la capacità delle mastcellule della mucosa nasale di soggetti con rinite idiopatica "allergy-like" e negatività delle IgE specifiche nel siero e sulla cute, ma di legare l'allergene delle graminacee marcato [12].

Quale può essere la spiegazione per l'esistenza di un'allergia localizzata in soggetti con rinite non-allergica? In un recente editoriale Powe [13] ipotizza alcune possibili spiegazioni: bassa qualità degli allergeni usati, sia per i test cutanei che per la ricerca nel siero; sensibilizzazione verso allergeni non testati (insetti, aracnidi, piante ornamentali); sensibilizzazione allergica non mediata dalle IgE ma dalle IgG.

Per quanto riguarda il trattamento, la maggior parte dei pazienti con rinite idiopatica risponde bene alla terapia con i corticosteroidi inalatori nasali, e anche questo è un dato a favore della presenza di una immunoflogosi a livello della mucosa nasale.

Bibliografia

1. Wallace DV, et al. *Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma.* J Allergy Clin Immunol 1995;96(Suppl):S707-870.
2. Hansen B, Mygind N. *How often do normal persons sneeze and blow the nose?* Rhinology 2002;40:10-2.
3. Lund VJ, Aaronson A, Bousquet J, et al. *International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis.* Allergy 1994;19:5-34.
4. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook M. *Physiochemical properties of human reagenic antibody. V. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reagenic activity.* J Immunol 1966;97:75.
5. Fokkens WJ. *Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis.* Curr Allergy Asthma Reports 2002;2:203-9.
6. National Rhinitis Classification Task Force Survey of Nonallergic Rhinitis –USA, 1999; unpublished data.
7. Braat J, Mulder P, Fokkens W, et al. *Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis.* Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1748-55.
8. Platts-Mills T. *Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever.* J Immunol 1979;122:2218-25.
9. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, et al. *Nasal mast cells in perennial allergic rhinitics exhibit increased expression of the FceR1, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells.* J Clin Invest 1997;99:1492-9.
10. Kleinjan A, Godthelp T, van Toornenenbergen AW, et al. *Allergen binding to speci?c IgE in the nasal mucosa of allergic patients.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:515-21.
11. Huggins K, Brostoff J. *Local production of speci?c IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests.* Lancet 1975;2:148.
12. Powe DG, Mason M, Jagger C, et al. *'Entopy': localised mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy.* Clin Exp Allergy 2003;33:1374-9.
13. Powe DG, Jones NS. *Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis?* Clin Exp Allergy 2006;36:1367-72.

La NARES/NARESMA: cosa è, cosa non è

G. Leo, E. Piacentini

U.O. di Allergologia Pediatrica e Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Azienda Ospedaliera "Istituti Clinici di Perfezionamento", Milano

Introduzione

La rinite è definita una infiammazione della mucosa che riveste la parete del naso, caratterizzata da sintomi nasali che comprendono starnutazioni, prurito nasale, rinorrea, ostruzione nasale. È una condizione molto comune, che colpisce il 20-40% della popolazione occidentale e la sua incidenza è in aumento. La più recente classificazione delle rinite è in linea con il documento ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) (Tab. I). La rinite può essere suddivisa in due gruppi principali, quello con allergia (rinite allergica) e quello senza evidenza di allergia (rinite nonallergica). Il primo è definito dalla contemporanea presenza di sintomi nasali, ed aumentati livelli serici di IgE specifiche per allergeni inalanti o dalla positività dei test cutanei mediante prick. Le riniti nonallergiche possono essere suddivise in vari sottogruppi, principalmente rappresentati dalla rinite vasomotoria e dalla rinite con sindrome eosinofilica. Per molte di questo secondo gruppo la causa non è nota.

Definizione

NARES e NARESMA sono classificate nel gruppo delle riniti nonallergiche. La NARES (nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome) è una sindrome caratterizzata da sintomi nasali persistenti, associata a marcata eosinofilia nel secreto nasale. Il valore del 20% di eosinofili nel secreto nasale è ritenuto da vari Autori diagnostico di NARES. Altra caratteristica della NARES è la mancanza di evidenza di allergia, come rilevato dalla negatività dei prick test e/o dalla assenza di IgE specifiche per allergeni inalanti. NARESMA è una variante della NARES in cui oltre agli eosinofili si rileva una significativa presenza di mastociti nel secreto nasale.

Fisiopatologia

Il meccanismo fisiopatologico della NARES non è completamente chiarito. È comunque ritenuto da vari Autori che una cronica infiammazione nasale eosinofilica, e una persistente, non specifica liberazione di istamina, siano i fattori patogenetici della malattia. Secondo Moneret-Vautrin e collaboratori lo sviluppo della NARES inizierebbe con la diffusione di eosinofili dai vasi sanguigni nelle secrezioni nasali. In un secondo tempo gli eosinofili infiltrerebbero la mucosa nasale con successiva attivazione. Sebbene la presenza di eosinofili sia essenziale nella diagnosi di NARES, alcuni studi suggeriscono che anche i mastociti rivestono un ruolo importante, così come avviene nella rinite allergica e nella poliposi nasale. La degranulazione dei mastociti porta a liberazione non solo di triptasi, ma anche di istamina. Gli effetti della triptasi sulla mucosa nasale non sono ben noti; si sa che è in grado di aumentare la permeabilità vasale favorendo la trasformazione di C3 in C3a. Un aumento della triptasi è stato riscontrato nella NARES, nella rinite allergica e nella poliposi. In quest'ultima si è rilevato il valore più alto di triptasi. Il ruolo cruciale degli eosinofili è ormai dimostrato in tutte le forme di infiammazione cronica nasale, ad eccezione della rinite vasomotoria. Mediante l'azione delle proteine basiche contenute nei granuli, in particolare la proteina basica maggiore e la proteina cationica (ECP), gli eosinofili hanno un effetto citotossico sull'epitelio respiratorio, causando danno delle ciglia e rallentamento della clearance mucociliare. L'ECP è considerato un marker di infiammazione eosinofilica, e le sue variazioni sono un indicatore dell'effetto della terapia. Il maggior aumento dell'ECP è stato trovato nella NARES rispetto alla sinusite, alla poliposi, e alle riniti allergiche stagionali e perenni. D'altra parte non è stato evidenziato nella NARES un aumento degli eosinofili serici. Queste evidenze suggeriscono che la NARES è una forma localizzata di infiammazione eosinofilica nasale e non un epifenomeno di eosinofilia sistemica.

Clinica

La NARES è più frequente negli adulti rispetto ai bambini, con predominanza nel sesso femminile. La sua prevalenza è stimata essere compresa fra il 13% e il 33% nei pazienti con rinite non allergica. Si manifesta con sintomi tipici di una rinite allergica perenne; i pazienti presentano soprattutto congestione nasale e rinorrea. È spesso presente anosmia, più che in altre forme di rinite, ad eccezione della poliposi nasale. I pazienti affetti da NARES frequentemente sviluppano poliposi nasale e asma nel corso della vita. È stato suggerito che rappresenti una manifestazione precoce della classica triade: poliposi nasale, asma intrinseco e intolleranza all'aspirina. La NARES si è rivelata un fattore di rischio per la comparsa di apnee ostruttive durante il sonno. I pazienti affetti da NARES presentano alterazione dei parametri di polisonnografia con frequenza significativamente più alta rispetto ai soggetti sani. Vi è evidenza cha la NARESMA sia caratterizzata da sintomi più severi rispetto alla NARES.

Terapia

I corticosteroidi intranasali sono la prima opzione di trattamento della NARES. Vari studi hanno rilevato che l'applicazione topica degli steroidi riduce i sintomi della rinite, migliora la respirazione nasale, e riduce

Tab. I

Classificazione della rinite	
• Infettiva	
	Virale Batterica Altri agenti infettivi
• Allergica	
	intermittente persistente
• Occupazionale	
	intermittente persistente
• Da farmaci	
	Aspirina Altri farmaci
• Ormonale	
• Altre cause	
	NARES Irritanti Alimenti Emozionali Atrofica Reflusso gastroesofageo
• Idiopatica	

Documento ARIA

le dimensioni dei polipi. Scarso è, invece, l'effetto sull'anosmia. Gli steroidi orali migliorano tutti i sintomi, compresso l'anosmia. Il loro uso, per i ben noti effetti collaterali, va riservato a periodi brevi e intermittenti, quando è richiesto un miglior controllo della sintomatologia. L'associazione di un antistaminico allo steroide intranasale si è rivelata più efficace rispetto alla sola terapia steroidea topica nel controllo dei sintomi. Anche gli antileucotrieni sono stati indicati nella terapia della NARES. Gli effetti benefici di tali farmaci nella rinite allergica, nell'asma aspirino-sensibile, e nella poliposi nasale giustificano l'ottimismo nell'utilizzo degli antileucotrieni nella NARES.

Conclusioni

La NARES è una sindrome caratterizzata da sintomi sovrapponibili alla rinite allergica perenne, ma con più frequente presenza di anosmia, senza evidenza di atopia. Caratteristica è una marcata eosinofilia nel secreto nasale. Oltre agli eosinofili anche i mastociti sembrano avere un ruolo importante nella genesi della NARES. Recentemente è stato suggerito il termine NARESMA alla variante della NARES con presenza nel secreto nasale sia di eosinofili che di mastociti. La NARES sembra essere un precursore clinico della triade: poliposi nasale, asma e intolleranza all'aspirina. I corticosteroidi intranasali rappresentano la prima opzione di trattamento.

Bibliografia di riferimento

Bousquet J, van Cauwenberge P, for World Health Organisation Iniziative. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*. Geneva: WIIO 2000.

Ellis AK, Keith PK. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome and related disorders*. Clin Allergy Immunol 2007;19:87-100.

Fokkens WJ. *Thoughts on the pathophysiology of non-allergic rhinitis*. Curr Allergy Asthma Rep 2002;2:203-9.

Gelardi M, Maselli del Giudice A, et al. *Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitues a new severe nasal disorder*. Int J Immunopathol Pharmacol 2008;21:325-31.

Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunological presentation*. J Allergy Clin Immunol 1981;67:253-62.

Klimek L, Rasp G. *Norm values for eosinophils cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection*. Clin Exp Allergy 1999;29:367-74.

Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, et al. *In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation*. Clin Exp Allergy 2004;34:1086-92.

Kramer MF, Rasp G. *Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5*. Allergy 1999;54:669-80.

Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, et al. *Increasing prevalence of allergic rhinitis symptoms in an adult Danish population*. Allergy 1999;54:1194-8.

Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Wayoff M. *Clinical and pathogenic aspects of NARES (nonallergic rhinitis with eosinophilic syndrome)*. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 1991;112:41-4.

Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Waioff M. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin*. Ann Allergy 1990;64:513-8.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 15,00-16,30

Sala Plenaria

The dark side of …

Conducono
D. Peroni, M. Pettoello Mantovani

Mastociti, angiogenesi e immunoflogosi

A. Vacca, E. Di Leo

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Bari, Policlinico di Bari

Gli antistaminici orali anti-H1 sono utilizzati come prima linea di trattamento per ridurre i sintomi delle reazioni da ipersensibilità, quali riniti allergiche, rinocongiuntiviti ed orticaria. In seguito alla scoperta di Arunlakshana nel 1953 della capacità degli antistaminici di inibire il rilascio di istamina da parte dei mastociti, sono stati condotti numerosi studi, sia *in vivo* che *in vitro*, per determinare ulteriori proprietà di tali farmaci che potessero spiegare la loro efficacia nel trattamento delle malattie allergiche. Sino ad ora, è stato riportato che alcuni antistaminici possono regolare l'espressione e/o il rilascio di citochine, chemochine, molecole di adesione, e/o di mediatori dell'infiammazione e, di conseguenza, il reclutamento di cellule infiammatorie [1]. Sembra che gli antistaminici esercitino i loro effetti anti-infiammatori mediante meccanismi sia recettore-dipendente che recettore-indipendente [2]. I meccanismi recettore-dipendente coinvolgono l'inibizione della produzione NF-kB-dipendente di citochine, quali VEGF, bFGF, HGF e di molecole di adesione, quali l'integrina $\alpha V\beta$). I meccanismi recettore-indipendente, invece, includono il rilascio di mediatori preformati da parte delle cellule infiammatorie, quali l'istamina e le proteine eosinofile, e la produzione di eicosanoidi e di radicali liberi dell'ossigeno.

L'ebastina (4-difenilmetossi-1 [3-(4-terbutil-benzoil)-propil] piperidina) è un antistaminico di seconda generazione, antagonista potente e selettivo del recettore istaminico H1, senza alcun effetto anticolinergico e sedativo, ampiamente utilizzato per il trattamento delle riniti allergiche stagionali e dell'orticaria acuta. Recentemente, è stato dimostrato che l'ebastina inibisce la produzione delle citochine di tipo Th2, quali IL-4 ed IL-5, così come delle citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule T, quali IL-6 e TNF-α. Inoltre, ebastina inibisce la migrazione delle cellule T e la produzione da parte dei macrofagi delle citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF-α [3].

Negli ultimi tempi, sta emergendo una crescente evidenza circa un nuovo meccanismo che gioca un ruolo importante, sia nello sviluppo dell'infiammazione che nel rimodellamento fisiopatologico delle vie aeree nel corso dell'asma: l'angiogenesi, ovvero la crescita e la proliferazione di nuovi vasi sanguigni dall'endotelio pre-esistente. L'angiogenesi è un processo critico in risposta a varie condizioni sia fisiologiche che patologiche, quali ad esempio la riparazione delle ferite e la crescita tumorale.

A tutt'oggi, è ancora poco noto quale sia il ruolo dell'angiogenesi nell'asma, sebbene alcuni studi abbiano dimostrato un incremento dei vasi sanguigni e della vascolarizzazione nella mucosa bronchiale nei pazienti con asma rispetto alla mucosa dei soggetti non asmatici [4-6]. Il VEGF è un potente fattore che agisce anche come citochina pro-infiammatoria, mediando l'incremento della permeabilità della membrana delle cellule endoteliali ed inducendo le molecole di adesione. Nella mucosa delle vie aeree dei pazienti con asma è stato osservato un significativo incremento delle cellule positive per il VEGF rispetto a quella dei controlli sani [7]. Questi dati suggeriscono che il VEGF gioca un ruolo importante nello sviluppo e nella persistenza dell'asma. Esso è prodotto e secreto essenzialmente dai macrofagi, dai mastociti, dagli eosinofili e dalle cellule endoteliali. Oltre al VEGF, queste cellule producono altri fattori pro-angiogenici, anche se meno potenti e selettivi del VEGF, quali IL-6, IL-8, GM-CSF, bFGF, e TGFβ.

In particolare, gli eosinofili partecipano al processo angiogenico stimolando la produzione del VEGF da parte delle cellule endoteliali, e rendendo queste cellule più sensibili al VEGF attraverso la up-regulation dei sui specifici recettori sulla superficie cellulare [8]. Recenti studi hanno dimostrato che nelle vie aeree di soggetti asmatici, l'up-regulation dell'espressione è associata non solo all'aumento della vascolarizzazione, ma anche alla fibrosi sub-epiteliale che porta ad un aumento dello spessore della membrana basale [9]. Queste variazioni strutturali delle vie aeree dei soggetti asmatici contribuiscono, come è ben noto, allo sviluppo di una iperresponsività persistente e ad alterazioni ostruttive croniche delle vie aeree.

I mastociti sono cellule secretorie dotate di numerosi granuli citoplasmatici contenenti mediatori preformati che possono promuovere o sopprimere lo sviluppo, la sopravvivenza, la proliferazione, la migrazione o la funzione delle cellule del sistema immunitario. Producono chemochine, citochine e fattori di crescita (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, MCP-1, TNF-α e NGF) [10]. Questi mediatori svolgono un ruolo importante non solo nell'immunità innata e in quella specifica, ma anche nella regolazione delle risposte infiammatorie cooperando con i macrofagi promuovendone od inibendone le funzioni. Ma, se il ruolo primario dei mastociti è svolto nella patogenesi delle malattie allergiche, come l'asma bronchiale, la rinite allergica e l'orticaria, non bisogna dimenticare che evidenze sperimentali hanno documentato la loro importanza in diversi processi infiammatori cronici e nello sviluppo di neoplasie [11 12]. I mastociti, localizzati in prossimità dei vasi sanguigni e linfatici, risultano aumentati in diversi tumori umani. La loro presenza è correlata all'angiogenesi ed alla formazione di metastasi. La produzione di fattori angiogenici dai mastociti umani potrebbe contribuire all'angiogenesi non solo neoplastica, ma anche infiammatoria.

A supporto di questa ipotesi è stato evidenziato che al rimodellamento tessutale che si osserva in corso di diverse malattie infiammatorie croniche (artrite reumatoide, morbo di Cröhn e asma bronchiale) si associa l'angiogenesi. È stato osservato che la severità dell'asma bronchiale è correlata alla presenza di neoformazione di vasi [13]. È stato prospettato che, a livello delle vie aeree, i fattori angiogenici siano sintetizzati da diverse cellule del sistema immunitario (eosinofili, i macrofagi, i mastociti, le cellule muscolari lisce e le cellule epiteliali). Stimoli infiammatori sarebbero in grado di attivare i mastociti, insieme ad altre cellule del sistema immunitario, inducendo la sintesi di diverse chemochine, citochine e fattori proangiogenici.

Lo studio dei meccanismi fondamentali coinvolti nell'angiogenesi ed il rapporto di questi processi con l'infiammazione (in cui i mastociti ed i macrofagi rappresentano gli attori principali) potrebbe fornire strategie di intervento sull'angiogenesi attraverso la regolazione della produzione di fattori proangiogenici da parte delle cellule dell'immunoflogosi.

Bibliografia

1. Hayashi S, Hashimoto S. *Anti-inflammatory actions of new antihistamines.* Clin Exp Allergy 1999;29:1593-6.
2. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. *H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects.* Clin Exp Allergy 2002;32:489-98.
3. Nori M, Iwata S, Munakata Y, et al. *Ebastine inhibits T cell migration, production of Th2-type cytokines and proinflammatory cytokines.* Clin Exp Allergy 2003;33:1544-1554.
4. Li X, Wilson JW. *Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1997;156:229-33.
5. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, et al. *Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease.* Am Rev Respir Dis 1993;148:1220-5.
6. Salvato G. *Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subject.* Thorax 2001;56:902-6
7. Hoshino M, takahashi M, Aoike N. *Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:295-301.
8. Puxeddu I, Alian A, Piliponski AM, et al. *Human peripheral blood eosinophils induce angiogenesis.* Int J Biochem Cell Biol 2005;37:628-36.
9. Chetta A, Zanin A, Foresi A, et al. *Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodelling in asthma.* Clin Exp Allergy 2005;35:1437-42.
10. Metz M and Maurer M. *Mast cells-key effector cells in immune responses.* Trends Immunol 2007;28:234-41.
11. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA, et al. *Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances.* Annu Rev Immunol 2005;23:749-86.
12. Marone G, Triggiani M, Genovese A, et al. *Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma.* Adv Immunol 2005;88:97-160.
13. Chetta A, Zanini A, Torre O, et al. *Vascular remodelling and angiogenesis in asthma: morphological aspects and pharmacological modulation.* Inflamm Allergy Drug Targets 2007;6:41-5.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 09,00-11,00

Sala 1

Tavola rotonda
Il bambino allergico a scuola

Conducono
S. Frateiacci, V. Moschese

L'asma e le malattie allergiche sono malattie croniche e potenzialmente invalidanti la cui incidenza in età scolare è in aumento. In casi particolarmente gravi i sintomi insorgono in pochi minuti, evolvono rapidamente e, in alcuni casi, mettono a rischio la vita. La Scuola rappresenta un luogo di straordinaria importanza per attuare programmi di educazione sanitaria. Lo scopo di questa Tavola Rotonda è quello di descrivere le limitazioni e le opportunità offerte dall'ambiente scolastico nella implementazione e sviluppo di strategie dirette al miglioramento della gestione del bambino allergico. Alla luce delle attuali normative e dello scenario economico risulta stringente una azione concertata tra i vari attori coinvolti (personale scolastico e operatori sanitari del territorio, delle strutture ospedaliere ed universitarie, istituzioni governative e di volontariato) che mantengono la centralità degli interessi del bambino allergico e della sua famiglia. Particolare attenzione sarà pertanto rivolta, come qui di seguito sinteticamente riportato, alla prevenzione comportamentale ed ambientale ed ai percorsi di intervento diretti al controllo delle patologie allergiche. Il comune obiettivo è quello di assicurare il benessere non solo fisico ma anche psichico del bambino e quindi di garantire il regolare svolgimento delle sue attività sociali, intellettive e sportive.

Patologia respiratoria ed allergica e rendimento scolastico

L.M. Brunetti
Clinica Pediatrica S. Maggiore, Dipartimento di Biomedicina dell'età evolutiva. Università di Bari "Aldo Moro"

L'allergia rappresenta una delle più importanti patologie croniche e nel bambino e nell'adulto. Le stime più recenti documentano in Italia una prevalenza dell'allergia superiore al 30% mentre 1 individuo su 4 presenta positività allo Skin Prick Test per uno o più allergeni. Tali patologie comprendono la dermatite atopica, la rinite allergica e l'asma bronchiale allergico.

Queste possono avere importanti ripercussioni di carattere socio-economico in termini di spese mediche, assenze scolastiche e giorni di lavoro persi dai genitori, sia soprattutto perché tali patologie possono incidere negativamente in generale sulla qualità della vita dei bambini ed in particolar modo sulle performance scolastiche.

Proprio quest'ultimo aspetto sembrerebbe in parte da attribuire all'insufficiente quantità di sonno, infatti è ormai risaputo che un sonno adeguato è essenziale per la salute e lo sviluppo dei bambini. La perdita di sonno ha effetti comportamentali sui piccoli, quali stanchezza, irritabilità, difficoltà a concentrarsi e labilità emotiva.

I bambini si svegliano spesso perché fisiologicamente la ciclicità del loro sonno è accentuata; i cicli durano meno e sono in numero maggiore, le transizioni tra uno stadio di sonno e l'altro sono aumentate e questo comporta una maggiore probabilità di arrivare ad una interruzione del sonno. Questo passaggio avviene gradualmente attraverso livelli diversi che portano dal semplice arousal fino al risveglio, per arrivare poi alla condizione cronica dell'insonnia.

Proprio per questi aspetti diviene essenziale il ruolo del pediatra sia nell'infanzia che nell'adolescenza, epoca in cui la qualità della vita e la mancanza di benessere psicofisico possono trasformarsi in disturbi anche gravi della personalità nell'età adulta.

Allo stesso modo diviene indispensabile il ruolo, nella scuola, del personale docente e non docente che deve esser formato a riconoscere malattie, fattori di rischio e misure preventive e terapeutiche al fine ultimo di garantire l'incolumità e la sicurezza del bambino a scuola. Il bambino allergico deve sentirsi integrato ed inserito a pieno titolo in tutte le attività scolastiche sportive e ricreative, sostenuto dalla restante scolaresca che va educata a non isolare in nessuna circostanza il compagno allergico.

Ed in quest'ottica la sinergia tra pediatri, genitori ed insegnanti diventa elemento imprescindibile per garantire al bambino allergico un'integrazione completa.

Il bambino allergico: sport e scuola

G. De Castro, G. Giancane, A.M. Zicari, A. Rugiano, G. Tancredi
Servizio Allergologia e Immunologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "La Sapienza"

Nella nostra società l'attività sportiva ha assunto un ruolo molto importante per il benessere e lo stato di salute del soggetto.

Nel bambino lo sport è fondamentale per l'armonico sviluppo fisico, psichico e sociale.

È un nostro compito anzi un dovere inserire il bambino in tutte le attività scolastiche, sportive e ludico-ricreative tenendo conto delle esigenze derivanti dalla specificità della patologia di cui è affetto, mettendo in atto protocolli di gestione per le eventuali emergenze della patologia in ambiente scolastico.

Lo sport non è controindicato nei i pazienti asmatici. Al contrario, può migliorare la loro capacità attraverso l'esercizio fisico, irrobustire muscoli respiratori e aumentare la resistenza agli sforzi, quindi lo sport praticato regolarmente è addirittura di aiuto al trattamento dell'asma. Il bambino asmatico e allergico a scuola deve essere aiutato a sentirsi come i suoi coetanei, a socializzare con loro e ad essere integrato pienamente nelle attività scolastiche, sportive e ricreative.

È necessario sottolineare che nei bambini asmatici l'esercizio fisico, svolto durante l'attività quotidiana o un'attività sportiva, può scatenare l'asma bronchiale. La presenza dell'asma da sforzo non deve portare all'abbandono dell'attività sportiva perché tutti i bambini asmatici possono praticare lo sport, quando l'asma è controllata in modo efficace. I bambini possono presentare una difficoltà respiratoria dopo l'attività fisica, ma la presenza di tosse, respiro sibilante e senso di costrizione toracica durante e/o subito dopo l'attività fisica deve sempre far sospettare l'asma da sforzo. La presenza dell'asma da sforzo é indice di un controllo non adeguato della malattia. Per prevenire l'asma da sforzo si consiglia di eseguire un adeguato preriscaldamento prima di iniziare l'attività sportiva che deve essere praticata, per quanto possibile, in ambienti con una bassa concentrazione di allergeni (acari, pollini) e di ozono; inoltre, può essere necessario assumere un farmaco antiasmatico prima dell'attività fisica. I beta$_2$-agonisti a breve durata di azione (Salbutamolo) sono i farmaci di scelta per prevenire e/o trattare l'asma da sforzo e vanno assunti circa 15 minuti prima dell'attività fisica, anche gli antileucotrieni somministrati regolarmente per via orale svolgono un ruolo importante nel prevenire l'asma da sforzo.

L'asma bronchiale è una malattia molto diffusa colpisce il 10% della popolazione pediatrica. In età scolastica è dunque un vero e proprio problema di sanità pubblica sia per il loro impatto epidemiologico e socio-economico sia per le pesanti ricadute sulla vita quotidiana dei bambini e dei ragazzi e delle loro famiglie. È la principale causa di assenza dalla scuola, di ricorso alla medicina d'urgenza e di ricoveri ospedalieri.

La scuola è uno dei luoghi dove bambini e ragazzi trascorrono la maggior parte del tempo, ma purtroppo non sembra affatto garantire a chi soffre di allergie un adeguato ambiente protetto. Infatti quasi la metà degli edifici non risulta in possesso del certificato igienico-sanitario che attesta condizioni idonee per accogliere gli studenti allergici senza esporli a rischi per la salute. Non solo le strutture sono carenti e non consentono ai piccoli di svolgere attività didattiche, sportive e ludiche in sicurezza, ma quello che manca è una normativa di settore che disciplini le modalità e i protocolli da adottare in caso si verifichino situazioni allergiche o crisi asmatiche gravi durante l'orario scolastico.

Quindi sicuramente nella scuola c'è molto da fare per migliorare la qualità della vita del bambino allergico e le famiglie.

Per quanto riguarda le scuole, i responsabili dovrebbero creare le condizioni ambientali adeguate per evitare di indurre crisi d'asma o di favorire nuove sensibilizzazioni e quindi aggravare l'asma. Per esempio bisogna ridurre al minimo la presenza di piante come parietarie e graminacee nei cortili, e tagliarle quando i bimbi sono a casa. Evitare il fumo in tutti gli ambienti scolastici.

L'insegnante di educazione fisica deve incoraggiare il bambino asmatico a partecipare all'attività sportiva, ad assumere il farmaco prescritto prima dell'inizio dell'attività fisica e a portarlo con sé durante la lezione. Se tuttavia durante lo sport il bambino lamenta disturbi respiratori non deve essere obbligato a continuare ed il problema va segnalato ai genitori e al medico. Se l'alunno è allergico ai pollini si raccomanda di conoscere i periodi dell'anno "a rischio" (calendario pollinico) e in questi periodi il bambino deve poter restare all'interno della scuola, evitare di giocare all'aperto, e/o su parere del medico curante, potrà essere esonerato dal praticare l'educazione fisica.

I genitori devono informare la scuola se il proprio figlio è affetto da asma o da allergie, fornendo un rapporto medico con un pro-memoria che riporti i nomi dei farmaci che il bambino deve assumere in caso di crisi asmatica o reazione allergica con lo schema aggiornato delle istruzioni da seguire.

I farmaci antiasmatici devono sempre essere a disposizione del bambino. Anche il più piccolo ritardo nell'assunzione del farmaco può essere pericoloso.

Il pediatra deve assumersi la responsabilità di certificare l'idoneità all'attività sportiva non agonistica o le eventuali limitazioni temporanee senza tenere conto delle possibili ansie dei genitori, o delle false controindicazioni suggerite dagli insegnanti per evitare complicazioni, ma basandosi sulla reale situazione clinica del bambino eventualmente avvalendosi del supporto di test di funzionalità cardio-respiratoria e consulenza presso i Servizi di Allergologia. Deve essere inoltre, prescritto un dettagliato piano di "crisi scritto" personalizzato per cui in caso di crisi chiunque (personale docente e non docente e coloro che a vario titolo operano all'interno della scuola) possano aiutare il bambino a fronteggiare la situazione di emergenza.

L'obiettivo finale è quello di inserire il bambino affetto da asma allergico a pieno titolo in tutte le attività scolastiche, partecipando normalmente a tutte le attività degli amici e compagni di classe, facendogli accettare la sua malattia come una condizione di vita normale, aiutandolo nella sua gestione quotidiana e educando tutta la scolaresca a non isolare il compagno in nessuna circostanza. Con l'attuale terapia dell'asma tutto ciò è possibile e auspicabile.

Il bambino con allergia alimentare a scuola

G. Monti

Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza. Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino

Il problema della gestione in ambiente scolastico dei bambini con allergia alimentare (AA) – e in particolar modo di quelli che hanno già presentato reazioni di tipo anafilattico, rare ma potenzialmente pericolose per la vita – è di particolare attualità ed urgenza, se si considera l'inserimento sempre più precoce dei bambini in comunità infantile e il lungo tempo di permanenza a scuola (dell'obbligo e del pre-obbligo). Reazioni anafilattiche da alimenti legate ad assunzioni accidentali a scuola sono state osservate in tutte le fasce di età. Esse possono verificarsi per molteplici cause e circostanze, diverse a seconda dell'età del bambino, soprattutto nella classe e con minor frequenza nel campo-giochi o nella palestra, in infermeria e in mensa. Anche la gita scolastica costituisce un momento a rischio per questi bambini.

L'accoglienza a scuola e l'integrazione nel contesto scolastico di un bambino che abbia già presentato reazioni di questo tipo necessita di stretti rapporti di collaborazione e dialogo tra la famiglia, il pediatra, il medico di riferimento per l'AA e la scuola, nonché della messa a punto e dell'attuazione di idonee strategie di educazione, di prevenzione e di intervento, che spesso tuttavia non sono previste o sono insufficienti. Queste dovrebbero includere tutte le figure coinvolte nell'ambiente scolastico:

- dietisti e/o medici che formulano la dieta speciale per il bambino allergico;
- personale preposto alla preparazione e all'erogazione del pasto (ditte dei c.d. pasti veicolati, cuochi, addetti alle mense);
- educatori, insegnanti, operatori scolastici e altre figure addette alla sorveglianza del bambino durante le ore di scuola;
- compagni di scuola e loro famiglie.

In particolare, per quanto riguarda educatori e insegnanti in Italia non è prevista alcuna formazione né informazione in merito alla conoscenza e alla prevenzione di tali reazioni e ad un primo intervento in attesa dell'arrivo dei mezzi di soccorso.

Anche la stesura della certificazione di allergia alimentare, momento chiave del rapporto fra i medici che diagnosticano la patologia e l'istituzione (Comune, scuola privata) che eroga il pasto all'utente allergico, riveste un ruolo di fondamentale importanza per la tutela di questi bambini. Considerati infatti lo sforzo e l'attenzione che vanno posti per ogni singolo caso nella formulazione di una dieta speciale per AA, nell'identificazione di ingredienti "sicuri" e nella preparazione ed erogazione del pasto, è fondamentale che la diagnosi sia corretta e precisa e che la certificazione sia chiara e dettagliata.

La correttezza e la precisione di diagnosi e certificazione sono inoltre condizioni fondamentali per consentire di tutelare i soggetti affetti da vere allergie ad alimenti, e in particolar modo quelli con forme più serie e gravi, evitando nel contempo di sovraccaricare i servizi e le cucine con richieste non motivate. L'eccesso immotivato di certificazioni di allergia può portare infatti ad un "super-lavoro" di tali strutture e alla necessità di porre estrema cura alla preparazione di troppi pasti, a discapito di quelli per i quali è invece assolutamente necessario mantenere alto il livello di attenzione.

Nel corso della trattazione verrà riportata l'esperienza della Città di Torino nella gestione della complessità delle procedure organizzative e gestionali a tutela dei bambini allergici ad alimenti (ed in particolare di quelli con pregressa anafilassi) inseriti in ambiente scolastico.

Protocollo di intesa in materia di somministrazione dei farmaci a scuola

A.A. Niccoli

U.O. Pediatria, Ospedale di Spoleto

La somministrazione di farmaci agli alunni nelle scuole è un problema che si presenta ancora privo di una normativa specifica di riferimento.

Gli studenti che frequentano ogni ordine e grado di scuola, a causa di patologie acute o croniche, possono avere la necessità della somministrazione di farmaci in ambito scolastico durante l'orario di scuola. Tale necessità, soprattutto per quanto riguarda le patologie croniche (diabete giovanile e asma bronchiale p.es.), o per le patologia acute non prevedibili (convulsioni febbrili, reazioni allergiche), non può e non deve costituire ostacolo alla frequenza scolastica dell'alunno; l'essere portatori di una patologia non deve costituire fattore di emarginazione per lo studente".

Si conviene che

A fronte di specifica richiesta/autorizzazione dei genitori degli alunni o di chi ne eserciti la potestà genitoriale, e di prescrizione (PLS, MMG Pediatra Ospedaliero), nel caso di specifiche patologie già riconosciute nell'alunno che si manifestano in modo acuto e non prevedibile, il dirigente scolastico individua il personale scolastico che, avendone dato la disponibilità e che opportunamente formato dalle Aziende ASL, interviene, se necessario, anche con la somministrazione di farmaci previamente consegnati dai genitori e custoditi a scuola.

Articolo 1: Specifiche patologie già riconosciute: "crisi convulsive", "asma bronchiale", "reazioni allergiche-shock anafilattico", "diabete giovanile".

Articolo 2: Richiesta/autorizzazione: il genitore in caso di bisogno di eventuale somministrazione di farmaci in ambito scolastico:

1. fa richiesta di somministrazione/autorizzazione alla somministrazione del farmaco al Dirigente Scolastico;
2. accompagna la richiesta di somministrazione con la presentazione di una certificazione medica redatta dal PLS, dall'MMG o dal Pediatra Ospedaliero;
3. fornisce il farmaco, tenendo nota della scadenza dello stesso, così da garantire la validità del prodotto in uso;
4. fornisce al dirigente scolastico un recapito telefonico al quale sia reperibile egli stesso o un suo delegato.

Articolo 3: Prescrizione/certificazione: la prescrizione/certificazione del MMG, del PLS, del Pediatra Ospedaliero deve specificare:

1. il nome dell'alunno;
2. la patologia dell'alunno;
3. l'evento che richiede la somministrazione di farmaci;
4. le modalità di somministrazione del farmaco;
5. la dose da somministrare;
6. la modalità di conservazione del farmaco;
7. gli eventuali effetti collaterali;
8. la non discrezionalità da parte di chi somministra il farmaco relativamente ai punti 4, 5, 6.

Articolo 4: Il Dirigente Scolastico a fronte di richiesta/autorizzazione e di prescrizione/certificazione:

1. organizza momenti formativi per l'intero personale scolastico in servizio nella sede scolastica dove è presente l'alunno affetto da specifica patologia, in collaborazione con l'Azienda ASL, la medicina del territorio (PLS, MMG) i Pediatri Ospedalieri;
2. individua, in primis fra il personale che è stato formato ai sensi del DM 388/2003 e si dichiara disponibile alla somministrazione, chi, in caso di bisogno, deve intervenire anche con la somministrazione del farmaco;
3. autorizza la somministrazione del farmaco da parte del personale scolastico;
4. indica, vista la prescrizione/certificazione, le modalità per la conservazione e la somministrazione del farmaco;
5. stende, in collaborazione con L'Azienda ASL, la medicina del territorio (PLS, MMG), i Pediatri Ospedalieri: il "piano personalizzato d'intervento", che descrive i comportamenti da attuare in caso di sintomatologia acuta e non prevedibile;
6. fornisce al genitore il "piano personalizzato d'intervento" suddetto.

Articolo 5: Il personale scolastico individuato dal Dirigente Scolastico per la somministrazione del farmaco:

1. partecipa a specifici momenti formativi;
2. provvede alla somministrazione del farmaco, secondo le indicazioni precisate nella prescrizione/certificazione e nel "piano personalizzato d'intervento";
3. aggiorna la "scheda riepilogativa sulle situazioni critiche verificatesi e sugli interventi effettuati".

Articolo 6: L'Azienda ASL tramite i distretti socio-sanitari, i medici curanti (MMG. PLS), Pediatri Ospedalieri:

1. organizza la gestione dei casi attraverso incontri che coinvolgono le parti interessate (familiari, operatori scolastici, …) dopo la segnalazione del Dirigente scolastico;
2. esprime pareri su richiesta del Dirigente Scolastico sui casi;
3. si rende disponibile a partecipare ad incontri di formazione degli operatori scolastici sulle specifiche patologie presenti fra gli alunni;
4. si impegna a garantire il necessario supporto nella redazione del "piano personalizzato d'intervento";
5. partecipa all'aggiornamento periodico del "piano personalizzato d'intervento".

Articolo 7: Autosomministrazione dei farmaci da parte degli studenti. L'autosomministrazione del farmaco è prevista laddove l'alunno, per età, esperienza, addestramento, è autonomo nella gestione del problema di salute. È previsto anche in questo caso che il genitore dia comunicazione al Dirigente Scolastico in merito al farmaco usato. Nel caso di studenti maggiorenni verrà fatta da parte dello studente comunicazione al Dirigente scolastico con presa d'atto da parte di quest'ultimo.

Articolo 8: Gestione dell'Emergenza. È in ogni caso prescritto il ricorso al Servizio Territoriale Emergenza (118) qualora si ravvisi la sussistenza di una situazione d'emergenza.

È in ogni caso prescritta l'informazione al genitore contestualmente all'evento acuto e non prevedibile.

Articolo 9: Durata della validità del presente protocollo d'intesa.

1. Il presente protocollo ha validità di tre anni a partire dalla stesura. Potranno essere concordati ulteriori aggiornamenti e integrazioni in conseguenza di modifiche normative o di specifiche necessità.
2. Almeno sei mesi prima della naturale scadenza del primo triennio, le parti si impegnano a verificare i risultati del protocollo e a ridefinire i termini degli impegni ed il successivo periodo di validità.

Le aziende ASL si impegnano ad informare del presente protocollo i PLS, gli MMS, i Pediatri Ospedalieri che possono aver in cura pazienti scolarizzati.

Il bambino con asma/anafilassi a scuola: dalle linee guida alla gestione territoriale

G. Baviera

Pediatra di Libera scelta, Roma

L'asma pediatrico rappresenta una patologia che negli ultimi anni si è dimostrata in crescita in tutto il mondo e che colpisce attualmente in media il 15% dei bambini. Sempre più si sente quindi la necessità di formare quelle figure assistenziali che ruotano intorno al bambino asmatico, per un miglioramento della sua qualità di vita, per una corretta gestione della malattia e soprattutto per la gestione delle emergenze. Le linee guida per il trattamento delle varie patologie rappresentano attualmente lo strumento più idoneo e funzionale per rendere uniformi i comportamenti medici nell'espletare gli atti più essenziali e clinicamente validi nei confronti del paziente. Per migliorare quindi la gestione del bambino asmatico occorre diffondere l'utilizzo di linee guida che prevedano modelli organizzativi e comportamentali univoci, capaci di influire sui comportamenti finora adottati, modificandoli verso la scelta di quelli più idonei al successo gestionale e terapeutico del bambino asmatico. Non bisogna però mai trascurare che, oltre alla scelta delle strategie terapeutiche di emergenza, occorrerà ricorrere agli strumenti più adeguati per la somministrazione dei

farmaci, dandone ampia dimostrazione ai familiari o facendoli provare direttamente al bambino, pena l'insuccesso certo della terapia.
La Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) su sollecitazione di FEDERASMA, la Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai malati asmatici e allergici e nell'ambito del protocollo d'intesa tra esse siglato, ha deciso di intraprendere una iniziativa in concerto con la SIP, la SIMRI e la SIMEUP, volta a diffondere le linee guida sulla gestione dell'attacco acuto di asma in pediatria. È sulla base di tali presupposti che abbiamo pensato di riassumere le linee guida SIP sul trattamento dell'attacco acuto d'asma pubblicate nel 2008, in pratiche tavole sinottiche che guidino il medico lungo passaggi decisionali a seconda dei sintomi presentati dal bambino. Si tratta di una esemplificazione pratica, ad uso dei pediatri di base e delle strutture pediatriche di pronto soccorso o di degenza in tutta Italia, a cui verranno inviate. Le tavole presentano dei colori diversificati a seconda del punteggio di gravità e degli *score* clinici che permettono di decidere rapidamente il tipo e le dosi di farmaco da somministrare. Vi sono inoltre dei fogli staccabili che verranno consegnati alla famiglia dallo stesso pediatra con le annotazioni personalizzate sulla gestione nell'attacco acuto domiciliare. Su questi fogli, oltre alla illustrazione dei *devices* da utilizzare a seconda dell'età del bambino, è riportato l'algoritmo per il controllo domiciliare dei sintomi, le dosi e il tipo di farmaci da somministrare in caso di nuovo attacco d'asma, prima di ricorrere al Pronto Soccorso.
Oltre l'asma bronchiale, che può manifestarsi con attacchi acuti tali da richiedere interventi immediati, anche le allergie alimentari sono particolarmente frequenti in età pediatrica interessando il 6-8% dei bambini sotto i tre anni e il 3-4% dei bambini in età scolare. Nei soggetti predisposti, l'assunzione accidentale di alimenti ai quali si è sensibili può causare reazioni anche gravi quali lo shock anafilattico. Se si considera che quasi la metà dei casi mortali (43%) avviene a scuola – in aula o alla mensa – si può dedurre che le reazioni allergiche agli alimenti in ambiente scolastico non sono eventi rari. Nonostante ciò, nel nostro Paese, non esiste una specifica normativa che regolamenti la gestione di questo tipo di emergenze che, per la loro gravità e rapida evoluzione, necessitano di personale qualificato in grado di riconoscere l'insorgenza della reazione allergica e abilitato ad intervenire immediatamente nella scelta e nella somministrazione dei farmaci salvavita.
Considerato che un bambino trascorre circa i 2/3 della sua giornata in ambito scolastico dove, in caso di urgenza medica l'unico comportamento che ci si può aspettare dal personale scolastico è il ricorso al 118, è in corso di svolgimento – proprio nell'ambito di un atteggiamento volto alla uniformità dei comportamenti per la gestione adeguata delle emergenze/urgenze – un progetto di cooperazione della durata di due anni, tra la Regione Lazio, l'Azienda Regionale Emergenza Sanitaria del Lazo ARES-118, FEDERASMA Onlus, l'Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche (ALAMA) aderente a FEDERASMA Onlus che vede la collaborazione a fianco del Comitato medico scientifico ALAMA, dei rappresentanti del Collegio IPASVI-Lazio, della Società ANIARTI "Associazione Nazionale Infermieri di Area critica" e delle principali Società Scientifiche di Allergologia, Pneumologia e dell'Emwergenza-Urgenza pediatriche e dell'età adulta (SIAIP-SIMRI-IFIACI-AAITO-FIMPST-AIPO-SIMER-PROGETTO LIBRA-SIMEUP-SIMEU). Questo progetto dal titolo "La gestione del paziente con crisi asmatiche e anafilassi nella fase preospedaliera" ha come obiettivo quello di sviluppare ed attivare procedure e protocolli operativi per la gestione in emergenza/urgenza del paziente asmatico e allergico attraverso la formazione del personale addetto all'emergenza e operante nelle strutture dell'ARES 118 nonché la stesura di appositi percorsi clinico assistenziali. Particolare attenzione verrà quindi posta alle problematiche connesse alla gestione delle emergenze in ambiente scolastico sia per ciò che riguarda le procedure di segnalazione ed intervento per la gestione del bambino allergico e asmatico durante l'orario scolastico, sia per il monitoraggio delle chiamate di soccorso che annualmente giungono, per varie cause, alle centrali dell'ARES 118 dalle scuole del territorio regionale. In particolare, l'acquisizione dei dati relativi a tale fenomeno nella regione Lazio potrà dare evidenza della dimensione del problema per stimolare e favorire la programmazione di idonee ed appropriate misure di intervento per la gestione delle emergenze sanitarie nella popolazione scolastica laziale. I risultati attesi si possono definire in:

- Gestione migliore ed efficace del paziente con crisi asmatiche e allergiche nella rete dell'emergenza con conseguente estensione del protocollo in tutta la regione.
- Identificazione di requisiti strutturali, tecnologici, organizzativi specifici per la gestione del paziente con crisi asmatiche acute e allergiche
- Promozione del protocollo clinico assistenziale del paziente critico a livello nazionale attraverso l'identificazione di interventi nell'ambito del Piano Sanitario Nazionale e di raccomandazioni nel Piano Nazionale di Linee Guida

In fine, sempre nell'ottica della tutela del bambino allergico-asmatico a scuola e facendo seguito alla Proposta di legge Regionale "Istituzione di presidi sanitari scolastici e norme per la prevenzione e il controllo delle malattie allergiche e dell'asma bronchiale", si è dato vita dall'anno scolastico 2007/2008 al progetto pilota "Un ponte tra Scuola e Sanità" che è attualmente in corso. Il progetto, realizzato dalla ASL-RMD nel Distretto Sanitario del XIII Municipio, ha portato alla realizzazione in via sperimentale di un presidio sanitario presso una Scuola Primaria individuata all'interno del Municipio stesso, che ha svolto funzioni diversificate sia di primo intervento che di educazione alla salute. Gli ottimi risultati ottenuti, evidenziati dai dati emersi a conclusione dell'anno scolastico, hanno spinto la ASL RMD ad ampliare il servizio estendendolo a cinque plessi scolastici (oltre 4000 studenti interessati) a copertura dei diversi quadranti del Municipio, estendendo ad un triennio la durata del progetto. Le varie attività svolte si possono riassumere in:

- Corsi di formazione e informazione realizzati.
- Educazione sessuale a 225 ragazzi di III media.
- Educazione ad una corretta alimentazione a 130 ragazzi di II media.
- Igiene delle mani per 400 bambini delle elementari.
- Corretto utilizzo del bagno a 150 bambini delle elementari.
- Prevenzione delle infezioni delle vie urinarie a 150 ragazzi delle elementari.
- Approccio all'emergenza a 325 ragazzi di III media.
- Igiene del cavo orale a 200 bambini della materna.
- Prevenzione e trattamento della pediculosi per le scuole materne, elementari e prime medie a circa 1000 bambini.
- Come chiamare il 118 a 150 bambini di V elementare.

Sono state effettuate 7722 prestazioni di assistenza sanitaria con solo 14 chiamate al 118 di cui 3 esitate in ricovero. Se si considera che nella regione Lazio nel 2008 il sistema ARES118/Lazio ha ricevuto 4.667 chiamate dalle scuole per diverse problematiche e che in particolare le richieste di soccorso rivolte dalle scuole alla Centrale Operativa di Roma e Provincia sono state 3.403 (in media 284 richieste al mese e 9 al giorno) corrispondenti all'1,3% di tutte le richieste pervenute e di queste il 93% ha richiesto l'invio di un mezzo di soccorso con conseguente di trasporto in ospedale del 52% dei casi, si può ben capire come l'istituzione di un presidio scolastico sanitario che copra una popolazione infantile consona alle risorse, possa rappresentare non solo un utile mezzo di educazione sanitaria ma un punto qualificato di intervento immediato con un notevole abbattimento dei costi dovuti ad interventi inappropriati.

L'importanza dei programmi sanitari-scolastici per migliorare lo stato di salute del bambino con asma e / o malattie allergiche

L. Chini, S. Corrente, M. Chianca, S. Graziani, M. La Rocca, R. Iannini, M.L. Yammine, R. Silenzi, R. Di Napoli, V. Moschese
Allergologia-Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma "Tor Vergata"

L'asma bronchiale e le malattie allergiche rappresentano le più comuni malattie croniche pediatriche e la loro alta incidenza in età scolare rende sempre più impellente la necessità di tutelare la salute di tali bambini anche nella scuola. La gestione della malattia allergica e dell'asma, in ambiente scolastico, significa però realizzare percorsi complessi e personalizzati che permettano di mettere in atto, proprio nella scuola, regole terapeutiche, comportamentali e ambientali. Tali programmi educazionali sanitario-scolastici, per essere di successo, debbono prevedere una reale integrazione tra scuola, bambini, genitori e medici. L'Allergologia-Immunologia Pediatrica del Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, ha ideato due progetti sanitario-scolastici, sperimentati da alcuni anni in alcune scuole di Roma e che hanno coinvolto circa 10.000 bambini. Tali progetti, fattivamente realizzati con la collaborazione della Medicina Preventiva delle ASL e della On Lus Associazione Volontari per Policlinico di Tor Vergata, con la sensibilizzazione dei pediatri di famiglia, hanno reso possibile la diagnosi precoce con gestione sanitaria appropriata, l'educazione familiare e scolastica sulle patologie, nonché la somministrazione di farmaci a scuola in caso di crisi acute. Infatti i programmi prevedono una prima fase di screening (con appropriati questionari) dei bambini con patologia accertata o sospetta allergica e/o asmatica; una seconda fase di sensibilizzazione con corsi articolati di educazione sulla patogenesi dell'asma e delle malattie allergiche nonché sulla terapia (di fondo e in acuto), rivolti agli operatori scolastici, alle famiglie e ai bambini; una terza fase di identificazione degli operatori scolastici volontari che, dopo corsi di formazione avanzata (per riconoscere precocemente i sintomi di asma e/o crisi allergica acuta e le terapie più idonee, con simulazioni pratiche di somministrazione di farmaci), siano in grado di aiutare i bambini in caso di necessità. Per tali bambini è prevista la presenza a scuola di un piano terapeutico personalizzato che non lasci discrezionalità a chi somministra i farmaci, autorizzato dal medico del Centro Specialistico, dal medico di Medicina Preventiva responsabile della scuola e dai genitori. In aggiunta, il programma specifico per i bambini con patologia asmatica, da noi brevettato con il nome Happy Air, mira anche a migliorare la loro funzionalità respiratoria, il loro grado di autostima e la loro qualità di vita. Infatti questi bambini svolgono, durante l'anno scolastico e nell'ambiente scolastico, sia una terapia respiratoria riabilitativa non convenzionale, costituita da un corso specifico di igiene della respirazione con una soprano, sia incontri di sostegno psicologico con formazione di piccoli gruppi, omogenei per età, in cui, condividendo le esperienze ed i problemi, si favorisce l'integrazione e la percezione del sé come non diverso rispetto agli altri.

I risultati ottenuti nei diversi anni hanno dimostrato che i nostri modelli internazionali tra Sanità e Scuola, con al centro i bisogni delle famiglie e dei bambini, sono riproducibili ed ogni anno hanno permesso l'identificazione di nuovi casi di asma nonché una migliore gestione terapeutica ed educazionale della malattia allergica sia a casa, sia a scuola. Nessuno dei bambini seguiti ha avuto necessità di ricovero e le crisi acute che si sono avute a scuola sono state risolte dagli operatori scolastici addestrati, senza necessità di chiamare il 118. Solo nel 20% degli interventi è stato necessario, nonostante la risoluzione della sintomatologia, inviare il bambino a casa. L'adesione da parte delle famiglie e degli operatori scolastici, motivati ad una loro attiva e fattiva partecipazione all'iniziativa, è stata molto elevata e i questionari dei genitori e dei bambini sulla qualità di vita, alla fine dei programmi, sono migliorati.

Possiamo quindi concludere che l'adeguata integrazione tra le diverse figure, sociali (operatori scolastici, capi d'istituto, genitori, associazioni di volontariato) e sanitarie (pediatri allergologi, medicina preventiva, pediatri di famiglia) permette la realizzazione di interventi finalizzati a valorizzare la Scuola come luogo propizio per la promozione, lo sviluppo e la tutela della salute dei bambini. Inoltre, il trasferimento di tali risultati in altre scuole, con la regionalizzazione dei protocolli, potrebbe, a fronte di una spesa iniziale, determinare un risparmio sulla spesa sanitaria poiché le cure di base sono meno costose di quelle ospedaliere e il trattamento di emergenza è più costoso di quello pianificato. Infatti, se si considera che circa il 50% dei bambini con sintomi asmatici sfugge ad una diagnosi precoce e circa il 40% dei pazienti in età pediatrica non segue correttamente le prescrizioni del medico, si comprende come con adeguati interventi sanitario-scolastici educazionali potrebbero essere evitati circa i tre quarti dei ricoveri di urgenza per asma e allergia alimentare.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 12,30-13,00

Sala 1

Come formulare una LG: il Grade

Conduce
V. Castella

Come formulare una LG: il Grade

D. Radzik
Pediatra di Famiglia, Asolo (TV)

Nell'attività medica quotidiana veniamo costantemente bombardati da migliaia di notizie riguardanti la nostra attività professionale provenienti da riviste specializzate, mass media e partecipazioni a Congressi, tanto da uscirne disorientati. Uno strumento relativamente nuovo fornito a supporto del medico negli ultimi anni, per prendere le decisioni cliniche più opportune riguardo un determinato intervento è rappresentato dalle Linee Guida (LG). Esse rappresentano "raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti per assistere medici e/o pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche".

Queste parole, se da un lato aiutano a definire alcune caratteristiche delle LG, hanno il limite, di non porre vincolo o regola per quanto riguarda i modi della loro produzione.

Si possono così distinguere *Evidence Based Guidelines* e *not EB Gui-*

delines. Il nucleo del primo approccio, che si caratterizza per il rigore della loro produzione, è rappresentato dalle prove stesse (evidence) che è necessario raccogliere attraverso una ricerca sistematica della letteratura relativa all'argomento che si intende trattare e da una loro valutazione con metodologia trasparente e riproducibile. La differenza fondamentale far i due tipi di Linea Guida risiede nelle tre caratteristiche principali, che caratterizzano le prime:

a) la multidisciplinarietà del gruppo che presiede alla produzione delle LG;
b) la valutazione sistematica delle prove scientifiche disponibili quale base per le raccomandazioni formulate *Qualità dell'informazione – livelli di evidenza;*
c) la classificazione (graduazione) delle raccomandazioni i*mportanza/rilevanza/fattibilità* in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono (es se si afferma che i cortisonici sistemici si possono utilizzare con la stessa efficacia una o due volte al giorno, si deve anche comprovare tale affermazione con degli studi che devono essere esplicitati).

Per ridurre al minimo i bias e gli errori di interpretazione è bene che gli estensori di una LG adottino un sistema di gradazione della forza delle raccomandazioni che intendono suggerire. Esistono diversi modelli a questo proposito. Negli ultimi anni a fronte della presenza di innumerevoli sistemi di graduazione, alcuni spesso complicati, che potevano alla fine creare confusione, gli editori delle principali riviste scientifiche internazionali hanno cercato di unificare i loro sforzi per creare una metodologia di comportamento, in questo campo, condivisa. Un gruppo di studiosi multidisciplinare ha creato così il GRADE (Grading of Recomendations Assessment, Development and Evaluation System), che è diventato in poco tempo l'approccio preferito dalle principali riviste internazionali scientifiche realizzando un processo sequenziale che parte con la definizione di alcuni quesiti clinici ben circostanziati, che riguardano l'argomento prescelto dalla LG, per poi continuare con la ricerca dell'evidenza disponibile, con la sintesi e la valutazione della sua qualità e terminare con raccomandazioni non ambigue capaci di rispondere alle domande, che gli sviluppatori si sono posti inizialmente.

Definire un quesito clinico in modo strutturato

Qualsiasi domanda di gestione di un problema clinico deve essere costituito da 3 componenti: la popolazione di pazienti a cui si riferisce, il tipo di intervento/esposizione considerati e l'esito di interesse.

Identificare la qualità dell'evidenza

Per rispondere è necessario realizzare una ricerca esaustiva della letteratura allo scopo di selezionare tutti gli studi di migliore qualità (Revisioni sistematiche, Metaanalisi, Studi Clinici Randomizzati e in mancanza di questi studi osservazionali, case report, ecc.) per ciascun argomento.

Sintetizzare l'evidenza

Dopo aver reperito le fonti si preparano delle schede (i profili) che riassumono le principali caratteristiche degli studi trovati (tipo di disegno, limitazioni, principali risultati)

Valutare la qualità dell'evidenza

La decisione se seguire o meno una certa strategia di trattamento non dipende soltanto dall'entità dei risultati trovati negli studi, ma anche dal grado con il quale possiamo essere confidenti che la stima dell'effetto sia effettivamente corretta. Basandosi su questo concetto il sistema GRADE classifica la qualità dell'evidenza in 4 categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa (Tab. I.).

Come in altri sistemi di classificazione il disegno dello studio rimane cruciale nel determinare il grado di confidenza nella correttezza della stima, ma certi limiti o meriti possono modificare in basso o in alto questo giudizio.

Gli Studi Clinici Randomizzati con disegno rigoroso e senza limitazioni metodologiche partono da un'alta qualità di evidenza, ma esistono dei limiti che possono modificare verso il basso questo giudizio.

Tab. I.

Qualità dell'evidenza e definizioni.
Qualità alta: è molto poco probabile che ulteriori ricerche modifichino la nostra confidenza nella stima dell'effetto.
Qualità moderata: è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante nel nostro grado di confidenza nella stima dell'effetto e che possano modificare la stima stessa.
Qualità bassa: è molto probabile che ulteriori ricerche abbiano un'importante impatto sul nostro grado di confidenza nella stima dell'effetto ed è probabile che modifichino la stima stessa.
Qualità molto bassa: qualsiasi stima dell'effetto è molto incerta.

Tab. II.

Fattori che possono diminuire la qualità dell'evidenza.
Limiti nel disegno dello studio che possono distorcere (to bias) le stime dell'effetto di un trattamento.
Inconsistenza o variabilità dei risultati.
Incertezza nella direzione: si determina quando per esempio non c'è un confronto diretto fra due terapie alternative.
Imprecisione per lo scarso numero di partecipanti.
Bias di pubblicazione, es. piccolo numero di studi sponsorizzati da una stessa azienda, mancata identificazione di tutti gli studi (tipicamente quelli con nessun risultato).

Gli studi osservazionali partono da una bassa qualità di evidenza, ma se hanno certi meriti, è possibile modificare in alto questo giudizio.

Fattori che possono aumentare la qualità dell'evidenza

Gli studi osservazionali anche se ben realizzati partono generalmente da un basso livello di evidenza, ma in alcune circostanze questo può aumentare

Una volta che gli studi sono stati valutati e sintetizzati, l'approccio del gruppo di lavoro GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) prevede la stesura di raccomandazioni, relative ai quesiti clinici posti inizialmente; questi non vengono fatti derivare strettamente come nei precedenti sistemi di graduazione solo dalla qualità dell'evidenza, ma risultano dell'integrazione fra quest'ultima e un bilancio fra i benefici dell'intervento da una parte e i rischi, il carico della malattia e i costi dall'altro; in questo modo il sistema GRADE consente forti raccomandazioni supportate da evidenze che possono anche essere di bassa qualità, perché derivate da studi osservazionali e nello stesso tempo raccomandazioni deboli basate su evidenze di alta qualità.

Decidere la forza di una raccomandazione

La forza con la quale viene raccomandato un intervento da parte degli estensori ad esempio di una Linea Guida, riflette il grado in cui si può essere confidenti che i suoi effetti positivi superino quelli negativi. Anche se il bilancio fra gli effetti desiderabili ed indesiderabili è in realtà un continuum, il sistema GRADE classifica le raccomandazioni in maniera dicotomica, in *forti* o *deboli*.

Forte raccomandazione a favore (grado 1): viene fornita quando si è confidenti che gli effetti desiderabili di un intervento superino quelli indesiderabili. Naturalmente sarà possibile suggerire anche una *forte raccomandazione contro* un intervento quando il pannello organizzatore della LG è certo che gli effetti desiderabili NON superino quelli indesiderabili.

Debole raccomandazione a favore (grado 2): quando gli effetti desiderabili di un intervento probabilmente superano quelli indesiderabili, ma il pannello è meno confidente o *contro*, quando il pannello è incerto se gli effetti desiderabili NON superino quelli indesiderabili.

4 sono i punti che devono essere considerati per decidere la forza di una raccomandazione:

- Incertezza sul bilancio fra effetti desiderabili ed indesiderabili.
- Qualità dell'evidenza.
- Incertezza o variabilità nei valori e nelle preferenze dei pazienti.
- Esempio di *raccomandazione forte*: l'uso dell'aspirina a breve termine riduce il rischio relativo di morte dopo un infarto del miocardio del 25%. L'aspirina ha effetti collaterali minimi e bassi costi. Il valore e le preferenze delle persone sono tali che virtualmente quasi tutti i pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio, desidererebbero, se sono in grado di comprendere il risultato ottenuto, optare per questo tipo di intervento.
- Incertezza se l'intervento rappresenta un utilizzo saggio delle risorse, esempio di_*raccomandazione forte*: l'uso dell'aspirina, farmaco a basso costo nella profilassi dello stroke nei pazienti con TIA; esempio di_*raccomandazione debole*: l'alto costo dell'omozilumab nel trattamento dell'asma severo. Man mano che il rapporto fra rischi e benefici diviene più bilanciato la decisione se intraprendere la terapia risulta sempre più influenzata anche dai costi. Quando il medico si trova di fronte ad un intervento con una debole raccomandazione può illustrare al paziente i vantaggi e gli svantaggi della terapia e assicurarsi che la decisione definitiva venga presa in accordo con i valori del paziente stesso.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 14,30-15,45

Sala 1

Angolo ipersensibilità ai farmaci

Conducono
G. Angelini, R. Bernardini

Atopia e rischio perioperatorio

F. Franceschini
SOD Pediatria, Ospedale Specializzato Materno-Infantile "G. Salesi", Ancona

L'alta prevalenza di malattie allergiche nell'infanzia fa si che gli anestesisti sempre più spesso siano chiamati ad operare su bambini affetti da tali patologie, alcune delle quali possono costituire importanti fattori di rischio per la comparsa di reazioni allergiche perioperatorie. Le reazioni di ipersensibilità che insorgono durante l'anestesia rappresentano il 9-19% delle complicazioni peri-operatorie e determinano un tasso di mortalità tra il 5 e il 7% [1]. Il meccanismo patogenetico dell'anafilassi perioperatoria è IgE-mediato solo in circa il 60% dei casi; negli altri casi è solitamente costituito dalla liberazione aspecifica di istamina [2].

Per ridurre al minimo i rischi è di fondamentale importanza per l'anestesista conoscere i principali allergeni a cui è esposto il paziente durante l'anestesia ed indagare in ogni bambino su presenza, tipo e gravità di eventuali malattie allergiche, allo scopo di identificare i soggetti a maggior rischio di reazioni perioperatorie.

Allergeni e anestesia – Le sostanze più frequentemente causa di reazioni allergiche durante l'anestesia sono i miorilassanti (62%), il latice (16,5%) gli ipnotici (7,4%), gli antibiotici (4,7%), i colloidi (albumina, destrani, gelatine: 3,6%). Molto più raramente sono in causa oppioidi e anestetici locali [3]. I miorilassanti rappresentano la categoria di farmaci più spesso implicati e tra questi sono particolarmente importanti succinilcolina, rocuronio, atracurio [4]. L'ampia cross-sensibilizzazione tra i vari composti (presente in circa il 70% dei casi), la possibilità di insorgenza di anafilassi perioperatoria anche in assenza di precedenti esposizioni e la persistenza della sensibilizzazione anche dopo anni dalla reazione allergica hanno portato ad ipotizzare l'esistenza di una frequente esposizione ambientale della popolazione ad antigeni cross reagenti con questi farmaci. Gli ioni di ammonio quaternario, presenti sia nella molecola dei curarici che in molti cibi, farmaci, cosmetici, antisettici ed altri prodotti industriali sono ritenuti i più probabili epitopi allergenici in causa [5]. La gravità e la frequenza delle reazioni allergiche a questi farmaci in corso di anestesia hanno indotto a studiare l'opportunità della valutazione preoperatoria nei soggetti a rischio. Tuttavia, tra i vari fattori di rischio studiati (sesso femminile, atopia, anamnesi di allergia a farmaci, esposizione precedente e/o sensibilizzazione a miorilassanti, esposizione professionale a ioni ammonio quaternario) il solo su cui vi sia un consenso unanime è rappresentato dal sesso femminile; per tale motivo lo screening preoperatorio è sconsigliabile [6].

I soggetti a rischio – I principali elementi da indagare, ove possibile, prima di sottoporre un paziente ad anestesia, sono rappresentati dalle reazioni avverse insorte durante precedenti anestesie e dalla presenza di una malattia allergica; tra queste assumono particolare importanza l'asma e l'allergia a farmaci, latice e alimenti.

Non vi sono dimostrazioni certe che la semplice presenza di *atopia* rappresenti un fattore di rischio per la comparsa di reazioni allergiche perioperatorie. Tuttavia la maggiore frequenza di allergia al latice nei soggetti atopici, evidenziata in diversi studi, fa sì che lo stato atopico debba essere considerato un fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni allergiche perioperatorie dovute a tale allergene [7]. Inoltre la dimostrazione che i mastociti ed i basofili dei soggetti atopici presentano una maggior facilità di rilascio di istamina (*releasability*) rispetto ai non atopici induce a ritenere che l'atopia possa rappresentare un fattore di rischio anche per le reazioni perioperatorie dovute all'azione "istamino-liberatrice" di particolari sostanze, come alcuni miorilassanti (atracurio e mivacurio), propofol, soluzioni parenterali contenenti gelatina, soprattutto qualora vengano iniettate endovena rapidamente [8].

La sensibilizzazione al latice, molto diffusa nella popolazione generale (la prevalenza varia tra lo 0,6% e il 6,4% a seconda degli studi e tende ad aumentare con l'età) non sembra rappresentare un importante fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni allergiche perioperatorie, anche se la presenza di IgE specifiche per latice oltre un certo livello soglia potrebbe condizionare o favorire la comparsa di manifestazioni cliniche ad esso correlate [9]. Le percentuali di rischio più elevate di reazioni allergiche al latice durante l'anestesia si riscontrano nei soggetti in cui la sensibilizzazione allergica si associa con storia di reazioni cutanee immediate da contatto con oggetti in latice, o si riscontra in particolari categorie di bambini (multi operati, affetti da spina bifida o anomalie urogenitali).

La presenza di allergia alimentare, in particolare per alimenti cross-reagenti con il latice (es. kiwi, banana, pesca, melone: latex fruit syndrome) va sempre attentamente valutata, in quanto i soggetti con tali allergie possono presentare cross-reazioni con il latice clinicamente importanti [10]. La carenza di studi in età pediatrica in merito alla latex fruit syndrome rende consigliabile in tutti i casi (sia nei bambini con allergia dimostrata ad alimenti cross-reattivi con il latice, sia in quelli con semplice sensibilizzazione) l'adozione di misure preventive (*latex-free*) in ambiente anestesiologico.

Anche se la comparsa di eventi avversi peri-operatori *nel bambino con asma* non è particolarmente frequente (2-4% dei casi), la presenza e il buon controllo di tale patologia vanno attentamente ricercati in sede pre-operatoria attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente. Infatti l'iperreattività bronchiale, condizione tipica ma non esclusiva dell'asma, costituisce un importante fattore di rischio di broncospasmo peri-operatorio [11].

Qualora sia presente nell'anamnesi una *reazione avversa inspiegabile insorta durante una precedente anestesia,* si dovrebbe eseguire una consulenza allergologica prima di sottoporre il paziente a successivi interventi. La diagnostica allergologica per farmaci o altre sostanze utilizzate durante l'anestesia si avvale principalmente dei test cutanei (prick ed intradermoreazioni), che presentano buona sensibilità (intorno al 95%), elevata riproducibilità (88%) e predittività altamente significativa, purché siano effettuati con una metodologia codificata [2]. I test cutanei, che vanno eseguiti almeno dopo 4-6 settimane dalla comparsa della reazione, vengono praticati utilizzando concentrazioni diverse per ciascun farmaco, recentemente standardizzate. Nel caso dei miorilassanti la frequente cross-reattività tra i vari composti rende necessario testare la maggior parte dei curarici presenti in commercio [12]. I soggetti con una allergia nota a farmaci di cui non è previsto l'utilizzo durante l'anestesia non devono essere considerati a rischio e quindi non dovrebbero essere sottoposti ad accertamenti allergologici preventivi [13].

Bibliografia

1. Malinowsky JM, Decagny S, Wessel F, et al. *Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients.* Acta Anaesthesiol Scand 2008;52:175-81.
2. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice.* J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15:91-101.
3. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesiain France in 1999-2000.* Anesthesiology 2003;99:536-45.
4. Mertes PM, Laxenaire MC. *Adverse reactions to neuromuscular blocking agents.* Current Allergy Asthma Rep 2004;4:7-16.
5. Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, et al. *Immunoglobulin E antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool.* Anesthesiology 2007;107:253-9.
6. Laxenaire MC. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia.* Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:650-65.
7. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, et al. *Risk factors for latex allergy in 54 children with atopy and latex sensitisation.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:199-200.
8. Mamie C, Habre W, Delhumeau C, et al. I*ncidence and risk factors of perioperative respiratory adverse events in children undergoing elective surgery.* Paediatr Anaesth 2004;14:218-24.
9. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, et al. *Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization.* Clin Exp Allergy 1999;29:681-6.
10. Blanco C. *Latex fruit syndrome.* Curr Allergy Asthma Rep 2003;3:47-53.
11. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PRM. *Anesthetic management in asthma.* Minerva Anestesiol 2007;73:357-65.
12. Mertes PM, Monerette Vautrin DA, Leynadier F, et al. *Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agents.* Anesthesiology 2007;107:245-52.
13. Hepner DL, Castells MC. *Anaphylaxis during the perioperative period.* Anesth Analg 2003;97:1381-95.

Il bambino con sospetta ipersensibilità alle beta-lattamine"

S. Caimmi, D. Caimmi, G.L. Marseglia

Dipartimento di Scienze Pediatriche Università Di Pavia Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo"

La frequenza di allergie a farmaci nella popolazione generale è più precisa per i beta- lattamici, che per gli altri antibiotici e interessa dall'1 al 10% della popolazione [1].

Sono passati più di 80 anni da quando Fleming ha pubblicato la sua scoperta della penicillina (1929). Chain e Florey riuscirono 10 anni più tardi a produrre grandi quantità di penicilline a partire dal *Penicillium notatum.*

L'allergia alla penicillina viene riportata con una frequenza di circa 10-20% dei pazienti ospedalizzati. Questo fatto comporta il cambiamento della classe di antibiotici in numerosi pazienti. I beta- lattamici costituiscono un gruppo di antibiotici poco costosi ed ad alta efficacia e l'OMS raccomanda la penicillina come essenzialmente e indiscutibilmente utile come primo approccio terapeutico in caso di terapia antibiotica [2].

È importante conoscere la struttura dei beta-lattamici per comprendere i meccanismi che sottendono la risposta immunitaria e le reazioni crociate tra ciascuna famiglia. Per definizione i beta- lattamici contengono tutti un anello beta lattamico a 3 atomi di carbonio e sono costituiti dalle classi di penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobattamici a cui si aggiungono gli inibitori delle beta- lattamasi, che non posseggono attività antibatterica intrinseca.

Tali molecole con il loro peso molecolare (< 500 daltons) agiscono come apteni [3 4] e inducono una risposta immunologica eterogenea a volte umorale, altre cellulare. Le beta lattamine sono in grado di indurre tutti i tipi di reazioni immunologiche secondo la classificazione di Gell e Coombs (Tab. I). L'allergia reaginica di tipo immediato sostenuta dalle IgE è la forma più studiata. Le reazioni ritardate possono invece riconoscere diversi meccanismi: citotossicità IgG dipendente responsabile di leuco-neutropenia o anemia emolitica; ipersensibilità dovuta a complessi immuni (malattie sieriche o eruzioni maculo-papulose); ipersensibilità ritardata, cellulo-dipendente, in causa in certe eruzioni maculo-papulose a comparsa tardiva.

La pelle è un target frequente in corso di reazioni allergiche a farmaci. La patogenesi di alcune reazioni cutanee non è ancora completamente nota. Sembra che sia responsabile una risposta immunitaria cellullo-mediata (tipo 4). In effetti le biopsie cutanee hanno permesso di mettere in evidenza un'infiltrazione di cellule mononucleate con una predominanza di linfociti T [5 6]. È del tutto probabile che numerose reazioni che vengono riportate siano la conseguenza di infezioni virali. Può darsi anche che i sintomi osservati risultino da una reazione antivirale esacerbata dalle β-lattamine, tenuto conto del fatto che, *in vitro*, le penicilline esercitano sia effetti di attivazione policlonale sia di inibizione sui linfociti [7 8].

La diagnosi poggia sui dati che emergono dall'anamnesi, dai test *in vivo* (prick-test, test intradermici e test epicutanei o patch test) e dai test *in vitro* (Radioallergosorbent test ed eventualmente il test di trasformazione dei linfociti).

L'anamnesi costituisce una tappa essenziale della presa in carico del paziente: deve riuscire a determinare i farmaci responsabili delle manifestazioni allergiche precisando l'intervallo di apparizione e la gravità della reazione per differenziare le reazioni gravi (shock anafilattico, edema di Quincke, broncospasmo, sindrome di Stevens-Jonhson, citopenia autoimmune) o non gravi (eruzioni maculopapulose, orticaria, congiuntivite o rinite). Le reazioni cliniche di tipo anemia emolitica o di nefrite immuno-allergica controindicano definitivamente la riassunzione della classe dell'antibiotico sospetto [9].

La Società Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha riunito in questi ultimi anni un gruppo di lavoro multidisciplinare per standardizzare la diagnosi: ENDA (*European Network for Drug Allergy)*.

Tab. I. Classificazione delle reazioni immunologiche provocate dai farmaci.

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

(Adattata di Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 2003;139:683-93; e di Portales-Casamar S, Demoly P. CD-Rom Encyclopédique d'allergologie. RESIP, 2006.
FcR: recettore di membrana cellulare per le immunoglobuline; DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EPF: eritema pigmentato fisso.

Sono state quindi allestiti e resi disponibili un questionario, raccomandazioni generali sulla pratica dei test cutanei [10], raccomandazioni sulla pratica dei test di provocazione [11], sulle esplorazioni delle reazioni immediate e non immediate ai β-lattamici [12 13].

I test *in vivo* sono in grado di esplorare tutte le reazione di ipersensibilità immediata dovuta ad accidenti allergici da farmaci [5]. Di preferenza vanno realizzati dopo 4-6 settimane dalla manifestazione allergica e in assenza di assunzione di farmaci, che possano interferire (antistaminici, beta-bloccanti). Per sicurezza, vanno eseguiti sistematicamente i prick test, quindi, in caso di negatività degli stessi, seguono i test intradermici a tre concentrazioni diverse e progressivamente crescenti. In caso di reazioni gravi, come lo shock anafilattico, è prudente cominciare il test intradermico con concentrazioni più deboli. Per le penicilline, i test cutanei sono ben standardizzati. Il gruppo penicilloile, o determinante maggiore, risulta dalla degranulazione della penicillina, è stato accoppiato chimicamente a una proteina carrier (la polilisina) per formare il complesso immunogeno: penicilloil-polilisina (PPL). I determinanti minori liberati dal metabolismo della penicillina sono labili e non possono essere utilizzati sotto questa forma per i test [4]. È anche utilizzata la combinazione di benzilpenicilline, benzilpenicilloate e di benzilpenilloate, chiamata insieme di determinanti minori (MDM).

I test cutanei in patch hanno un grande valore per la diagnosi di dermatite da contatto di origine farmacologica o quando si osserva una reazione cutanea non immediata in corso di somministrazione di penicilline.

Il *challenge* deve essere effettuato in ambiente ospedaliero con l'obiettivo prevalentemente di escludere un'allergia per un antibiotico piuttosto che dimostrarne la responsabilità. Viene proposto a pazienti con test cutanei negativi. Sono necessarie delle misure di precauzione: fleboclisi del paziente e controllo clinico e dei parametri vitali regolare (ogni 30 minuti). La somministrazione del farmaco comincia con dosi molto basse, che aumentano in modo progressivo, per gradi, in assenza di reazione allergica. La dose cumulativa finale si deve attenere alla posologia quotidiana. In caso di comparsa di reazione allergica va interrotto il test. La reintroduzione del farmaco può essere continuata a domicilio, alla dose terapeutica, per più giorni, in caso di reazioni ritardate e benigne. I challenge vengono realizzati a distanza dall'episodio (almeno di un mese), utilizzando il farmaco e la via di somministrazione iniziale in causa. Non vengono praticati se il farmaco responsabile è poco utilizzato e/o le alternative sono numerose e quando la reazione è stata grave (scollamento cutaneo, interessamento di mucose che faccia sospettare una dermatosi bollosa, eritema maculo-papuloso esteso con febbre elevata, ipereosinofilia, citolisi epatica che faccia sospettare una DRESS, una pustolosi eritematosa acuta generalizzata, con interessamento multiorgano e vascularitі). Le diverse tappe che portano a una diagnosi di certezza possono essere così schematizzate:

- presenza di una storia clinica compatibile con un'allergia ai farmaci;
- test cutanei positivi e validati;
- test di provocazione positivo (realizzato unicamente per i farmaci di cui i test sono risultati negativi e validati o non validati o impossibili e in assenza di controindicazioni).

Il challenge costituisce il test di massima sensibilità, ma non può essere realizzato che sotto una stretta sorveglianza e quindi unicamente in alcuni centri specializzati, associati a un reparto di rianimazione [14]. Le indagini biologiche sono tutt'oggi ancora limitate nell'esplorazione dell'allergia ai farmaci. Tuttavia, queste esplorazioni permettono a volte di valutare la gravità della reazione e di orientare verso un meccanismo immuno-patologico (istaminemia, triptasemia), ma difficilmente di identificare il farmaco in causa [15]. Resta ancora da definire la posizione dei test biologici nella diagnosi di allergia ai farmaci: pochi sono stati validati, la loro riproducibilità e il loro valore predittivo deve essere ancora stabilito. Attualmente la citometria di flusso sembra essere la tecnica più promettente.

I consigli che possono essere dati una volta che la diagnosi è stata dimostrata dipendono dai determinanti implicati. Se interessa l'anello beta- lattamico andranno evitate tutte le penicilline. La frequenza delle reazioni crociate è del 10% tra le cefalosporine e le penicilline: si tratta principalmente delle catene laterali e non dell'anello betalattamico e dunque le cefalosporine di prima, ma non di seconda e terza generazione. Si potrà somministrare una cefalosporina se i test cutanei per tale cefalosporina sono negativi e dopo l'esecuzione di un challenge sotto attenta sorveglianza. Fino all'esecuzione di tale test il paziente deve essere considerato come allergico tutte le beta lattamine.

Bibliografia

1 Lin RY. *A perspective on penicillin allergy.* Arch Intern Med 1992;152:930-7.

2 Rosário NA, Grumach AS. *Allergy to beta- lactams in pediatrics: a practical approach.* J pediatr (Rio J) 2006;82:S181-8.

3 Portales-Casamar S, Demoly P. *CD-Rom encyclopédique d'allergologie.* RESIP, édition 2005.

4 Levine BB. *Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man.* N Engl J Med 1966;275:1115-25.

5 Weiss ME, Adkinson NF. *Diagnostic testing for drug hypersentivity.* Immunol Allergy Clin North Am 1998;18:731-44.

6 Pichler WJ, Yawalkar N. *Allergic reactions to drugs: involvement of T cells.* Thorax 2000;55(Suppl 2):S61-5.

7 Levy M. *Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions.* Drug Saf 1997;16:1-8.

8 Haverkos HW, Amsel Z, Drotman DP. *Adverse virus-drug interactions.* Rev Infect Dis 1991;13:697-704.

9 Mendelson LM. *Adverse reactions to b-lactam antibiotics.* Immunol Allergy Clin North Am 1998;18(Suppl 4):745-57.

10 Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. *Drug hypersensitivity questionnaire.* Allergy 1999;54:999-1003.

11 Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations.* Allergy 2003;58:854-63.

12 Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics.* Allergy 2003;58:961-72.

13 Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. *Diagnostic of non-immediate reactions to beta-lactam antibiotics.* Allergy 2004;59:1153-60.

14 Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction.* Ann Intern Med 2004;140:1001-6.

15 Demoly P, Arnoux B. *Explorations biologiques des allergies médicamenteuses.* Rev Fr Allergol Immunol Clin 2004;44:450-5.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 15,45-17,00

Sala 1

Angolo allergia alimentare

Conducono
M. Calvani, R. Francavilla

Matrix Effect e cottura degli alimenti: quali implicazioni nel management dell'allergia alimentare

M. Bergamini
Pediatra di famiglia, Azienda Sanitaria Locale di Ferrara

La lavorazione dei cibi (*processing*) quale potenziale fonte di modificazione della tolleranza agli alimenti da parte dei singoli individui fu identificata abbastanza addietro nella storia della ricerca allergologica alimentare, fin dalla classica descrizione del fenomeno di Prausnitz e Kustner caratterizzato da una ipersensibilità nei confronti del pesce crudo ma non di quello cotto [1].

I principali metodi di lavorazione dei cibi sono sempre stati quelli della rimozione (sgusciatura, pelatura), della preservazione/conservazione (acidificazione, affumicatura, salatura, messa sottaceto, essiccatura, riscaldamento effettuato a secco o in ambiente umido) e, più avanti nel tempo, della produzione, anche industriale, di cibi finiti complessi. Queste ultime procedure fanno spesso risultare le proteine dei cibi conglomerate all'interno di una massa non solubile insieme a grassi, zuccheri e fibre vegetali.

Nuove strutture tipicamente derivanti dai vari sistemi di processamento dei cibi sono inoltre le spume, contenute nelle meringhe, nel pane o nelle mousses; le emulsioni, come salse o mayonnaise; certe textures gelificate come l'albume d'uovo bollito, le gelatine o gli yoghurt.

Per quanto riguarda l'effetto del riscaldamento sulle componenti allergeniche degli alimenti abbiamo a disposizione l'esempio, ottimamente studiato a livello molecolare, della α-lattoalbumina [α-La] [2]: sottoposta a trattamento termico o a modificazioni del pH, questa proteina di forma globulare si destruttura parzialmente assumendo una conformazione meno avviluppata e perdendo così, in parte, la propria struttura terziaria. Essa mantiene però, quasi interamente, la struttura secondaria in modo tale che gli epitopi ad essa direttamente correlati continuino ad essere espressi (così come avviene per gli epitopi lineari, localizzati in regioni proteiche a struttura primaria, meno sottoposte a variazioni dinamiche). Gli epitopi conformazionali invece, correlati alla struttura terziaria parzialmente perduta, vengono anch'essi perduti. Si suppone che anche una delle altre proteine fondamentali del latte, la β-lattoglobulina [β-Lg], si comporti allo stesso modo della α-lattoalbumina, in quanto dotata di analoga struttura globulare.

L'impatto dei processi di riscaldamento e cottura sui differenti tipi di allergeni alimentari è variabile e può essere così classificato [3]:

a. *Allergeni labili*: proteine che si dispiegano al calore e possono andare incontro alla reazione di Maillard se si trovano all'interno di cibi ricchi di carboidrati; a questa categoria appartengono gli omologhi Bet v 1 della frutta (ad es. Mal d 1 e Pru av 1).
b. *Allergeni parzialmente denaturabili*: le proteine si dispiegano parzialmente al calore e sono in grado di aggregarsi in emulsioni o reti molecolari; la reazione di Maillard può aumentarne la carica allergenica; ne sono esempi le Cupine (ad es. Ara h 1) e le Lipocaline (β-Lg e α-La del latte).
c. *Allergeni in grado di riavvolgersi nuovamente*: le proteine si dispiegano molto parzialmente al calore per poi riavvolgersi durante il raffreddamento; la reazione di Maillard potenzia l'allergenicità; appartengono a questa categoria le LTP non specifiche, le 2S albumine come Mal d 3, la tropomiosina e la parvalbumina.
d. *Allergeni a struttura mobile*: le proteine hanno regioni che non sono strette fra loro da legami rigidi, pertanto esse non si denaturano al calore; ne sono esempi la caseina, l'ovomucoide dell'albume d'uovo e le *seed storage prolamins* del grano, ovvero il glutine.

Da questa classificazione risulta evidente l'importanza che, oltre alla cottura, viene ad assumere la microstruttura dei cibi (*food matrix*) nei quali gli allergeni proteici sono conglobati [4 5], sia per vie naturali come ad esempio nelle cellule dei tessuti vegetali, sia come conseguenza dei vari processi di lavorazione alimentare. Le interazioni che si verificano all'interno dei cibi più complessi fra proteine, grassi e zuccheri, tendono generalmente a ridurre il potenziale degli allergeni, che risulterebbero intrappolati nella matrice e meno solubili nei fluidi digestivi dell'apparato intestinale; di conseguenza essi risulterebbero meno disponibili per la presentazione al sistema immunitario della mucosa intestinale [2]. In altri casi invece, come ad esempio quello di alcune proteine del grano, la composizione glucidica della matrice potrebbe

rendere più allergizzanti i cibi a causa di una minor digestione gastrica di epitopi proteici che, nell'alimento isolato, giungerebbero digeriti e quindi inattivati, nel tratto intestinale [5].

La ricerca allergologica ha sviluppato negli anni più recenti alcuni lavori clinici tesi a dimostrare che, in alcune categorie di soggetti sicuramente allergici al latte o all'uovo, la somministrazione di questi stessi alimenti, sottoposti ad elevate temperature e inseriti in prodotti alimentari complessi contenenti grano, può essere ben tollerata, consentendo di aumentare la varietà dei cibi assunti da questi pazienti. Altra ipotesi in fase di studio è poi l'induzione, dopo un periodo di dieta con l'alimento cotto, di una tolleranza verso l'alimento nativo non riscaldato.

I bambini allergici al latte sono circa il 2,5% della popolazione [6], quelli allergici all'uovo circa l'1,6% [6 7]. Questi due alimenti sono anche fra quelli maggiormente responsabili, in Italia, di anafilassi e reazioni allergiche gravi [8]. D'altro canto, i cibi che li contengono rappresentano un gruppo di alimenti ad alto contenuto energetico e ad elevata palatabilità, soprattutto nell'età infantile: è ben comprensibile dunque quanto importante sarebbe poter consentire la libera assunzione di alcuni di essi.

Negli ultimi due anni sono apparsi in letteratura alcuni importanti lavori del gruppo di ricercatori della Mount Sinai Medical School di New York che hanno approfondito, non solo la tolleranza di latte e uovo molto cotti da parte di alcuni fenotipi di bambini con allergia agli stessi alimenti consumati crudi, ma anche il mantenimento di tale tolleranza nel tempo.

Gli autori della ricerca sul latte molto cotto [9] sono partiti da due considerazioni incrociate: la prima è che i bambini che superano la loro allergia al latte possiedono soprattutto anticorpi IgE nei confronti di epitopi conformazionali, a differenza di quelli che rimangono allergici i quali possiedono in particolar modo IgE verso epitopi lineari [10]; la seconda è che il riscaldamento del latte a temperature molto elevate comporta la perdita di epitopi conformazionali, ad esempio quelli delle sieroproteine, ma non perdita di epitopi lineari, come ad esempio quelli della caseina. Essi hanno dunque ipotizzato che il riscaldamento del latte possa indurre una tolleranza verso di esso e hanno ideato uno studio nel quale 100 bambini dell'età media di 7,3 anni vennero arruolati e quindi sottoposti a challenge orale in aperto somministrando quantità predeterminate, e suddivise (un quarto di porzione ripetuto per quattro volte in un'ora) di due cibi cotti a temperature da forno (una focaccia e un wafer, riscaldati rispettivamente fino a 176°C e 260°C e contenenti 1,3 grammi di proteine del latte). 68 bambini dei 77 che tollerarono il latte molto cotto e che in vario modo furono dichiarati allergici al latte crudo, furono messi a dieta contenente prodotti commerciali a base di consistenti quantità di cibi del commercio o di cibi prodotti in casa con modalità analoghe a quelle sperimentali, per un periodo di 3 mesi. Nessuna reazione allergica fu documentata in questi soggetti durante il periodo di introduzione. Quelli di loro che reagirono primariamente al challenge con il latte cotto (e mediamente costoro lo fecero in modo più intenso e con maggior frequenza di ricorso all'adrenalina) avevano SPT e IgE specifiche nei confronti della β-lattoglobulina e della caseina più rilevanti rispetto ai soggetti tolleranti; inoltre, indagini immunologiche svolte dopo 3 mesi nei soggetti tolleranti a dieta, dimostrarono che i diametri di quegli stessi SPT erano significativamente diminuiti rispetto ai valori di partenza, così come significativamente aumentate erano le IgG-4 verso la caseina.

Questo lavoro dimostra dunque che quasi il 70% dei bambini allergici al latte possono tollerare nel tempo cibi complessi contenenti latte molto cotto frammisto a grano e che questi soggetti potrebbero, forse, essere identificati sulla sola base dei valori iniziali delle IgE seriche. Dimostra inoltre che chi è allergico anche al latte cotto è a maggior rischio di reazioni sistemiche gravi. Questo stesso studio non ha altresì dimostrato quale sia il vero coinvolgimento della matrice (*food matrix effect*) sul meccanismo della tolleranza, essendo stato introdotto il latte soltanto sotto forma di dolce cotto al forno; così come non ha dimostrato, attraverso un ipotetico re-challenge dopo 3 o più mesi, se questi stessi soggetti avrebbero potuto tollerare o meno il latte crudo a seguito del previsto periodo di dieta con latte molto cotto. Questo già rappresenta, per gli autori newyorchesi, l'obbiettivo dichiarato per l'imminente futuro.

Il gruppo del Mount Sinai Medical School ha prodotto inoltre un lavoro prospettico del tutto recente [11] sulla tolleranza all'uovo cotto. Muovendo da precedenti conoscenze riguardo alla possibile tolleranza ad un TPO con uovo cotto da parte di soggetti allergici alle proteine dell'uovo [12] e da altre riguardanti l'importanza dell'ovomucoide quale principale allergene implicato nella reattività all'uovo e nella persistenza di questa allergia nel tempo [13], i ricercatori newyorchesi hanno inteso confermare in maniera metodologicamente migliore tali osservazioni, proponendosi inoltre di dimostrare il possibile mantenimento nel lungo periodo della tolleranza all'uovo molto cotto. Per far questo hanno organizzato un disegno di studio del tutto analogo a quello portato avanti per il latte molto cotto, effettuando su 117 soggetti dai 6 mesi ai 25 anni con storia ben documentata di allergia IgE-mediata un challenge con focaccia e wafer così come descritto più sopra. Ben 87 vennero dichiarati tolleranti all'uovo molto cotto; i 64 di loro che non tollerarono il TPO con uovo crudo furono messi a dieta con prodotti commerciali cotti al forno, o con lo stesso tipo di preparazioni usate per il challenge, e furono rivalutati a 3, 6 e 12 mesi. Dei 27 soggetti che reagirono all'uovo cotto, ben 5 dovettero ricorrere all'Adrenalina, a conferma del fatto che, come per il latte, chi è allergico alle preparazioni molto cotte è più a rischio di reazioni gravi e che la somministrazione a domicilio, non controllata, di cibi commerciali cotti è rischiosa nei soggetti allergici a latte o uovo. Mediamente essi dimostravano di avere SPT più positivi e IgE specifiche più elevate nei confronti del bianco d'uovo, oltre ad avere IgE più elevate nei confronti di ovoalbumina e ovomucoide; le IgE verso quest'ultimo mostravano il maggior grado di correlazione con la reattività all'uovo cotto (ma solo per livelli molto elevati di IgE specifiche). I pazienti tolleranti posti a dieta mostrarono, nel tempo, una significativa modificazione di alcuni parametri immunologici: riduzione (più marcata al termine dei primi 3 mesi) degli SPT per il bianco d'uovo e aumento delle IgG-4 per ovoalbumina e ovomucoide, in analogia a quanto già documentato da Nowak-Wegzryn per la caseina del latte. Nelle conclusioni del lavoro viene data grande importanza alla molecola dell'ovomucoide, altamente termostabile, verso il quale sono molto più elevate le IgE specifiche nei soggetti reattivi all'uovo cotto; viene sottolineata l'importanza del *food matrix effect* (il mescolamento dell'ovomucoide all'interno di un cibo complesso, insieme al grano, ne riduce l'allergenicità in modo più marcato di quanto accada nel caso del latte).

Come per lo studio sul latte cotto, anche nel lavoro di Lemon-Mulè sull'uovo cotto non compare ancora il rechallenge con l'uovo intero (non inserito in un prodotto da forno) e non è pertanto possibile, al momento, trarre conclusioni riguardo all'eventuale induzione di una tolleranza clinica in seguito alla dieta (esistono per ora soltanto dei parametri immunologici che potrebbero sostenere questa ipotesi).

Un tentativo nella direzione indicata è stato fatto, quasi contemporaneamente, da un gruppo di ricercatori greci [14], attraverso uno studio retrospettivo afflitto da numerose debolezze sia in fase diagnostica che di intervento: 94 bambini dell'età media di 2 anni affetti da dermatite atopica, precedentemente inquadrati alquanto imprecisamente come allergici o come semplicemente sensibilizzati alle proteine dell'uovo, furono sottoposti a challenge in aperto con uovo cotto contenuto in un dolce al forno; gli 87 bambini negativi al challenge furono sottoposti alla progressiva introduzione di ampie quantità di un dolce cotto al forno che tutti dimostrarono di tollerare durante un periodo lungo 6 mesi al termine del quale vennero sottoposti ad un nuovo TPO, questa volta eseguito con un intero uovo, comunque cotto: soltanto quattro furono le positività al challenge, tutte caratterizzate da reazio-

ni cutanee lievi. Ogni tipo di conclusione è da ritenersi azzardato a causa della scarsa robustezza del disegno di studio e delle debolezze riscontrate in alcune parti della sua conduzione.

Infine segnalo due studi importanti, provenienti ancora dai ricercatori del Mount Sinai, che hanno approfondito il livello dell'immunità cellulare, in stretto rapporto con i risultati emersi negli studi di Nowak-Wegzryn e Lemon-Mulè sulle modificazioni immunologiche dei soggetti tolleranti all'uovo e al latte cotti.

Nel 2009, il lavoro di Wanich, et al.[15] ha dimostrato che i leucociti basofili (cellule effettrici della risposta immune allergica, CD63+) dei soggetti che tollerano il latte cotto sono meno reattivi in vitro quando messi a contatto con diverse dosi di allergeni del latte; la ricerca del grado di attivazione allergene-specifica dei basofili potrebbe rappresentare quindi un fattore prognostico per identificare i pazienti potenzialmente tolleranti il latte cotto e che acquisiranno più facilmente la tolleranza. Sempre gli stessi autori hanno pubblicato un lavoro[16] in cui è stato dimostrato che i soggetti tolleranti il latte cotto hanno una maggior espressione di cellule regolatorie T allergene-specifiche CD25+CD27+ (Treg cells), potenziali markers dei soggetti allergici con fenotipo "tollerante", alla stessa stregua dei basofili iporeagenti.

In conclusione paiono assodati alcuni concetti:

- in pazienti allergici selezionati (testati al TPO con alimento cotto), la somministrazione a lungo termine di alimenti complessi molto cotti, contenenti gli allergeni implicati, pare fattibile e potrebbe modificare sostanzialmente la qualità della dieta dei piccoli pazienti;
- il riscaldamento dei cibi deve comunque avvenire a temperature elevatissime (*extensively heating*) pena il rischio di andare incontro a gravi reazioni, specialmente nel caso di uovo poco cotto;
- il TPO rimane il gold-standard diagnostico per l'allergia alimentare nei confronti di uovo e latte, anche cotti …
- e i parametri immunologici riscontrati negli importanti studi descritti non possono al momento essere assunti come elementi diagnostici definitivi;
- il *matrix effect* risulta di fondamentale importanza nei meccanismi con i quali si instaura la tolleranza ai prodotti alimentari complessi, in particolar modo per quella all'uovo mescolato al grano nei prodotti da forno; ma molto poco ancora si conosce sui meccanismi precisi attraverso i quali detto *matrix effect* si determina.

Bibliografia

1. Prausnitz C, Kustner H. *Study on hypersensitivity* [in German]. Zentralblatt fur Bakteriologie 1921;86:160-9.
2. Mills ENC, Mackie AR. *The impact of processing on allergenicity of food.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:249-53.
3. Mills ENC, Sancho AI, Rigby NM, et al. *Impact of food processing on the structural and allergenic properties of food allergens.* Mol. Nutr. Food Res. 2009;53:963-9.
4. Kato Y, Watanabe H, Matsuda T. *Ovomucoid rendered insoluble by heating with wheat gluten but not with milk casein.* Biosci Biotechnol Biochem 2000;64:198-201.
5. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. *Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:234-7.
6. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2006;117(Suppl 2):S470-5.
7. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, et al. *The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children.* Allergy 2001;56:403-11.
8. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. *Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features.* Pediatrics 1998;101:E8.
9. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. *Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:342-7.
10. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, et al. *Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy.* Clin Exp Allergy 2001;31:1599-606.
11. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:977-83.
12. Urisu A, Ando H, Morita Y, et al. *Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:171-6.
13. Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. *Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy.* Allergy 2007;62:758-65.
14. Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al. *Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis generating observations.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:414-5.
15. Wanich N, Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, et al. *Allergen-specific basophil suppression associated with clinical tolerance in patients with milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:789-94.
16. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, et al. *Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:43-52.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 11,00-13,00

Sala 2

Simposio
La SOTI: ovvero quando, come, a chi e soprattutto perché

Conducono
C. Cravidi, E. Galli

La SOTI: ovvero quando, come, a chi e soprattutto perché

I. Dello Iacono, E. Varricchio, C. Parente, M.G. Limongelli, A.M. Basilicata, G. Vetrano

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

La terapia delle allergie alimentari, su cui esiste unanime consenso, consiste nella esclusione dell'alimento allergizzante dalla dieta fin quando un test di provocazione orale (TPO) non ne dimostri l'acquisita tolleranza, associata, in caso di precedenti reazioni anafilattiche, alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile. Questa strategia terapeutica presenta, però, molti punti di debolezza. È nota, infatti, la difficoltà di mantenere una dieta assolutamente priva di latte e derivati, in considerazione del dato che, tale alimento può trovarsi in formulazioni alimentari anche molto lontane dal prodotto originale[1]. Inoltre, certamente, la dieta di esclusione reca con sé un vissuto fobico che condiziona notevolmente la qualità della vita del bambino e della sua famiglia.

Per tale motivo, negli ultimi decenni, è stata sperimentata la possibilità di praticare una terapia desensibilizzante orale nei soggetti con allergia alimentare. Tale terapia, definita oggi SOTI, ossia Induzione Specifica della Tolleranza Orale, è stata già proposta e praticata 20 anni fa da Mc Ewen[2]. Successivamente, essa è stata sperimentata da vari AA, anche nei bambini, soprattutto affetti da allergia alle pro-

Tab. I.

Schema SOTI Uovo.
Gli incrementi, effettuati in DH, sono segnalati in grassetto
Dal 1° al 7° giorno: 1 goccia di emulsione d'uovo 8° giorno: 2 gocce Dal 9° al 14° giorno: 2 gocce Dal 15° al 21° giorno: 3 gocce
Dal 22° al 28° giorno: 4 gocce
29° giorno: Partire da 4 gocce ed incrementare, progressivamente, ogni mezz'ora, fino ad 8 gocce
Dal 30° al 34° giorno: 8 gocce al giorno Dal 35° al 40° giorno: 9 gocce Dal 41° al 46° giorno: 10 gocce Dal 47° al 52° giorno: 12 gocce
Dal 53° al 58° giorno: 14 gocce
59° giorno: Partire da 14 gocce ed incrementare, progressivamente, ogni mezz'ora, fino ad 1,5 ml
Dal 60° al 63° giorno: 1,5 ml Dal 64° al 68° giorno: 1,7 ml Dal 69° al 73° giorno: 1,9 ml Dal 74° al 78° giorno: 2,1 ml
Dal 79° al 83° giorno: 2,3 ml Dall'84° all'88° giorno: 2,5 ml
89° giorno: Partire da 2,5 ml ed incrementare, progressivamente, ogni mezz'ora, fino ad 5 ml
Dal 90° al 92° giorno: 5 ml Dal 93° al 96° giorno: 5,5 ml Dal 97° al 100° giorno: 6 ml Dal 101° al 104° giorno: 6,5 ml
Dal 105° al 108° giorno: 7 ml Dal 109° al 112° giorno: 7,5 ml Dal 113° al 116° giorno: 8 ml Dal 117° al 120° giorno: 8,5 ml
121° giorno: Partire da 8,5 ml ed incrementare, progressivamente, la dose, ogni mezz'ora, fino a 17 ml
Dal 122° al 123° giorno: 17 ml Dal 124° al 126° giorno: 18 ml Dal 127° al 129° giorno: 19 ml Dal 130° al 132° giorno: 20 ml
Dal 133° al 135° giorno: 21 ml Dal 136° al 138° giorno: 22 ml Dal 139° al 141° giorno: 23 ml Dal 142° al 144° giorno: 24 ml
Dal 145° al 147° giorno: 25 ml
148° giorno: Partire da 25 ml ed incrementare, ogni mezz'ora, fino a 32 ml
Dal 149° al 154° giorno: 32 ml a giorni alterni Dal 155° al 160° giorno: 35 ml a giorni alterni Dal 161° al 166° giorno: 38 ml a giorni alterni
Dal 167° al 172° giorno: 41 ml a giorni alterni Dal 173° al 178° giorno: 44 ml
180° giorno: Somministrare 1 rosso d'uovo intero.

teine del latte vaccino (APLV), ma anche da allergia alle proteine dell'uovo (APU) e da altri alimenti, con risultati variabili [3-11]. Sfortunatamente, le evidenze riguardanti l'impiego della SOTI nell'uomo, sono ancora scarse.

Tra gli studi in aperto, merita di essere ricordata la casistica di Meglio [4], che ha sottoposto a desensibilizzazione orale 21 bambini allergici alle proteine del latte vaccino (diagnosi posta con DBPCFC), con età media di 6,8 anni, con un protocollo della durata media di 200 giorni, che prevedeva la graduale somministrazione di LV, dapprima indiluito, fino al raggiungimento di una dose complessiva di 200 ml. Al termine dello studio 15/21 (71,4%) tolleravano fino a 200 ml di LV, 3/21 (14,2%) tolleravano solo dosi basse di latte (40-80 ml/die), mentre 3/21 (14,2%) non raggiungevano alcuna tolleranza. Alla fine del protocollo non si assisteva ad una riduzione significativa del livello di IgEs per LV, mentre si dimostrava una significativa riduzione delle IgEs per caseina e Beta-lattoglobulina con la metodica dell'end-point. Nello studio manca un gruppo di controllo.

Recentemente Meglio [12] ha pubblicato il follow-up a 4 anni ed 8 mesi dei bambini arruolati nel precedente studio con questi risultati: dei 21 bambini richiamati, uno si è perso. Degli altri, 14/20 tolleravano il LV al follow-up, 13 totalmente ed 1 parzialmente. I dati di Meglio sembrano confermare che la tolleranza clinica, indotta tramite desensibilizzazione orale, persiste nel tempo.

Casistica personale: 16 bambini, allergici alle proteine dell'uovo (età media 5 a.+ 11/12) diagnosticati con TPO in aperto o in DBPCFC, randomizzati a ricevere, 8 il trattamento attivo (SOTI), ed 8 costituenti il gruppo di controllo, a proseguire la dieta. Il protocollo utilizzato prevedeva incrementi graduali della dose giornaliera, intervallati da raddoppi della dose in regime di DH, della durata di 6 mesi (Tab. I). Alla fine dello studio gli 8 bambini appartenenti al gruppo di controllo, venivano risottoposti a TPO in aperto o in DBPCFC. 5/8 del gruppo attivo (62%) hanno assunto un uovo intero crudo (efficacia totale); 2/8 (25%) hanno raggiunto l'assunzione di un quarto di uovo crudo, alternato ad 1 uovo intero cotto a giorni alterni; 1/8 bambini (12,5%) ha interrotto lo studio per la comparsa di asma bronchiale. Nel gruppo di controllo tutti ed 8 i bambini hanno presentato un "challenge" positivo, dimostrando la persistenza dell'allergia nel tempo ed in 4/8 (50%) un abbassamento della dose "eliciting".

Esaminiamo qui di seguito il trial di Longo, et al. [11], effettuato su pazienti pediatrici, considerato tra i più rilevanti pubblicati negli ultimi anni.

Si tratta di uno studio di notevole importanza in cui viene valutata la sicurezza e l'efficacia dell'immunoterapia orale in bambini con severa APLV. 60 bambini, di età compresa tra 5-17 anni, con una storia di almeno una reazione allergica severa (classe 4-5 della classificazione di Clark) e livelli di IgEs > 85 KUA/l e con reazioni cliniche a meno di 1 ml (0,8 ml) di LV durante il DBPCFC, erano randomizzati in due gruppi:

- Gruppo A:30 bambini, iniziavano immediatamente la SOTI dopo l'arruolamento.
- Gruppo B:30 bambini, mantenevano una dieta priva di proteine del LV per un anno e poi erano nuovamente sottoposti a DBPCFC.

Le caratteristiche dei pazienti appartenenti ai due bracci dello studio sono confrontate in una specifica tabella, la quale dimostra che i soggetti del gruppo A e B erano simili per dati demografici, livelli di IgEs, diametro medio del pomfo allo SPT con LV intero e dose soglia di reattività al DBPCFC.

Il protocollo SOTI era realizzato, a detta degli AA, nel modo più sicuro possibile per evitare reazioni fatali, consistendo in due fasi: la prima fase si realizzava in ospedale, con un rapido incremento nella dose di LV, partendo da 1 goccia di latte diluito in 10 ml di acqua, fino a raggiungere, in 10 giorni, 20 ml di latte indiluito (fase rush). Le dosi erano somministrate ad intervalli di un'ora il 1° giorno e ad intervalli di 2 ore nei giorni seguenti. A tutti i bambini veniva somministrato un antistaminico. Una volta dimessi iniziava una fase di incremento lento, 1 ml ogni 2 giorni, personalizzata in base ai sintomi collaterali ed alla collaborazione dei genitori. La SOTI si considerava fallita se il bambino non raggiungeva almeno 5 ml di LV non diluito in dose singola dopo 1 anno o se la partecipazione allo studio era interrotta per gli effetti collaterali. I pazienti venivano classificati in:

- Bambini che tolleravano fino a 150 ml di LV o più in singola dose quotidiana (tolleranza totale).
- Bambini che erano in grado di assumere almeno 5 ml, ma meno di 150 ml, in una singola dose quotidiana (tolleranza parziale).

Dopo 1 anno di follow-up, 36% dei soggetti sottoposti a SOTI raggiunsero la tolleranza totale, mentre un 54% raggiunse una quantità limitata di latte, variabile da 5 a 150 ml.

Il 10% dei pazienti non fu in grado di continuare lo studio a causa di sintomi allergici caratterizzati da disturbi respiratori o da dolori addominali. Nel gruppo di controllo, il risultato del DBPCFC fu positivo nel 100% dei casi, per minime quantità di latte, dimostrando che tali soggetti non avevano raggiunto la guarigione spontanea (considerare l'età dei pazienti arruolati > 5 anni, epoca in cui la guarigione spontanea è difficilmente raggiungibile).

Lo studio di Longo, per la prima volta, dimostra che la SOTI può essere effettuata anche in pazienti gravi, con storia di reazioni severe alla benché minima esposizione, ma il protocollo proposto costituisce un serio impegno per il bambino e la sua famiglia, oltre che per il team medico che deve assicurare una disponibilità 24/24 ore.

Gli AA concludono che il rischio di anafilassi fatale durante la SOTI, comparato con il rischio di anafilassi fatale dopo esposizione accidentale in pazienti a dieta, deve ancora essere determinato sulla base di un più ampio numero di pazienti ed un più lungo follow-up. Per tale motivo, a fronte di questi risultati incoraggianti, la SOTI dovrebbe essere confinata a contesti clinici altamente selezionati.

Conclusioni

Come e perché effettuare la desensibilizzazione orale per alimenti?

L'analisi della letteratura dimostra che i protocolli utilizzati sono i più vari, da quello estremamente prudente, sublinguale, di De Boissieu [8], con una dose massima di latte di 1 ml, trattenuta in bocca e, quindi, sputata, della durata di sei mesi a quello rush, estremamente "coraggioso", di Staden [10] effettuato, tuttavia, interamente in ospedale, della durata di una settimana. Tra questi due estremi vi sono una serie di protocolli che variano ampiamente tra di loro: per la modalità (rush, lenta o fase rush iniziale ospedaliera, seguita da fase lenta domiciliare), per la durata, per il setting in cui gli incrementi vengono effettuati (ospedale-domicilio) e, insomma, chi più ne ha più ne metta, al punto che ognuno, me compresa, ha elaborato un proprio protocollo che risponde alle esigenze personali.

Sicuramente occorre ancora sperimentare, a lungo, prima di individuare il protocollo ideale che, comunque, potrebbe non essere lo stesso per tutti i pazienti affetti da Allergia Alimentare persistente. La SOTI trova una giustificazione in quei bambini che sono severamente disturbati nella qualità della loro vita dalla dieta protratta e che vivono, insieme con la loro famiglia, il disagio di dover recare sempre con sé l'adrenalina, vivendo l'incubo che ogni cosa che mettono in bocca possa essere potenzialmente pericolosa per la loro vita.

In questi pazienti, quand'anche non si giungesse alla tolleranza piena, si raggiungerà certamente lo scopo di evitare che piccole quote di alimento "nascoste" in altri cibi, possano essere anafilattogene.

A chi e quando effettuare la desensibilizzazione orale per alimenti?

Anche per questo aspetto, l'esame della letteratura, non consente, allo stato attuale, di identificare quale sia il paziente ideale da sottoporre a desensibilizzazione. Il primo problema che si pone è quello dell'età e, sebbene alcuni studi abbiano arruolato pazienti di età molto bassa, personalmente, ritengo che il limite debba essere di almeno 5 anni potendo il bambino, entro quest'età, acquisire una tolleranza spontanea.

L'altro quesito, più difficile da dirimere, è quale sia l'identikit del paziente candidato alla SOTI, se quello di Longo, con grave APLV (insomma l'anafilattico a basse dosi) o quello con APLV moderata-lieve persistente. Se lo scopo della desensibilizzazione è – come è – principalmente, l'evitare il rischio di reazioni anafilattiche per minime tracce di alimento offending nascoste nei cibi, il paziente ideale dovrebbe essere il primo. Lo scopo della desensibilizzazione orale, nel secondo, è quello di innalzare la dose soglia di reattività per poterlo condurre alla dieta libera.

Certo è che, per effettuare il trattamento nel primo paziente, occorre uno staff di allergologi esperti, un ambiente ospedaliero adeguato, una enorme disponibilità da parte dei medici (e la necessaria copertura assicurativa, tenendo anche conto delle implicazioni medico-legali), una famiglia in grado di affrontare le emergenze domiciliari, un paziente molto motivato e, certamente, si deve trattare di un alimento essenziale nella dieta del bambino (latte, uovo o grano), oltre che frequente nella cucina quotidiana, per la ben nota necessità che l'alimento venga continuamente somministrato per mantenere, in seguito, la tolleranza.

Allo stato attuale, l'unico RCT che ha studiato questo tipo di pazienti pediatrici, è quello di Longo, et al. Per i pazienti appartenenti al secondo tipo, i trials sono in continua pubblicazione.

Tra questi sottolineo che la Commissione Anafilassi-Allergia Alimentare-Dermatite Atopica della SIAIP [14] ne ha uno in corso, multicentrico: si tratta del primo RCT che mette a confronto due differenti modalità di desensibilizzazione, la orale vs sublinguale, in bambini di età compresa tra 5 e 18 anni, affetti da APLV, che al DBPCFC non abbiano presentato anafilassi con dosi inferiori a 0,3 ml di verum, pari a 3 gocce di LV indiluito.

Bibliografia

1. Grn JE, Yang E, Evrard HM, et al. *Allergic reaction to milk-contaminated "non-dairy" products.* N Engl J Med 1991;324:976-9.
2. Mc Ewen LM. Hyposensitization. *In Brostoff and Challacombe SJ eds. Food Allergy and Intolerance.* Baillier Tindall 1988:985-94.
3. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. *Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results.* Aliment Pharmacol Ther 2003;17:459-65.
4. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy.* Allergy 2004;59:980-7.
5. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. *Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-bind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract.* J Allergy Clin Immunol 2005 Nov;116:1073-9.
6. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. *Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy?* Allergy 2005;60:1320-2.
7. Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, et al. *Specific oral tolerance iduction in food allergy.* Allergy 2006;61:808-11.
8. De Boissieu D, Dupont C. *Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report.* Allergynet 2006;61:1238-9.
9. Buchanan AD Green TD, Jones SM, et al. *Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:199-205.
10. Staden U, Rolinck-Weringhaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction.* Allergy 2007;62:1261-9.
11. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral intolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-7.
12. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, et al. *Oral desensitization in children with immunoglobul mediated cow'milk allergy-follow-up at 4 yr and 8 months.* Pediatr Allergy Immunol 2008; DOI:10.1111/j.1399-3038.2007.00670.x
13. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60; Allergy 2007;62:1261-9.
14. Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi, Dermatite Atopica. *Studio prospettico sulla desensibilizzazione orale per il latte vaccino.* RIAP 2007;21. Numero 6.

Giovedì 15 aprile 2010 - ore 14,30-17,00

Sala 2

Attualità in tema di terapia nelle malattie immuno-mediate

Conducono

C. Salpietro, A. Stabile

Le IVIG: meccanismi immunomodulatori e modalità di impiego nelle malattie autoimmuni

D. De Mattia

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

Introduzione

Nel 1952 Bruton descrisse il primo caso di "agammaglobulinemia legata al sesso" e poté dimostrare che la somministrazione della frazione gammaglobulinica ricavata dal plasma di soggetti normali determinava in questo paziente una significativa riduzione delle infezioni. Tale osservazione poneva le basi dell'immunoterapia sostitutiva e stabiliva un approccio razionale all'impiego terapeutico delle Ig umane. Nelle immunodeficienze primitive e nei deficit funzionali anticorpali le IGEV agiscono come terapia sostitutiva. Sono stati teorizzati numerosi altri meccanismi d'azione delle IGEV in diversi contesti clinici.

Meccanismi d'azione delle IGEV

Azione Fc-correlata

1. Blocco del recettore per il frammento Fc. Le molecole di IgG somministrate per via esogena si legano ai recettori Fc presenti sulle cellule immunocompetenti. Questo fenomeno previene il legame a queste cellule da parte di anticorpi anti-piastrine e di altri autoanticorpi.
2. Azione immunomodulatoria. Le IGEV si legano al recettore Fc dei linfociti B e T. Tale interazione può inibire la sintesi di anticorpi da parte dei linfociti B e/o altre attività di modulazione dei linfociti T helper o soppressori.
3. Le IGEV legano in maniera covalente il complemento, prevenendone il legame con le cellule endoteliali attivate; alterano la solubilizzazione degli immunocomplessi circolanti favorendo l'attivazione della fagocitosi, della processazione e della presentazione dell'antigene.
4. Effetto antinfiammatorio. Le IGEV riducono la produzione di citochine e altri mediatori proinfiammatori come IL-1 e TNF-α da parte dei monociti e/o dei macrofagi; incrementano la produzione dell'antagonista del recettore per IL-1 (IL-1 ra) e di citokine antiinfiammatorie quali IL-4 e IL-10.

Azione F(ab')2 correlata

1. Attivazione da superantigeni. È ipotizzabile che i frammenti F(ab')2 delle immunoglobuline specifiche per il superantigene blocchino il legame di quest'ultimo con la regione invariante MHC II e/o alterino la corretta presentazione del complesso superantigene/MHC II.
2. Interferenza con la regolazione del network idiotipo-antiidiotipo La regione di legame con l'antigene della molecola immunoglobulinica è denominata regione idiotipica. Le IgG possono agire come un anticorpo anti-idiotipo e sopprimere i linfociti B. Tale natura antiidiotipica delle IGEV può inibire la produzione di autoanticorpi patogeni. Si ritiene che le malattie autoimmuni siano dovute a un interruzione di questa rete di regolazione anticorpale: le IGEV esogene, pertanto, possono fornire gli anticorpi anti-idiotipo carenti.
3. Attività immunoregolatoria da parte di molecole non immunoglobuliniche presenti nelle preparazioni per uso endovenoso: anticorpi anticitochine, prodotti solubili di membrana e antigeni HLA che possono interferire nei rapporti fra cellule immunocompetenti.

Meccanismi d'azione di recente individuazione

1. Aumentato catabolismo delle immunoglobuline: normalmente le IgG, che per pinocitosi entrano nella cellula, sono protette dal legame con il recettore FcRn presente nelle vescicole di endocitosi e successivamente tornano in circolo intatte. Senza tale meccanismo le IgG verrebbero in contatto con i lisosomi e sarebbero degradate. La somministrazione esogena di IgG, saturando l'FcRn, può accelerare il catabolismo delle immunoglobuline con possibile degradazione anche della popolazione autoanticorpale.
2. Possibile induzione di apoptosi su cellule immunocompetenti. Evidenze sperimentali suggeriscono la presenza di anticorpi anti-Fas nelle IGEV. Tali anticorpi possono indurre apoptosi in cellule T e B autoreattive che esprimono Fas sulla membrana.

Modalità di impiego delle IVIG nelle malattie autoimmuni

Indicazioni cliniche (FDA)

- **Difetti dell'immunità umorale sia isolati sia nell'ambito di immunodeficienze combinate o sindromiche:** riduce la frequenza e la gravità delle infezioni.
- **Trapianto di midollo osseo:** in bambini sottoposti a trapianto di midollo le IGEV possono ridurre l'incidenza di infezione e morte.
- **Infezione da HIV:** i benefici derivati dalle IGEV nella prevenzione delle infezioni batteriche in bambini con infezione da HIV sono stati dimostrati in vari studi clinici. Trombocitopenia associata a HIV malgrado la terapia antiretrovirale.
- **Sindrome di Kawasaki:** nella prevenzione di aneurismi delle coronarie.
- **Porpora trombocitopenica idiopatica (immune):** quando è necessario ottenere un rapido aumento del numero di piastrine per il controllo di una emorragia.

Esistono altre condizioni cliniche in cui l'uso delle IVIG è riportato nella letteratura internazionale, anche con l'indicazione off-label.

Si riportano alcuni dei più comuni ed importanti studi dell'uso delle IVIG nelle seguenti patologie autoimmuni:

Malattie autoimmuni ematologiche

- Neutropenia autoimmune
- Anemia emolitica autoimmune
- Eritroblastopenia autoimmune
- Parvovirus B19-associato ad aplasia dei globuli rossi
- Emofilia autoimmune
- Malattia autoimmune verso il fatt. von Willebrand
- LES
- Trombocitopenia allo-immune neonatale
- Vascolite sistemica ANCA-positiva
- Sindrome antifosfolipidica
- Porpora Henoch-Schonlein

Malattie neurologiche quali neuropatie demielizzandi periferiche

- Sindrome di Guillain-Barrè
- Polineuropatia cronica demielizzante
- Epilessia intrattabile dell'infanzia
- Miastenia grave
- Dermatomiosite cronica

Conclusioni

In conclusione le IVIG hanno numerosi modi di azione, per cui è stato dimostrato di inattivare o attivare linfociti T auto-reattivi verso l'apoptosi, peraltro avente funzione di bilanciamento fra le citochine antiinfiammatorie e pro-infiammatorie. In aggiunta, le IVIG si pensa che interferiscano con il passaggio di cellule auto-immuni attraverso il sangue verso la barriera nervosa.

Gli effetti degli anticorpi esogeni sulle cellule-B sono ben studiati e le IVIG si pensa che possano ridurre la produzione degli anticorpi dei linfociti-B, interferire con la proliferazione delle cellule-B attraverso i recettori superficiali e bloccare l'attività di un sottotipo di cellula B autoriattiva.

Le IVIG possono anche contenere numerosi anti-idiotipi per neutralizzare anticorpi patogeni. Inoltre è stato dimostrato che la terapia con IVIG interrompe gli "step" nella attivazione della cascata del complemento, e quindi influenza l'effetto dell'attività mediata dal recettore-Fc.

Pertanto l'uso delle IVIG in alcune malattie è stato codificato con un livello di evidenza A e con una raccomandazione forte di grado I.

Infine, per le molte altre malattie il trattamento con IVIG è stato efficace, anche se vi è una forza minore di evidenza (A e grado III).

Bibliografia di riferimento

Arnson Y, *Shoenfeld Y, Amital H. Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune diseases.* Autoimmunity 2009;42:553-60.

Aschermann S, et al. *The other side of immunoglobulin G: suppressor of inflammation.* Clin Exp Immunol 2009 [Epub ahead of print].

De Mattia D, Martire B. In: Ugazio AG, Cavagni G, eds. *Il bambino con infezioni ricorrenti.* Ed. Masson.

Durandy A, *Kaveri SV, Kuijpers TW,* et al. *Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms.* Clin Exp Immunol 2009;158:2-13.

Hartung H-P. *Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg.* J Neurol 2008;255:3-6.

Kivity S, Katz U, Daniel N, et al. *Evidence for the use of intravenous immunoglobulins – A review of the lierature.* Clin Rev Allerg Immunol 2009 [Epub ahead of print].

Farmaci biologici in reumatologia pediatrica

D. Rigante

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Le malattie reumatologiche infantili si associano frequentemente allo sviluppo di esiti funzionali o di sequele a carico della qualità della vita. In particolare, nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) il tessuto sinoviale è lo scenario dei processi immunopatologici alla base dell'insorgenza e del mantenimento dell'infiammazione cronica derivante dall'azione di numerose citochine pro infiammatorie, quali fattore di necrosi tumorale (TNF), interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), ecc. Fino agli anni '90 numerosi studi hanno consentito di validare il methotrexate come farmaco di secondo livello nella terapia dell'AIG, dopo l'eventuale insuccesso dei farmaci antinfiammatori non-steroidei, considerati di primo livello. La ricerca mirata allo studio di nuove terapie in reumatologia pediatrica risulta complessa a causa di problematiche metodologiche ed etiche. Tuttavia si sono rese disponibili norme legislative e strutture organizzative, quali il Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) che con la standardizzazione della valutazione della risposta clinica nell'AIG hanno permesso di eseguire studi controllati per valutare l'efficacia e la tollerabilità di nuovi farmaci anche nel bambino. Nei pazienti pediatrici che non rispondano al methotrexate sono disponibili da quest'ultimo decennio i cosiddetti "farmaci biologici", realizzati sulla base delle numerose osservazioni sperimentali che hanno evidenziato il ruolo cruciale delle citochine proinfiammatorie nella patogenesi dell'AIG. Tali farmaci esplicano un effetto anti-citochinico, sono cioè dotati della capacità di contrastare in modo selettivo una citochina specifica e bloccare con precisione le principali componenti del processo patologico dell'AIG. I primi farmaci biologici utilizzati sono stati gli inibitori del TNF, in considerazione del ruolo centrale svolto da questa citochina nella genesi della flogosi sinoviale. Sono stati prodotti tre diversi composti in grado di legarsi saldamente al TNF ed antagonizzarne le molteplici azioni biologiche: infliximab, etanercept e adalimumab, molecole largamente differenti sia sul piano biochimico che funzionale. L'*infliximab* (anticorpo monoclonale chimerico umano-murino contro il TNF, somministrabile per via endovenosa) si è rivelato efficace nelle forme poliarticolari di AIG: va tuttavia considerato che la sua somministrazione può determinare la produzione di anticorpi diretti verso la componente murina, cui si associa un aumento del rischio di reazioni allergiche. L'*etanercept* (proteina di fusione costituita da un dimero della porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF associato al frammento Fc di una IgG_1 umana, somministrabile per via sottocutanea) resta a tutt'oggi l'unico farmaco anti-TNF registrato e autorizzato in età pediatrica sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci per le forme poliarticolari di AIG non responsive al methotrexate; la sua efficacia è tuttavia risultata inferiore nelle forme sistemiche di AIG. Più recentemente l'*adalimumab* (anticorpo monoclonale umanizzato contro il TNF, somministrabile per via sottocutanea con frequenza bisettimanale) si è dimostrato efficace nell'AIG ed in alcune forme di uveite severa associata all'AIG. Nella pratica clinica è necessario rammentare che l'utilizzo di antagonisti del TNF si associa ad un rischio aumentato di insorgenza o riattivazione di infezione tubercolare. Per questa ragione è imperativo che i pazienti trattati siano sottoposti a screening per la tubercolosi. Tra i più recenti farmaci biologici si devono anche considerare gli antagonisti dell'IL-1 e tra questi l'*anakinra* (antagonista recettoriale dell'IL-1, somministrabile per via sottocutanea), rivelatosi promettente nel trattamento di alcune forme sistemiche di AIG che non rispondano al trattamento convenzionale con antinfiammatori non-steroidei o corticosteroidi, ma anche in alcune forme poliarticolari di AIG. Nella variante sistemica di AIG è anche utilizzabile un antagonista dell'IL-6, citochina cruciale nel determinismo dei segni clinici sistemici della malattia: il *tocilizumab* (anticorpo monoclonale umanizzato contro il recettore dell'IL-6, somministrabile mensilmente per via endovenosa) si è recentemente rivelato sicuro ed efficace in studi clinici condotti su pazienti pediatrici.

La gestione del bambino e dell'adolescente in terapia biologica richiede attenzione in merito al possibile rischio di eventi avversi, alla possibilità dell'uso combinato con altri farmaci, alla condotta in caso di recidiva o remissione della malattia ed alle regole da seguire in merito a vaccinazioni, malattie infettive intercorrenti, contraccezione e gravidanza. Gli eventi avversi di natura infettiva legati all'introduzione dei farmaci biologici sono infrequenti, ma possono risultare gravi in bambini con forme sistemiche di AIG o con lunga durata di malattia, specialmente se trattata con immunosoppressori. Tra gli eventi avversi si segnalano anche reazioni infusionali sistemiche o localizzate al sito di iniezione, casi sporadici di depressione midollare, reazioni neuropsichiatriche e produzione di autoanticorpi (che però solo eccezionalmente determinano una seconda patologia autoimmune). Il rischio di insorgenza di neoplasie nel medio-lungo termine non è ancora stabilito con certezza. Particolare preoccupazione desta l'azione immunodepressiva dei farmaci biologici in bambini esposti al contagio da virus della varicella: attualmente in bambini non immuni viene consigliata la vaccinazione anti-varicella almeno 3 mesi prima di iniziare la terapia biologica.

Terapia immunosoppressiva in immunoematologia pediatrica

B. Martire, G. Lassandro, C. Serlenga

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

L'analisi attenta delle caratteristiche cliniche e dei meccanismi cellulari e molecolari dei disordini autoimmunitari nelle immunodeficienze primitive e la recente identificazione di un gruppo di IDP monogeniche (ALPS, IPEX, APECED) caratterizzato da un fenotipo clinico in cui le manifestazioni autoimmuni e/o auto infiammatorie prevalgono su quelle infettive, ha portato ad una rivisitazione del concetto classico di immunodeficienza intesa come incapacità del sistema immunitario di difendere l'ospite dalle infezioni. Il concetto di immunodeficienza viene oggi ad estendersi ad una "disregolazione del sistema immune" in cui immunodeficien-

Tab. I. Immunodeficienze primitive associate ad autoimmunità e auto infiammazione.

Malattia	Gene mutato	Difetto immunitario	Esordio	Manifestazioni autoimmuni
Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)	TAC1 (TNFRSF13B) E ALTRI	Ipogammaglobulinemia, Deficit umorale e T linfocitario	Infezioni ricorrenti croniche, in particolare respiratorie	Malattia infiammatoria intestinale, anemia emolitica, piastrinopenia, artrite reumatoide, anemia perniciosa
Immunodeficienza Combinata Severa (SCID)	DIVERSI	Sviluppo Linfocitario	Difetto di crescita, Infezioni fungine muco cutanee croniche/o infezioni opportunistiche	Alopecia, piastrinopenia auto immune
Agammaglobulinemia di Bruton	BTK	Agammaglobulinemia X Linked	Infezioni batteriche respiratori ricorrenti	Artrite reumatoide giovanile, poliartrite settica, dermatomiosite
Sindrome da Iper IgM (HIgM)	CD40L E ALTRI	Difetto di switching isotipico delle Ig con Ø IgG e normali o ≠ IgM	Infezioni polmonari e gastroenteriche da germi capsulati ed iperplasia linfoide	Diabete mellito, epatite autoimmune, artrite reumatoide, malattia infiammatoria intestinale, uveite
Sindrome di Omenn	RAG1, RAG2	T-B-NK+	Rash cutaneo essudativo, linfoadenopatia, epatosplenomegalia, eosinofilia, iperIgE	Costitutive della sindrome
Poliendrocrinopatia Autoimmune-Candididiasi-Distrofia Ectodermica (APECED)	AIRE	Fattore di trascrizione nucleare?	Ipoparatiroidismo, candidiasi muco cutanea cronica, insufficienza surrenalica, ipogonadismo primario, alopecia, vitiligine, anemia perniciosa	Costitutive della sindrome
Immunodisregolazione-Poliendocrinopatia-Enteropatia (IPEX)	FOXP3	Linfociti T regolatori	Tiroidite autoimmune, eczema, diabete tipo I, eosinofilia, IperIgE	Costitutive della sindrome
Deficit della adesione leucocitaria (LAD1)	CD18, ITGB2	Adesione dei monociti e neutrofili	Infezioni batteriche respiratorie ricorrenti	Malattia infiammatoria intestinale
Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)	WASP	T-Linfociti CD4,		
Linfociti T regolatori	Micro-trombocitopenia, diatesi emorragica, eczema, infezioni ricorrenti	Anemia emolitica auto immune, artrite, vasculite, malattia infiammatoria intestinale, glomerulonefrite		
Malattia granulomatosa cronica (CGD)	CYBB ed altri componenti della NADPH ossidasi	NADPH Ossidasi	Infezioni ricorrenti suppurative batteriche, granulomi	Infiammazione cronica con formazione di granulomi, malattia infiammatoria intestinale

(modificato da Goyal R. Curr Opin Rheumatol 2009;21:78-84).

za e autoimmunità rappresentano forme diverse di espressione dello stesso meccanismo immunopatologico. Queste due condizioni patologiche riconoscono il loro momento patogenetico in una alterazione dei meccanismi che regolano l'omeostasi e la tolleranza immunologica: difetto della selezione timica negativa e dei meccanismi di apoptosi di cloni T linfocitari autoreattivi, alterazione quantitativa e/o funzionale delle cellule T regolatorie, clearance inefficiente di cellule apoptotiche e di patogeni. Queste condizioni indurrebbero una persistente attivazione immunitaria e ad un aumento della proliferazione linfoide e della secrezione di citochine pro infiammatorie. Nella Tabella I sono elencati alcuni esempi di IDP che si associano ad autoimmunità e autoinfiammazione Focalizzeremo l'attenzione sulle citopenie autoimmuni, particolarmente frequenti in alcune forme di IDP e sulle complicanze autoinfiammatorie nei difetti dell'immunità innata.

Citopenie autoimmuni nelle sindromi linfoproliferative autoimmuni (ALPS)

Le ALPS includono un gruppo geneticamente eterogeneo di malattie caratterizzate da linfoadenopatia, splenomegalia, citopenia autoimmune e aumentata frequenza di neoplasie linfoidi associate a difetti dell'apoptosi. Circa l'80% dei pazienti con ALPS ha autoanticorpi sierici dosabili, soprattutto anticardiolipina o antieritrocitari. L'anemia emolitica autoimmune e la trombocitopenia immune si osservano in percentuali che variano dal 23 al 51% dei casi mentre la neutropenia autoimmune si riscontra nel 19-27% dei pazienti. È importante notare che la citopenia autoimmune può a volte rappresentare il sintomo di esordio della malattia anche in assenza di segni di linfoproliferazione. Queste citopenie hanno spesso un andamento clinico severo e sono generalmente refrattarie al trattamento farmacologico, cosa

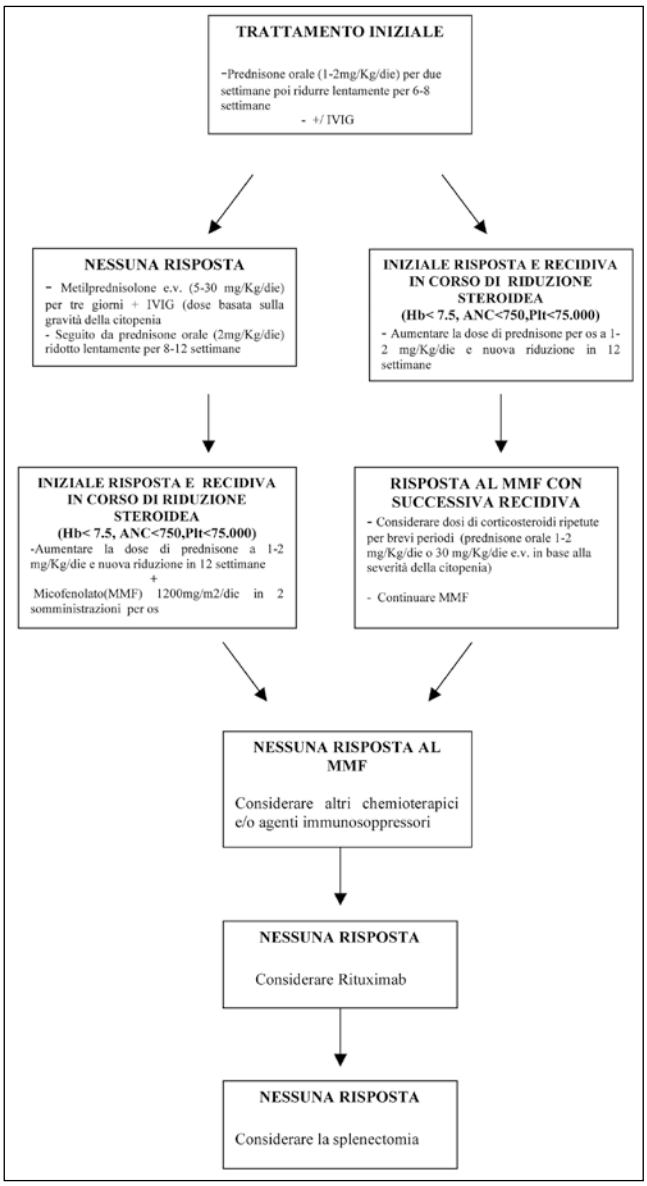


Fig. 1.

che in passato ha reso frequente il ricorso alla splenectomia. Attualmente è stato proposto un protocollo terapeutico che prevede l'uso del prednisone per via orale seguito dal metilprednisolone per via endovenosa in caso di mancata risposta. Altre molecole con selettiva attività antiproliferativa linfocitaria come il *micofenolato,* inibitore dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi necessario alla sintesi della guanosina, il *sirolimus* che blocca l'attivazione di una kinasi regolatoria del ciclo cellulare come la mTOR, o farmaci biologici come il rituximab, sono stati utilizzati con successo nel trattamento delle citopenie autoimmuni nelle ALPS (Fig. 1).

Citopenie autoimmuni nella Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)

La ICV comprende un gruppo eterogeneo di disordini immunitari caratterizzati da deficit della risposta anticorpale e bassi livelli di immunoglobuline sieriche. Manifestazioni autoimmuni sono descritte in circa il 22-48% dei pazienti, in particolare la prevalenza delle citopenie autoimmuni, soprattutto PTI, è di 100-1000 volte più alta che nella popolazione generale e può precedere di anni l'esordio della immunodeficienza stessa. Un ridotto numero di cellule CD4+CD25+Foxp3+ insieme a bassi livelli di espressione di Foxp3 (proteina necessaria alla differenziazione dei linfociti T regolatori) sono stati recentemente descritti in pazienti affetti da ICV con manifestazioni autoimmuni. Vi sarebbe una correlazione positiva tra riduzione delle switched memory B cells e aumento dei linfociti $CD19^{hi}$ e $CD21^{lo}$ da un lato e insorgenza di citopenia autoimmune dall'altro. Mutazioni del gene TACI rappresenterebbero inoltre un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di citopenia autoimmune. Il trattamento si basa fondamentalmente sull'uso di steroidi e immunoglobuline endovena ad alte dosi secondo i protocolli terapeutici indicati per le citopenie immuni isolate, mentre resta aneddotico l'utilizzo del rituximab.

Citopenie autoimmuni nelle Immunodeficienze Combinate

I meccanismi cellulari e molecolari implicati nella patogenesi dell'autoimmunità nelle forme di "leaky SCID" sono attualmente oggetto di numerosi studi. Particolare attenzione è rivolta alla iperreattività B-cellulare secondaria alla perdita della regolazione immunitaria T mediata. Altri meccanismi chiamati in causa sono il difetto di espressione della proteina immunoregolatrice AIRE e una inadeguata funzione delle cellule Treg. Mutazioni ipomorfiche dei geni coinvolti nel riarrangiamento V(D)J potrebbero poi causare un accumulo di cloni B cellulari autoreattivi attraverso un parziale residuo sviluppo dei linfociti B e T. Circa un terzo dei pazienti con SCID da deficit enzimatico quali la

Tab. II. Trattamento della colite granulomatosa nella CGD (modificato da Seger R.A. BJH 140,255-266 2008).

	Media/Moderata	Severa/Fulminante	Proctite	Fistola
Trattamenti topici				
Salicilati				
Orale (40-50 mg/Kg/die)	induzione +/- mantenimento	–	–	–
Rettale (l/die)	–	–	+	–
Budesonide				
Orale (9mg/Kg/die)	induzione			
Rettale (l/die)	–	–	+	–
Trattamenti sistemici				
Prednisolone				
c.v. (1mg/Kg/die all'inizio, poi ridurre)	–	induzione +/– mantenimento	–	–
Orale (1mg/Kg/die all'inizio, poi ridurre)	–	induzione +/– mantenimento	–	–
Infliximab (5mg/Kg a 0,2,6 settimane)	–	induzione se refrattario agli steroidi	–	induzione
Azatioprina (3mg/Kg/die)	–	mantenimento se steroide dipendente o refrattario	–	mantenimento

purina nucleoside fosforilasi (PNP) e l'adenosindeaminasi (ADA), sviluppa malattie autoimmuni, soprattutto anemia emolitica autoimmune ma anche neutropenia e PTI. Il trattamento steroideo può risultare parzialmente efficace in queste forme, tuttavia la completa risoluzione di queste manifestazioni può ottenersi soltanto attraverso la ricostituzione immunitaria con trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Manifestazioni infiammatorie nei difetti dell'immunità innata

Il riscontro di una condizione di iperinfiammazione nella Malattia Granulomatosa Cronica (condizione paradigmatica dei difetti dell'immunità innata) potrebbe sembrare apparentemente paradossale se si considera che le specie reattive dell'O2 (assenti nei pazienti con CGD) inducono la trascrizione di fattori del complesso NF-kB responsabile della produzione di citokine pro infiammatorie come TNF, IL-6 e IL-1β. In realtà manifestazioni infiammatorie/granulomatose a carico di vari organi e apparati sono descritte con sempre maggiore frequenza da diversi studi di coorte in pazienti con CGD. Marciano, et al. hanno documentato una prevalenza del 47% di malattia infiammatoria intestinale in soggetti X-recessivi, con quadri endoscopici e istologici molto simili a quelli del morbo di Crohn. Complicanze infiammatorie del tratto urogenitale (cistite granulomatosa, ostruzione ureterale) sono riportate nel 4-12% dei casi. Un interessante modello patogenetico recentemente proposto da Rosenzweig vede coinvolti in un meccanismo a feed back positivo, da un lato una ridotta inattivazione ossidativa di mediatori pro infiammatori e dall'altro un difetto della apoptosi dei granulociti neutrofili e della degradazione degli antigeni fagocitati con conseguente upregolazione di numerose molecole pro infiammatorie ed una finale risposta infiammatoria persistente e disregolata. Per quanto la terapia steroidea sia controindicata in pazienti con CGD, l'uso di basse dosi di steroidi diventa indispensabile in queste condizioni (Tab. II). Recentemente il trapianto di cellule staminali ematopoietiche si è rivelato efficace nella cura e nella remissione stabile di queste complicanze.

Bibliografia di riferimento

Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP, et al. *Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders.* Curr Opin Rheumatol 2009;21:78-84.

Notarangelo LD. *Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:139-43.

Rao WK, Price S, Perkins K, et al. *Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS).* Pediatr Blood Cancer 2009;52:847-52.

Seger RA. *Modern management of chronic granulomatous disease.* Br J Haematol 2008;140:255-66.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 09,00-10,30

Sala Plenaria

Update on: Immuno-Infettivologia

Conducono
F. Dammacco, A.G. Ugazio

Deficit minori dell'immunità innata e suscettibilità alle infezioni

F. Cardinale, F. Di Domenico, R. Tesse, M.S. Loffredo, I. Chinellato, V.P. Logrillo A.R. Cappiello, F. Cristofori, M. Berardi, A. Dellino, T. Tronci, M.F. Mastrototaro, S. Muro, F. Carella, P. Piccarreta, D. Posa

Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, A.O.U. Policlinico, Università di Bari

Il passaggio dallo stato di semplice infezione a quello di malattia, la severità di quest'ultima e l'outcome finale dipendono tanto da fattori legati al patogeno (quali la carica e virulenza) quanto da fattori legati all'ospite. Negli ultimi anni si è reso sempre più evidente che questi ultimi hanno un ruolo prevalente rispetto ai fattori microbici. Una malattia infettiva può infatti manifestarsi con un ventaglio di quadri clinici, di maggiore o minore severità, in rapporto alla capacità dell'ospite di provvedere ad un'efficace clearance dell'agente microbico. Come immaginabile, quest'ultima è a sua volta in stretta dipendenza dalle caratteristiche genetiche dell'individuo. Nell'ambito delle patologie infettive respiratorie è acclarato infatti che, accanto ai fattori di ordine anatomico (malformazioni bronchiali, sindromi da broncoinalazione, etc.), un ruolo determinante è svolto da varianti di geni implicati nella risposta immune.

In una recente review J.-L. Casanova affermava che "… dati epidemiologici suggeriscono fortemente che la maggior parte degli individui è portatrice di difetti immunitari congeniti". È noto ad esempio che il rischio di riammalare della stessa patologia in un paziente già ospedalizzato per polmonite da pneumococco risulta significativamente superiore rispetto a quello di un individuo ricoverato per altre affezioni. Altre osservazioni indicano che la mortalità per patologie infettive negli individui adottati, nati da genitori deceduti per complicanze infettive, è maggiore rispetto a quella della popolazione generale, ed è invece sovrapponibile a quella dei genitori naturali. Inoltre, il rischio di sviluppare una meningite meningococcica è maggiore nei fratelli di individui affetti dalla stessa malattia, anche a distanza di molti mesi dalla esposizione nel nucleo familiare. Inoltre, studi su gemelli monocoriali, attesterebbero che fattori genetici svolgono un ruolo di primo piano in numerose patologie come la tubercolosi, la malaria, la meningite meningococcica, la lebbra, la diarrea da norovirus, la schistosomiasi, l'infezione da HIV e da *Helicobacter pylori*.

Un esempio paradigmatico del ruolo svolto dai fattori legati all'ospite nella suscettibilità alle infezioni è rappresentato dalle sindromi da immunodeficit primitivo (PID), patologie in cui una compromissione di maggiore rilevanza a carico di uno o più compartimenti del sistema immune comporta un'aumentata ricorrenza di infezioni da parte di uno spettro più o meno ampio di patogeni comuni o opportunisti. A tutt'oggi sono stati identificati oltre 200 difetti immunitari "maggiori", la maggior parte dei quali caratterizzati da mutazioni rare a carico di un singolo gene. Il sillogismo comunque "un gene-numerose infezioni", applicato fino alla fine della scorsa decade come assioma volto a esemplificare il fenotipo clinico delle PID "convenzionali", è stato sottoposto a challenge negli ultimi anni, da quando sono state identificate alcune immunodeficienze caratterizzate da uno spettro di suscettibilità molto ristretto, relativo in pratica a pochi o addirittura un

solo patogeno. Esempio storico di queste condizioni è rappresentato dalla sindrome linfoproliferativa X-Linked, legata a mutazioni del gene SAP o XIAP, caratterizzata da un'abnorme predisposizione a sviluppare complicanze fatali (mononucleosi fulminante, insufficienza epatica acuta, anemia aplastica, ipogammaglobulinemia, linfomi gastrointestinali) a seguito dell'infezione da EBV, e dalla epidermodisplasia verruciforme, una dermatosi congenita da papillomavirus, legata a sua volta a mutazioni dei geni EVER1 ed EVER2. Esempi ancora più significativi di PID con uno spettro di suscettibilità molto ristretto sono rappresentati dalla sindrome da suscettibilità mendeliana ai micobatteri (MSMD). Quest'affezione è caratterizzata da una predisposizione ad ammalare di infezioni invasive da micobatteri minori (BCG, MNT) o Tbc, più raramente da Listeria o Salmonella, in rapporto a difetti genetici nell'ambito del circuito IFNγ-IL-12/IL-23.

PID "non convenzionali" sono anche e soprattutto i deficit dell'immunità innata, i quali si caratterizzano per il non comportare significative alterazioni immunofenotipiche e per l'interessare non soltanto le linee emopoietiche ma anche altre linee cellulari.

Un esempio è rappresentato dal deficit di IRAK4, una kinasi intracellulare implicata nel signaling a valle dei Toll-like receptors (TLR), caratterizzato dalla predisposizione alle infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae* o *Stafilococcus aureus*, insieme ad una attenuazione dei segni di risposta infiammatoria. Un esempio di ancora maggiore rilevanza è rappresentato dai geni di suscettibilità nei confronti dell'encefalite herpetica. Ricerche recenti del gruppo di Casanova hanno dimostrato che mutazioni a carico del gene UNC-93B, trasmesse con modalità AR, causa di un deficit di produzione di IFN-α/β e λ, determinano una predisposizione a sviluppare questa rara ma talvolta fatale complicanza dell'infezione da Herpes simplex nell'uomo. Più recentemente, lo stesso gruppo di ricercatori ha dimostrato come una mutazione con effetto dominante negativo e penetranza incompleta a carico del TLR3 è anch'essa alla base della predisposizione ad ammalare di encefalite herpetica.

Altri deficit minori dell'immunità innata di recente individuazione sono rappresentati dal deficit di MASP e da quello di ficolina-3.

Tutte queste osservazioni indicano che alcuni tratti monogenici, trasmessi con modalità autosomica recessiva o dominante, possono predisporre a sviluppare malattie infettive più o meno comuni nella popolazione generale.

A fronte comunque della relativa rarità di queste mutazioni, esiste la possibilità che varianti genetiche note come polimorfismi, a carico di geni della risposta immune, presenti con frequenza assai più elevata nella popolazione generale, condizionino la risposta immune dell'ospite. La forma più comune di variante genica è rappresentata dalla presenza di una singola sostituzione nucleotidica (*single nucleotide polymorphism* o SNP) a carico di un determinato gene. Si calcola che SNPs con una frequenza di almeno l'1-2% possano ritrovarsi nella popolazione normale ogni 1200 nucleotidi, con la conseguenza che l'intero genoma umano probabilmente ne contiene oltre 10 milioni, molti dei quali verosimilmente privi di significato clinico.

È ormai dimostrato ad esempio che varianti genetiche del complesso maggiore di istocompatibilità (HLA) possono predisporre ad alcuni tipi di infezione. Un'aumentata suscettibilità HLA-correlata è stata dimostrata ad esempio per la malaria, la tbc, la lebbra, l'infezione da HIV e l'epatite B. Uno studio dimostra ad esempio che la presenza di particolari microsatelliti associati al locus HLA di classe I è significativamente differente in individui con mononucleosi infettiva rispetto a individui EBV-positivi asintomatici e controlli negativi non infetti. Inoltre, SNPs a carico del gene della beta-defensina 1, sembrano condizionare la probabilità di infezione da virus dell'Herpes simplex di tipo 1 in pazienti pediatrici oncologici.

Ciò dimostra che la probabilità di sviluppare una malattia in modo clinicamente manifesto a seguito dell'esposizione ad un determinato agente infettivo è molto probabilmente geneticamente determinata. È nota d'altra parte l'esistenza di un forte *linkage disequilibrium* a livello del cromosoma 6 tra i geni dell'MHC e alcuni geni viciniori codificanti per altri fattori dell'immunità, come il TNF e le *heat shock proteins*. Ciò significa che l'apparente associazione tra una malattia infettiva ed un aplotipo putativo di suscettibilità nell'ambito dell'HLA può in realtà riflettere un rapporto di correlazione con altri geni dell'immunità in *linkage disequilibrium* con quelli dell'HLA.

Dati della letteratura degli ultimi anni indicano peraltro come molta della suscettibilità geneticamente mediata agli agenti infettivi (in termini di possibilità di sviluppare l'infezione in modo sintomatico dopo l'esposizione, severità delle manifestazioni cliniche e probabilità di sviluppare complicanze) risiede in varianti polimorfiche del sistema immune innato. L'importanza dell'immunità innata nelle difese dell'ospite è stata oggetto di ampia rivisitazione negli ultimi anni. Negli ultimi 15 anni, infatti, la ricerca scientifica in campo immunologico ha portato alla individuazione di un gran numero di molecole "*germ-line encoded*", ossia provviste di specificità geneticamente determinata, raggruppabili tutte nel sistema immune innato. Il fatto che questo sistema di recettori e molecole effettrici derivi negli organismi multicellulari da un modulo ancestrale comune, presente già nelle piante e negli insetti, databile circa 1 bilione di anni e altamente conservato nella filogenesi, dimostra l'enorme importanza che questo possiede nella difesa di tutti gli esseri viventi. L'interesse per l'immunità innata è stato comunque grandemente accresciuto dalla non più recente scoperta dei TLRs e del ruolo svolto da questi recettori nell'orchestrare anche le risposte immuni di tipo acquisito.

Gli strumenti effettori del sistema immune innato sono essenzialmente tre: 1) i fagociti, le cellule NK e le cellule dendritiche; 2) la via alterna del complemento (C); 3) un complesso di fattori solubili e peptidi con attività antimicrobica presenti nel citoplasma, nell'ambiente extracellulare e nelle secrezioni. A tutt'oggi è stato riconosciuto che svariate centinaia di componenti molecolari, molto diverse tra di loro, partecipano alle difese immuni innate degli organismi multicellulari. Le caratteristiche fondamentali di questo sistema sono rappresentate dalla mancanza di memoria immunologia e dalla non clonalità. A differenza del sistema adattativo, infatti, il sistema immunitario innato non richiede una precedente esposizione ai patogeni, sebbene, comunque, l'espressione di alcuni dei suoi componenti possa aumentare a seguito della esposizione agli agenti microbici. Inoltre, i suoi recettori sono rappresentati già a livello "somatico" e per questa ragione il loro numero non può che essere molto più limitato rispetto al sistema adattativo, essendo nell'ordine di 10^2. Entrambe queste caratteristiche rendono ragione della rapidità con cui il sistema innato viene attivato dopo il contatto con un patogeno ma anche della minore specificità di questo riconoscimento.

I recettori del sistema innato sono rappresentati su numerosi tipi cellulari ma soprattutto sulle *antigen-presenting cells* (APC) professionali, cioè le cellule dendritiche, i macrofagi e i linfociti B, e prendono il nome di *pattern-recognition receptors* (PRR). Nel complesso la funzionalità di questo apparato poggia sulla capacità di riconoscere attraverso questi recettori un ridotto numero di molecole fortemente conservate nel mondo microbico, note come *pahogen-associated molecular patterns* (PAMP). Esempi di queste strutture molecolari sono l'LPS batterico, il peptidoglicano, l'acido lipoteicoico, residui glucidici (glucani, mannani), acidi nucleici (DNA batterico e RNA a doppia elica, sequenze CpG). Tali molecole, per quanto diverse sotto il profilo chimico-strutturale tra di loro, hanno tuttavia in comune il fatto di essere espresse solo dai microorganismi unicellulari, di risultare essenziali per la sopravvivenza degli stessi agenti e, infine, di essere comuni a un gran numero di patogeni.

Anche i PRR presentano delle omologie strutturali tra di loro: tipicamente si tratta di sequenze ripetitive di leucina, domìni Ca^{++}-dipendenti con attività lectinica o domìni di membrana con attività di tipo *scavenger-receptors*. Sotto il profilo funzionale i PRR possono essere

invece suddivisi in tre grandi categorie: "secretivi", "endocitici" e "di segnale".

I *PRR secretivi* agiscono soprattutto come opsonine, legandosi a strutture molecolari della parete microbica, sì da attivare il complemento (C) e promuoverne la fagocitosi. A questa classe appartengono le defensine, la *Mannose Binding Lectin* (MBL), le proteine surfattanti A e D (SP-A, SP-D) e la *lipopolysaccharide-binding protein*, una proteina in grado di legare il lipide A del lipopolisaccaride (LPS) batterico e di favorirne la *clearance* da parte delle APC mediata dal CD14.

Le defensine sono peptidi cationici a basso p.m. dotati di potente attività microbicida e chemiotattica.

La MBL rappresenta una proteina della fase acuta, secreta dall'epatocita, appartenente alla famiglia delle "collectine", proteine caratterizzate dalla presenza di una "coda" simil-collagene e di un dominio lectinico a struttura globulare. Essa è presente nel sangue e nelle secrezioni in forma complessata con 3 serin-proteasi (MASP 1, 2 e 3), svolgendo un ruolo importante nei processi di opsonizzazione batterica e di attivazione del C (via "lectinica" della a cascata complementare).

A tutt'oggi sono state descritte solo tre mutazioni strutturali del gene codificante per la MBL, derivanti da sostituzioni isolate di basi a carico dei codoni 52, 54 e 57 e risultanti in cambiamenti di un singolo aminoacido della catena proteica della MBL Queste sostituzioni aminoacidiche determinano un'alterazione della struttura terziaria della proteina, tale da comportare livelli molto ridotti di MBL nel plasma. I livelli di MBL nel siero dipendono comunque anche da alcuni polimorfismi a carico del promotore.

Le SP-A e SP-D, oltre a entrare nell'architettura del surfattante polmonare, intervengono nelle difese immuni respiratorie grazie alla capacità di opsonizzare numerosi agenti infettivi, di promuovere l'attivazione dei macrofagi, l'apoptosi cellulare e il killing microbico a livello degli spazi alveolari e delle vie aeree superiori.

I *PRR endocitici* sono localizzati sulla superficie dei fagociti e intervengono nell'*uptake* e nell'ingresso dei patogeni nei lisosomi dove vengono sottoposti a digestione enzimatica. Esempi di questa classe di recettori sono gli *scavenger receptors* e i recettori lectinici di tipo C, tra cui i meglio studiati sono il *macrophage mannose receptor* e il recettore DC-SIGN. Quest'ultimo viene espresso sulle cellule dendritiche e sui macrofagi alveolari, ed interviene nell'internalizzazione dei micobatteri.

I *PRR di segnale* sono così denominati in quanto, a seguito del riconoscimento delle sequenze molecolari associate al patogeno, attivano *pathways* specifici di trasduzione del segnale all'interno delle cellule, che conducono all'espressione di diversi geni, codificanti per molecole coinvolte nella risposta immunitaria e nell'infiammazione.

I più importanti recettori di segnale identificati negli ultimi anni sono senza dubbio i "*Toll-like" receptors* (TLRs), principali sensori della presenza di microrganismi da parte del sistema immune innato, con un ruolo chiave anche nella regolazione della risposta immune adattativa. Sono stati identificati almeno dieci TLRs nei mammiferi, alcuni espressi sulla membrana cellulare, altri nel compartimento endosomico, ognuno provvisto di una multispecificità di classe (es. i TLR4 per l'LPS batterico e la proteina di fusione del VRS, i TLR5 per la flagellina dei batteri e così via). L'attivazione dei TLRs condurrebbe al reclutamento a cascata di altre molecole di segnale (IRAK1-4, MyD88, TRAF6 e molte altre) e, in ultima analisi, all'attivazione dell'NF-κB che, una volta traslocato nel nucleo, darebbe luogo alla trascrizione di una moltitudine di geni implicati della risposta immune.

I lavori che dimostrano l'importanza rivestita da polimorfismi a carico di geni codificanti per componenti del sistema immune innato sono assai numerosi. Di seguito riportiamo una breve rivisitazione del ruolo posseduto dall'immunità innata nella fisiologia della risposta immune e una selezione di alcuni lavori che dimostrano l'importanza di alcune sue varianti genetiche nel determinismo di alcuni tipi di infezioni, soprattutto sistemiche e a carico dell'apparato respiratorio.

Geni di suscettibilità verso la bronchiolite

Fattori di rischio noti da tempo per bronchiolite severa sono la prematurità, il basso peso alla nascita, la broncodisplasia e le malformazioni cardiache. Negli ultimi anni, tuttavia, diversi studi hanno dimostrato l'importanza dei deficit minori dell'immunità innata nel condizionare il decorso di questa patologia.

È stato dimostrato, ad esempio, che mutazioni del TLR-4 sono fortemente overrappresentate in bambini ospedalizzati per bronchiolite severa (20,2%) rispetto a soggetti di controllo costituiti da soggetti sani (4,9%) o bambini con sintomi bronchiolitici di tipo lieve (5,6%).

Alcuni lavori indicano il ruolo anche di varianti genetiche delle SP-A e SP-D nel decorso clinico della bronchiolite. È noto infatti che le proteine surfattanti intervengono nella clearance del VRS legandosi a componenti del virus e inducendone l'aggregazione. Alcuni autori hanno dimostrato livelli ridotti di SP-A, SP-B ed SP-D nel BAL di bambini con bronchiolite severa, ventilati meccanicamente, rispetto a pazienti di controllo. Sulla scorta di queste premesse, l'importanza di varianti genetiche della SP-A nel condizionare la severità della bronchiolite è stata dimostrata da uno studio in cui veniva osservata una maggior frequenza di specifici aplotipi del gene SP-A2 in bambini affetti da bronchiolite grave rispetto ad una popolazione controllo.

Un altro lavoro ha dimostrato l'importanza di SNPs a carico del gene che codifica per l'IL-10 nell'outcome della bronchiolite da VRS. Gli autori infatti hanno dimostrato, in un gruppo di lattanti ospedalizzati per bronchiolite da VRS, una overrappresentazione di due polimorfismi dell'IL-10 tra i pazienti che avevano necessitato di ventilazione meccanica. Un ruolo importante nel condizionare il decorso della bronchiolite sembra essere svolto comunque anche da geni codificanti per altre citochine di tipo Th-2, come l'IL-4 e l'IL-18, insieme a quello per alcuni recettori delle chemochine, per il recettore della vitamina D e per la NOS di tipo 2.

Geni di suscettibilità verso le otiti

Studi su gemelli monozigoti hanno dimostrato che, accanto a fattori di rischio di ordine anatomico o ambientale, anche fattori genetici contribuiscono alla vulnerabilità nei confronti di questa patologia.

Alcuni autori hanno dimostrato ad esempio che SNPs a carico di geni che codificano per alcune citochine proflogogene, come il TNF-α e l'IL-6, sono associati ad un rischio da 2 a 3 volte superiore di OMA ricorrente e miringostomia. Nello stesso lavoro, peraltro, veniva osservato un effetto di protezione per un polimorfismo dei TLR4.

Un altro gene implicato nell'OMA sembra essere quello che codifica per la SP-A, proteina espressa oltre che negli spazi alveolari anche a livello tubarico e delle vie aree superiori, in grado di promuovere la fagocitosi dello *Streptococcus pneumoniae e dell'Hemophilus influenzae*. È stato infatti dimostrato che la frequenza di alcuni aplotipi e genotipi della SP-A in bambini con OMA ricorrente o precoce (cioè con esordio nei primi 6 mesi) è significativamente differente da quella di bambini sani.

Un ruolo importante nella genetica dell'OMA è probabilmente svolto anche da varianti alleliche della MBL. Infatti, la presenza di varianti alleliche della MBL si associa ad un maggior rischio di OMA ricorrente nel bambino, limitatamente però alla fascia di età inferiore ai 24 mesi.

Geni di suscettibilità verso le pleuropolmoniti

Le maggiori evidenze sulla genetica delle polmoniti sono state raccolte sulle forme da *Legionella pneumophila*. Alcuni lavori hanno infatti dimostrato che uno SNP a carico del *ligand binding domain* del TLR5, con effetto stop sulla trascrizione, si associa negli adulti ad un rischio aumentato di polmoniti da *Legionella* mentre, al contrario, polimorfismi del TLR4 sembrano essere associati a maggior resistenza nei confronti dello stesso patogeno.

Numerosi altri geni è stato dimostrato avere un ruolo nell'*outcome* delle polmoniti acquisite in comunità (*community-acquired pneumonia* o CAP) da parte di svariati agenti infettivi. Uno studio recente su

una grossa casistica di adulti ospedalizzati per CAP ha dimostrato che varianti alleliche della MBL correlano con una maggior frequenza di complicanze (sepsi e insufficienza respiratoria acuta) ed una prognosi nel complesso peggiore rispetto ai carriers di alleli *wild-type*.
Altri studi hanno dimostrato che SNPs a carico del promoter dell'IL-10, in grado di aumentare la secrezione di questa citochina antiinfiammatoria, predispongono in pazienti adulti con CAP ad una maggior frequenza di complicanze ed ad un'aumentata mortalità.
Di contro, polimorfismi a carico del promoter dell'IL-6, associati ad un'*upregulation* della sintesi di questa citochina, avrebbero un effetto protettivo contro le disseminazioni ematogene in corso di polmonite da Pneumococco.
Infine, tra le complicanze delle polmoniti, lo shock settico è stato associato ad un genotipo *high secretor* del TNF-α, mentre l'insufficienza respiratoria in assenza di shock sembra essere più frequente nei pazienti con genotipo *low secretor*.

Geni di suscettibilità verso le infezioni invasive da pneumococco

Fattori di rischio ereditari per le infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae* noti da molto tempo comprendono l'anemia a cellule falciformi e le PID "classiche". Tra queste ultime vanno ricordati i deficit anticorpali e del complemento, le neutropenie e l'asplenia congenita. Più recentemente sono stati descritti come causa di batteriemie ricorrenti da Pneumococco o altri Gram+ i difetti a carico di alcuni fattori intracellulari (IRAK4, MyD88, NEMO, IκB) implicati nel *signaling* a valle dei TLRs. Questi difetti comportano un'alterazione della risposta infiammatoria acuta dovuta alla mancata attivazione del *nuclear factor-κB* (NF-κB). Il gruppo francese di Casanova ha descritto negli ultimi anni numerosi casi di bambini con infezioni invasive da Pneumococco e da *Stafilococcus aureus* (meningite, artrite, cellulite, osteomielite, ascessi), precedute o meno da polmonite, per effetto di un deficit di IRAK4 trasmesso con modalità AR. Caratteristica peculiare di questi pazienti sembra essere l'attenuazione dei segni clinici e biologici di flogosi durante gli episodi infettivi e la tendenza all'attenuazione dei sintomi dopo i 10 anni.
A parte queste, che rappresentano delle vere e proprie PID, alcuni SNPs a carico di geni dell'immunità innata avrebbero un ruolo importante nella suscettibilità alle infezioni sistemiche da Pneumococco. Un importante studio caso-controllo ha dimostrato su una grossa casistica di adulti con sepsi pneumococciche che lo status di omozigosi per varianti alleliche della MBL comporta un rischio aumentato (circa 3 volte superiore) di malattia rispetto a soggetti provvisti degli alleli *wild-type*. Altri SNPs di geni dell'immunità innata sembrerebbero avere un effetto protettivo sulle infezioni invasive da Pneumococco. Tra questi, va citato in particolare il ruolo protettivo di alcuni polimorfismi di MAL (o TIRAP), una proteina di segnale a valle dei TLR2 e TLR4 con attività pleiotropica nei confronti di molti agenti infettivi (vedi oltre).
DA segnalare anche la maggiore frequenza di sepsi pneumococciche segnalata nell'asma bronchiale da recenti studi su grosse coorti di pazienti.

Geni di suscettibilità verso l'HIV

Una significativa protezione nei confronti dell'HIV è stata dimostrata in individui carriers di varianti del CCR-5 (recettore per le chemochine). Inoltre, è stata dimostrata una relazione inversa tra replicazione virale dell'HIV e SNPs del gene CCL3L1. Inoltre, alcuni alleli HLA sembrano in grado di conferire una maggiore progressione verso l'AIDS soltanto quando la loro presenza risulta combinata con peculiari recettori delle cellule (KIR) nell'individuo ospite.

Geni di suscettibilità verso le micosi sistemiche

Dati recenti della letteratura indicano che mutazioni a carico dei recettori dell'immunità innata per la *Candida albicans* e altri miceti quali la Dectina-1 e delle molecole di segnale a valle di questa sono implicati nella candidiasi muco-cutanea cronica. Inoltre, polimorfismi del TLR4 sembrano implicati nello sviluppo di complicanze da *Aspergillus* in soggetti recipienti di TMO.

Geni di suscettibilità verso le infezioni da micobatteri

La MSMD rappresenta il miglior esempio di PID "non convenzionale" in quanto caratterizzata da una predisposizione a sviluppare infezioni sistemiche da micobatteri normalmente poco virulenti (come il BCG o i micobatteri atipici) e, meno frequentemente, anche da *Mycobacterium tubercolosis*, in assenza di sensibilità ad altri patogeni. Nelle casistiche di pazienti con MSMD compaiono spesso, nell'ambito della stessa fratria, bambini con Tbc polmonare severa e bambini con infezioni disseminate da micobatteri atipici. Ad oggi si conoscono almeno 13 diversi genotipi di questa condizione, le cui basi molecolari sono da ascriversi a mutazioni a carico di geni del circuito IFN-γ/IL-12-IL-23, trasmesse con modalità AR, AD o X-linked. Quest'associazione è facilmente comprensibile ove si pensi che l'IFN-γ è un potente attivatore del macrofago e che quest'ultimo occupa un ruolo chiave nella difesa nei confronti dei micobatteri e nella formazione del granuloma. L'IL-12, a sua volta prodotta dalle APC professionali, costituisce il principale induttore della produzione di IFN-γ. Sulla scorta di questa letteratura qualificati autori ritengono che la genetica della Tbc nel bambino sia differente da quella dell'adulto (v. oltre) e che ciò apra in alcuni casi delle prospettive per una terapia sostitutiva con IFN-γ.
Ancora una volta, anche SNPs a carico di geni dell'immunità innata svolgono un ruolo nel determinare la suscettibilità ai micobatteri maggiori. In uno studio recente, su una coorte di 1262 pazienti adulti affetti da Tbc polmonare, è stato riscontrato un effetto protettivo da parte di un polimorfismo del gene CD209 (che codifica per il recettore DC-SIGN), in particolare nei confronti delle forme di Tbc cavitaria. Questo recettore, appartenente alla famiglia dei recettori lectinici di tipo C, è espresso su cellule dendritiche e macrofagi alveolari, e interviene nei processi di internalizzazione dei micobatteri, con un effetto finale di sopprimere della trasduzione del segnale a valle dei TLRs.
Studi recenti indicano che anche uno SNP in eterozigosi codificante per una variante funzionale di Mal (conosciuta anche come TIRAP), molecola di segnale in grado di attivare l'NFκB, può svolgere un ruolo protettivo nei confronti della Tbc polmonare. Tale effetto, peraltro, si estenderebbe anche ad altre infezioni, quali la malaria, le sepsi in generale e le infezioni disseminate da pneumococco.
Infine, un ruolo importante nella suscettibilità alla Tbc sembra svolto dal recettore per la vitamina D (VDR). Attraverso l'interazione con la vitamina D e con i VDRE (Vitamin D Response Elements) il VDR riveste un'importante funzione immunomodulante, che include la fagocitosi dei micobatteri, l'attivazione dei monociti e della risposta cellulo-mediata e la soppressione della proliferazione linfocitaria. Alcuni autori hanno quindi dimostrato l'importanza di varianti genetiche del VDR, in uno studio su 382 famiglie, in cui hanno riscontrato un'associazione tra peculiari aplotipi del gene VDR e aumentata frequenza di Tbc.

Geni di suscettibilità verso le infezioni respiratorie ricorrenti

Le migliori evidenze del ruolo della genetica nelle infezioni ricorrenti indifferenziate delle vie aeree superiori (IRR) vengono dalla MBL. Uno studio compiuto su una coorte di 252 bambini di età inferiore a 2 anni ha dimostrato una frequenza di IRR più di due volte superiore nei bambini con varianti alleliche della MBL rispetto a soggetti portatori degli alleli *wild-type*. In particolare, quest'associazione sembra essere importante nei bambini tra i 6 e i 18 mesi, epoca in cui le risposte IgG2 verso gli antigeni polisaccaridici risultano difettive.

Geni di suscettibilità verso le sinusiti

Oltre alle PID, anche la Fibrosi Cistica (FC) e la Discinesia Ciliare Primitiva (DCP) predispongono a infezioni ricorrenti e/o croniche a carico delle vie aeree superiori e inferiori. Per quanto concerne la FC, trattandosi di una malattia a carattere AR, mutazioni del CFTR sono per definizione considerate espresse soltanto in condizioni di omozigosi o eterozigosi composta. Alcune osservazioni hanno però sottoposto a challenge questo concetto. In particolare, uno studio eseguito su 147 adulti con sinusite cronica ha fatto osservare una frequenza di mutazioni in eterozigosi (ΔF508) e di polimorfismi (M470V) del CFTR

significativamente superiore in questa patologia rispetto alla popolazione generale, a dimostrazione del fatto che il CFTR costituisce probabilmente un gene maggiore di suscettibilità alle sinusopatie.

Geni dell'immunità innata come *modifier* del fenotipo polmonare nella FC

È noto come la correlazione genotipo/fenotipo nella FC sia modesta e come, anche in pazienti con genotipi identici di CFTR, vi sia un ampio spettro di severità nella malattia polmonare. Nel tempo si è andata rafforzando la teoria che varianti polimorfiche di altri geni possano agire come *modifier* del quadro polmonare. Ad oggi sono stati descritti più di 20 geni *modifiers* per il fenotipo polmonare nella FC, tra cui il TNF, la SP-A, la NOS, l'α1-antitripsina e molti altri.

Un ruolo importante sembra svolto ancora una volta dalla MBL, essendo stata dimostrata un'associazione tra varianti alleliche di questo gene e severità del danno polmonare in termini di funzionalità respiratoria, colonizzazione da Pseudomonas Aeruginosa e tempo di sopravvivenza.

Specifiche varianti genetiche della β-defensina 1, un peptide antimicrobico sensibile alla concentrazione salina, sembrano avere un ruolo nel condizionare la colonizzazione polmonare da Pseudomonas nei pazienti FC.

Infine, specifici polimorfismi del promoter del gene dell'IL-10 associati ad un aumento di produzione della suddetta citochina, sembra possano incrementare la suscettibilità dei pazienti FC all'infezione polmonare da *Pseudomonas*.

Bibliografia di riferimento

Akira S, Takeda K. *Toll-like receptor signalling*. Nat Rev Immunol 2004;4:499-511.

Bochud PY, Bochud M, Talenti A, et al. *Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence*. Lancet Infect Dis 2007;7:531-42.

Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, et al. *Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study*. J Infect Dis 2004;190:1631-41.

Cardens M, von Bernuth H, García-Saavedra A, et al. *Autosomal recessive interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency in fourth-degree relatives*. J Pediatr 2006;148:549-51.

Cardinale F, Cavallone R, Calò A, et al. *La mannose-binding lectin (MBL): un componente dell'immunità innata implicato in molte patologie*. Rivista Italiana di Pediatria 2001;27:750-6.

Cardinale F, Chinellato I, Marseglia GL, et al. *Prevalence of atopic symptoms among blood donor carriers of mannose-binding lectin variant alleles*. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008;21:735-8.

Cardinale F, Tesse R, Santostasi T, et al. *Association of beta-defensin-1 gene polymorphisms with Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis*. Genes Immun 2008;9:57-60.

Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. *HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage*. Science 1999;283:1748-52.

Casanova JL, Abel L. *Human genetics of infectious diseases: a unified theory*. EMBO J 2007;26:915-22.

Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, et al. *Revisiting human primary immunodeficencies*. J Intern Med 2008;264:115-27.

Casanova JL. *Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man*. Swiss Med Wkly 2001;131:445-54.

Chapman SJ, Khor CC, Vannberg FO, et al. *κB genetic polymorphism and invasive pneumococcal disease*. Am J Resp Crit Care Med 2007;176:181-7.

Choi E, Ehrmantraut M, Foster CB, et al. *Association of common haplotypes of surfactant protein A1 and A2 (SFTPA1 and SFTPA2) genes with severity of lung disease in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol 2006;41:255-62.

Endeman H, Herpers BL, de Jong BA, et al. *Mannose-binding lectin genotypes in susceptibility to community-acquired pneumonia*. Chest 2008;134:1135-40.

Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga T, et al. *Human Dectin-1 deficiency and mucocutaneous Fungal infections*. N Egl J Med 2009;361;1760-7.

Gabolde M, Guilloud-Bataille M, Feingold J, et al. *Association of variant alleles of mannose binding lectin with severity of pulmonary disease in cystic fibrosis: cohort study*. BMJ 1999;319:1166-7.

Gallangher PM, Lowe G, Fitzgerald T, et al. *Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia*. Thorax 2003;58:154-6.

Garcia-Laorden M, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, et al. *Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:368-74.

Garred P, Pressler T, Madsen HO, et al. *Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis*. J Clin Invest 1999;104:431-7.

Grasemann H, Knauer N, Büscher R, et al. *Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis patients are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2172-6.

Hawn TR, Verbon A, Janer M, et al. *Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease*. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:2487-9.

Hawn TR, Verbon A, Lettinga KD, et al. *A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease*. J Exp Med 2003;198:1563-72.

Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin M, et al. *Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia*. Lancet 1992;340:396-7.

Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, et al. *Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria*. Nature 1991;352:595-600.

Hoebee B, Bont L, Rietveld E, et al. *Influence of promoter variants of interleukin-10, interleukin-9, and tumor necrosis factor-alpha genes on respiratory syncytial virus bronchiolitis*. J Infect Dis 2004;189:239-47.

Hoebee B, Rietveld E, Bont L, et al. *Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms*. J Infect Dis 2003;187:2-11.

Hull J, Thomson AH. *Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis*. Thorax 1998;53:1018-21.

Janssen R, Bont L, Siezen CL, et al. *Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes*. J Infect Dis. 2007;196:826-34.

Kerr MH, Paton JY. *Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1115-8.

Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. *A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis*. Nat Genet 2007;3:523-7.

Koch A, Melbye M, Sørensen P, et al. *Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood*. JAMA 2001;285:1316-21.

Ku CL, Picard C, Erdös M, et al. *IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease*. J Med Genet 2007;44:16-23.

Kwiatkowski D. *Science, medicine and the future: susceptibility to infection*. BMJ 2000;321:1061-5.

Le Vine AM, Gwozdz J, Stark J, et al. *Surfactant protein-A enhances respiratory syncytial virus clearance in vivo*. J Clin Invest 1999;103:1015-21.

Löfgren J, Rämet M, Renko M, et al. *Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infant*. J Infect Dis. 2002;185:283-9.

McAulay KA, Higgins CD, Macsween KF, et al. *HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection*. J Clin Invest 2007;117:3042-8.

Medzhitov R, Janeway C Jr. *Innate immunity*. N Engl J Med 2000;343:338-44.

Patel JA, Nair S, Revai K, et al. *Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media*. Pediatrics 2006;118:2273-9.

Picard C, Puel A, Bonnet M, et al. *Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency*. Science 2003;299:2076-9.

Puthothu B, Krueger M, Forster J, et al. *Interleukin (IL)-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection*. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:1094-8.

Rämet M, Löfgren J, Alho OP, et al. *Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media*. J Pediatr 2001;138:266-8.

Roy S, Knox K, Segal S, et al. *MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study*. Lancet. 2002;359:1569-73.

Schaaf B, Rupp J, Müller-Steinhardt M, et al. *The interleukin-6 -174 promoter polymorphism is associated with extrapulmonary bacterial dissemination in Streptococcus pneumoniae infection*. Cytokine 2005;31:324-8.

Singh SP, Mehra NK, Dingley HB, et al. *Human leukocyte antigen (HLA)-linked control of susceptibility to pulmonary tubercolosis and association with HLA-DR types*. J Infect Dis 1983;148:676-81.

Sørensen TI, Nielsen GC, Andrersen PK, et al. *Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees*. N Engl J Med 1988;318:727-32.

Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, et al. *Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2*. N Engl J Med 2003;349:554-60.

Tal G, Mandelberg A, Dalal I, et al. *Association between common Toll-Like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease.* J Infect Dis 2004;189:2057-63.

Tesse R, Cardinale F, Santostasi T, et al. *Association of interleukin-10 gene haplotypes with Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis.* J Cyst Fibros 2008;7:329-32.

Tesse R, Santoro N, Cardinale F, et al. *Association between DEFB1 gene haplotype and herpes viruses seroprevalence in children with acute lymphoblastic leukemia.* Pediatr Hematol Oncol 2009;26:573-82.

Thursz MR, Thomas HC, Greenwood BM, et al. *Heterozygote advantage for HLA class II in Hepatitis virus infection.* Nat Genet 1997;17:11-2.

Todd JR, West BC, McDonald JC. *Human leukocyte antigen and leprosy: study in northern Louisiana and review.* Rev Infect Dis 1990;12:63-74.

Vannberg FO, Chapman SJ, Khor CC et al. *CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease.* PLoS One 2008;3:e1388.

Von Bredow C, Birrer P, Griese M. *Surfactant protein A and other bronchoalveolar lavage fluid proteins are altered in cystic fibrosis.* Eur Respir J 2001;17:716-22.

Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. *Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population.* JAMA 2000;284:1814-9.

Waterer G, Quasney M, Cantor R, et al. *Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1599-604.

Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH, et al. *Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:1344-50.

Wilson J, Rowlands K, Rockett K, et al. *Genetic variation at the IL-10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis.* J Infect Dis 2005;191:1705-9.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 11,00-12,30

Sala Plenaria

Focus on Difficult Asthma

Conducono
G.A. Rossi, G.L. Marseglia

Infiammazione, apoptosi e asma difficile

F.M. de Benedictis, C. Gabriele
Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

L'asma allergico è caratterizzato da infiammazione cronica delle vie aeree, dominata da T linfociti CD4+ specifici che producono citochine di tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF) [1]. Queste citochine orchestrano la risposta infiammatoria polmonare, aumentando il reclutamento locale e la sopravvivenza di diverse cellule infiammatorie come mastcellule, eosinofili e neutrofili. La morte cellulare è necessaria per mantenere l'omeostasi immunologica, e la mancata eliminazione delle cellule attivate prolunga la risposta immune e promuove l'infiammazione cronica delle vie aeree [2].

Un'alterazione dell'apoptosi (una sequenza controllata di eventi che porta alla morte cellulare senza il rilascio di sostanze dannose nell'ambiente circostante) è stata implicata in diverse malattie come tumori, malattie neurodegenerative, malattie autoimmuni e asma allergico [3].

Nonostante l'esposizione ad antigeni esterni e ad autoantigeni, il sistema immunitario è costantemente ripristinato al livello di pre-immunizzazione, mantenendo in tal modo uno stato di equilibrio (omeostasi) tale da garantire una risposta efficace in seguito al contatto con nuovi stimoli antigenici. La risposta immune termina con l'apoptosi delle popolazioni linfoidi espanse e non più necessarie, come le cellule T e B e le cellule che presentano l'antigene [4].

Esistono diverse dimostrazioni a sostegno di un'alterazione del processo di morte cellulare programmata nell'asma. L'incapacità di eliminare le cellule attivate prolunga la risposta immune e può essere responsabile dell'infiammazione cronica delle vie aeree.

Gli eosinofili rappresentano le cellule preminenti nell'infiammazione allergica e diversi studi suggeriscono che l'alterata apoptosi degli eosinofili può avere un ruolo nell'asma. Nonostante l'apoptosi degli eosinofili non sia facile da dimostrare nei polmoni, l'ipotesi che queste cellule siano eliminate tramite apoptosi seguita da fagocitosi macrofagica non può essere esclusa, in quanto le cellule apoptotiche potrebbero essere rimosse così rapidamente da non essere più riscontrabili nei tessuti [5].

È stato dimostrato che il numero di eosinofili non-apoptotici in biopsie bronchiali è significativamente superiore negli asmatici rispetto ai controlli e che gli eosinofili degli asmatici esprimono una maggiore quantità di Bcl-2 [6]. Inoltre, studi su biopsie bronchiali [3] e sullo sputo indotto [7] evidenziano una stretta correlazione tra gravità dell'asma e numero di eosinofili apoptotici. Alla luce di questi studi si può ipotizzare che l'accumulo di eosinofili nelle vie aeree degli asmatici sia dovuto all'aumentato reclutamento locale di queste cellule e all'elevata inibizione della morte cellulare programmata.

È verosimile che la ridotta apoptosi degli eosinofili nell'asma sia indotta dalle citochine proinfiammatorie espresse in eccesso. Tali citochine infatti sono in grado di indurre sia una ridotta espressione dei recettori di morte (FAS, TNF-r, TRAIL) sia un'alterazione dei meccanismi mitocondriali dell'apoptosi, come conseguenza di una "up-regulation" di geni che codificano per proteine ad azione antiapoptotica e di una "down-regulation" di geni che codificano per proteine ad azione proapoptotica [8].

L'allontanamento delle citochine al termine della risposta proliferativa è il meccanismo sottostante l'apoptosi delle cellule T e che determina la "down-regulation" della risposta immune [9]. Il numero dei linfociti nei polmoni dipende dall'equilibrio tra la loro entrata, l'uscita, la proliferazione e la morte. Un meccanismo di regolazione centrale potrebbe risiedere nelle cellule dendritiche intraepiteliali e nei macrofagi alveolari commissionati alla fagocitosi dei corpi apoptotici.

Si ritiene che i linfociti T giochino un ruolo centrale nel controllo dell'infiammazione allergica dell'asma. L'aumentato numero di cellule T nella mucosa degli asmatici è il risultato di un maggiore reclutamento di queste cellule nelle vie aeree, ma può anche dipendere da un'aumentata sopravvivenza. Nelle biopsie bronchiali di soggetti asmatici la maggior parte dei linfociti T appaiono infatti in fase non-apoptotica ed esprimono elevate quantità di Bcl-2 [3]. Le cellule T degli asmatici non raggiungono il normale grado di apoptosi che segue il legame con il

recettore Fas, inducendo ad ipotizzare un'inefficiente attivazione della trasduzione del segnale. Inoltre, i linfociti prelevati dal BAL di asmatici sono più resistenti all'apoptosi dopo inalazione di allergeni [10].

Nelle vie aeree degli asmatici il microambiente che circonda le cellule T è alterato. Questa caratteristica potrebbe modificare il comportamento delle cellule T e fornire alle cellule un complesso di citochine e fattori di crescita tale da innescare una cascata di eventi capaci di promuovere la sopravvivenza cellulare [11]. La comunicazione ("cross-talk") tra i linfociti T ed il microambiente tessutale può essere uno dei meccanismi coinvolti nella persistenza e nella sopravvivenza delle cellule T attivate. Recenti studi sperimentali evidenziano che la cooperazione tra cellule strutturali aiuta a creare uno specifico microambiente che sostiene l'attivazione e la sopravvivenza delle cellule immunitarie nei tessuti infiammati [12].

D'altro canto, altre citochine come IFN-gamma, IL-2 o TGF-beta, sostengono il meccanismo apoptotico e mantengono l'omeostasi immunologica del polmone tramite una "up-regulation" del Fas mRNA e del recettore sulla superficie dei linfociti T e di altre cellule infiammatorie [13]. Tuttavia il TGF-beta1, prodotto abbondantemente da cellule strutturali ed infiammatorie degli asmatici, può inibire l'espressione del FasL nelle cellule T e la conseguente morte cellulare indotta dall'attivazione [14]. Una forte evidenza scientifica indica che lo sbilanciamento a favore della risposta Th2 presente nell'asma è dovuto soprattutto ad una aumentata apoptosi delle cellule Th1 [15]. In particolare, il difetto della produzione di IFN-gamma caratteristico della risposta immuno-allergica potrebbe essere responsabile della ridotta apoptosi dei linfociti T attivati dall'allergene, tramite la modulazione del Fas e FasL sulla superficie delle cellule T attivate [16].

Il ruolo dei neutrofili nell'asma rimane poco chiaro. Tuttavia l'infiammazione neutrofilica delle vie aeree, verosimilmente mediata da IL-8 e GM-CSF derivati dall'epitelio, è fortemente associata all'asma grave steroide-resistente e all'asma fatale ad esordio improvviso [17]. È verosimile che sia l'IL-8 sia il GM-CSF contribuiscano ad un aumentato reclutamento di neutrofili dal torrente circolatorio verso la mucosa bronchiale, ma queste citochine potrebbero anche giocare un ruolo nell'alterata regolazione dell'apoptosi dei neutrofili in soggetti con asma grave [3].

Infine, è stato dimostrato che la frammentazione e la desquamazione dell'epitelio bronchiale, quadro istologico tipico dell'asma, possono essere dovute a un'aumentata apoptosi di cellule epiteliali mediate dal TGF-beta espresso in elevata quantità negli asmatici [18].

Bibliografia

1 Busse WW, Lemanske RF. *Asthma.* N Engl J Med 2001;344:350-62.

2 Cohen JJ. *Apoptosis: mechanisms of life and death in the immune system.* J Allergy Clin Immunol 1999;103:548-54.

3 Vignola AM, Chiappara G, Gagliardo R, et al. *Apoptosis and airway inflammation in asthma.* Apoptosis 2000;5:473-85.

4 Van Parijs L, Abbas AK. *Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off.* Science 1998;280:243-8.

5 O'Sullivan MP, Tyner JW, Holtzman MJ. *Apoptosis in the airways: another balancing act in the epithelial program*. Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29:3-7.

6 Spinozzi F, de Benedictis D, de Benedictis FM. *Apoptosis, airway inflammation and anti-asthma therapy*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:287-95.

7 Duncan CJ, Lawrie AS, Blaylock MG, et al. *Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity*. Eur Respir J 2003;22:484-90.

8 Segal M, Niazi S, Simons MP, et al. *Bid activation during induction of extrinsic and intrinsic apoptosis in eosinophils.* Immunol Cell Biol 2007;85:518-24.

9 Strasser A, Pellegrini M. *T lymphocyte death during shutdown of an immune response.* Trends Immunol 2004;25:610-5.

10 Muller M, Grunewald J, Olgart Hoglund C, et al. *Altered apoptosis in bronchoalveolar lymphocytes after allergen exposure of atopic asthmatic subjects.* Eur Respir J 2006;28:513-22.

11 Cormican L, O'Sullivan S, Burke CM, Poulter LW. *IFN-γ but not IL-4 T cells of the asthmatic bronchial wall show increased incidence of apoptosis.* Clin Exp Allergy 2001;31:731-9.

12 Darveau ME, Jacques E, Rouabhia M, et al. *Increased T-cell survival by structural bronchial cells derived from asthmatic subjects cultured in an engineered human mucosa.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:692-9.

13 Spinozzi F, Fizzotti M, Agea E, et al. *Defective expression of Fas mRNA and Fas receptor on pulmonary T cells from patients with asthma.* Ann Intern Med 1998:128:363-9.

14 Genestier L, Kasibhatla S, Brunner T, Green DR. *Transforming growth factor beta1 inhibits Fas ligand expression and subsequent activation-induced cell death in T cells via downregulation of c-Myc.* J Exp Med 1999;189:231-9.

15 Akkoc T, de Koning PJA, Ruckert B, et al. *Increased activation-induced cell death of high IFNγ-producing TH1 cells as a mechanism of TH2 predominance in atopic diseases.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:652-8.

16 De Rose V, Cappello P, Sorbello V, et al. *IFN-γ inhibits the proliferation of allergen-activated T lymphocytes from atopic, asthmatic patients by inducing Fas/FasL-mediated apoptosis.* J Leukoc Biol 2004;76:423-32.

17 Kamath AV, Pavord ID, Ruparelia PR, et al. *Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma?* Thorax 2005;60:529-30.

18 Ward C, Wong TH, Murray J, et al. *Induction of human neutrophil apoptosis by nitric oxide donors: evidence for a caspase-dependent, cyclic-GMP-independent, mechanism.* Biochem Pharmacol 2000;59:305-14.

19 Pelaia G, Cuda G, Vatrella A, et al. *Effects of transforming growth factor-[beta] and budesonide on mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis in airway epithelial cells.* Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29:12-8.

Quando l'asma non è asma

E. Baraldi, S. Bozzetto

Dipartimento di Pediatria, Unità di Allergologia e Pneumologia Pediatrica, Università di Padova

L'asma costituisce ancora oggi un problema di salute di difficile gestione sia per quanto riguarda il trattamento ma anche per quanto riguarda la diagnosi, in particolare in età pediatrica. La diagnosi di asma può risultare difficile perché il tipo, la severità e la frequenza dei segni e sintomi hanno una elevata variabilità inter e intraindividuale [1]. Attualmente la diagnosi si basa sul riscontro di una costellazione di sintomi clinici (wheezing, dispnea, tosse, senso di costrizione toracica, asma da sforzo), sull'anamnesi familiare e personale del bambino e sulla valutazione delle prove di funzionalità respiratoria quando possibile [2 3]. Non esistono test clinici pratici che dimostrino la presenza di infiammazione bronchiale e non esiste un singolo test che ci permetta di porre la diagnosi di asma. Molte condizioni possono coesistere con la patologia asmatica o renderne la diagnosi e il trattamento più complessi e va quindi ricordato che "Non tutto ciò che fischia è asma, né lo sono tutte le tossi" [4].

Il fatto che, in particolare sotto i 3 anni di età, sibili e tosse episodici costituiscano i sintomi di più frequente riscontro nella pratica clinica rende la diagnosi molto complessa [5]. Una accurata anamnesi personale e familiare per la ricerca di fattori di rischio quali atopia o familiarità per patologie allergiche o asma (Asthma Predictive Index, API) sono utili per indirizzare la diagnosi [6]. Alcuni bambini in età prescolare presentano, infatti, un quadro atopico, storia familiare di asma e sviluppano nella prima infanzia sintomi respiratori che persistono fino all'età adulta; altri bambini presentano, invece, un wheezing ricorrente associato alle infezioni respiratorie acute (in assenza di atopia o familiarità per atopia) che migliora fino a scomparire con la crescita. In questo gruppo di soggetti il meccanismo fisiopatologico alla base delle manifestazioni cliniche non risulta essere un sottostante processo flogistico (come dimostrato nelle forme asmatiche dei bambini più grandi e degli adulti), ma un fattore legato alla geometria della vie aeree che si risolve con lo sviluppo.

Valutare le caratteristiche dei sintomi, le modalità e il momento di comparsa, la severità, la durata e la relazione con particolari attività quali il pasto, il sonno, l'attività fisica è fondamentale. Più piccolo è il bambino maggiore è la probabilità che una diagnosi alternativa possa essere responsabile della comparsa dei sintomi e da qui la necessità di eseguire indagini ulteriori. Nella diagnosi differenziale del wheezing ricorrente entrano, infatti, diverse patologie quali l'ingestione di corpo estraneo, la fibrosi cistica, la discinesia ciliare primitiva, gli immunodeficit, le malfor-

mazioni congenite sia polmonari che cardiache che provocano restringimento delle vie aeree intratoraciche e che possono essere sospettati solo dopo accurata anamnesi. Se i sintomi esordiscono in epoca neonatale o si assiste al succedersi di infezioni respiratorie ricorrenti la diagnosi di fibrosi cistica deve essere esclusa mediante test del sudore e analisi delle mutazioni del gene CFTR. Esistono più di 1500 possibili mutazioni di tale gene e le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili. Alcuni pazienti possono non presentare sintomi respiratori fino all'adolescenza e talvolta vi può essere una parziale risposta alla terapia broncodilatatrice [7]. Il respiro sibilante cha si associa ad infezioni severe e ricorrenti delle alte e basse vie aeree viene oggi indagato mediante valutazione immunologica (dosaggio delle sottopopolazioni linfocitarie, delle Ig sieriche, test di funzionalità di linfociti e neutrofili). La misurazione dell'ossido nitrico nasale ed eventuale biopsia ciliare per identificare una discinesia ciliare primitiva (PCD) vengono effettuate in caso di storia di stress respiratorio neonatale, di frequenti riniti sierose mucopurulente, tosse in particolare nelle prime settimane di vita e di severe infezioni delle alte o basse vie respiratorie (specialmente otiti medie croniche). La diagnosi deve essere altamente sospettata in presenza di *situs inversus totalis* (Sindrome di Kartagener) che tuttavia è presente solamente in metà dei casi [8 9]. Ritardo nell'identificare la PCD comporta il danno irreversibile delle vie aeree.

La risposta al trattamento farmacologico può aiutare nella diagnosi. Cause alternative devono essere considerate di fronte a casi di asma "difficile" (dopo aver escluso la scarsa compliance alla terapia). La bronchite obliterante post-infettiva si presenta con un quadro ostruttivo cronico polmonare con persistenza di tosse, respiro sibilante e rantoli crepitanti nonostante la terapia e che può essere indagato mediante TAC. La presenza di reflusso gastro-esofageo (per la cui diagnosi è indicata la pH-metria) può coesistere con la patologia asmatica e una delle due condizioni può indurre o esacerbare l'altra [10].

La tracheomalacia spesso è confusa con l'asma perché si associa a tosse e respiro sibilante provocati sia dal collasso delle pareti tracheali in fase espiratoria sia dalla difficoltosa eliminazione delle secrezioni mucose [11].

Tra le diagnosi differenziali di asma vanno ricordati anche i disordini respiratori funzionali che sono molto difficili da diagnosticare e per questo spesso comportano un eccessivo utilizzo di inutili terapie antiasmatiche [12]. Tra questi la sindrome da iperventilazione, la disfunzione delle corde vocali e la tosse psicogena. La sindrome da iperventilazione può simulare un quadro pseudo-asmatico e in alcuni casi può affiancarsi alla presenza di una iperreattività bronchiale e rendere più difficile la gestione della patologia cronica creando un circolo vizioso [13]. La disfunzione delle corde vocali non dà sintomi notturni, si può presentare sia associata all'esercizio fisico, sia a riposo ed è caratterizzata da dispnea prevalentemente inspiratoria e mancata risposta alla terapia per l'asma [14 15]. La curva flusso-volume può risultare appiattita e suggerire la presenza di un restringimento extratoracico delle vie aeree. La tosse cronica, specialmente notturna o a seguito di esercizio fisico, può costituire la principale o l'unica manifestazione dell'asma, ma può essere anche un segno di presentazione di una varietà molto ampia di patologie, tra cui la tosse psicogena. Un intervento terapeutico mirato e precoce è importante in queste forme per evitare l'utilizzo di farmaci potenzialmente dannosi e poco efficaci e per permettere una migliore qualità di vita sia al paziente che alla famiglia [12].

Le prove di funzionalità respiratoria (in primo luogo la spirometria), nei bambini in grado di eseguirle, permettono di valutare la severità, la reversibilità e la variabilità dell'ostruzione delle vie aeree ed aiutano nel confermare la diagnosi. Il test da sforzo può essere utile nella diagnosi di asma in quei pazienti che presentano sintomi anche o solamente con l'esercizio fisico. Il riscontro di positività ai test allergologici cutanei (prick test e prick by prick test) e al dosaggio delle IgE specifiche per un determinato elemento rendono la diagnosi più probabile ed aiutano nella gestione del paziente.

Sebbene l'asma sia la principale causa di una varietà molto ampia di sintomi respiratori bisogna ricordare che non tutte le tossi, i respiri sibilanti e le forme di dispnea possono essere classificate come asma. Per considerare diagnosi differenti è fondamentale conoscere la storia naturale dell'asma, monitorare strettamente il paziente e la risposta alla terapia. Nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, in molti casi, invece, la diagnosi può essere tardiva per il fatto che i sintomi diversi dal wheezing non vengono riconosciuti o vengono attribuiti a patologie acute quali bronchioliti, bronchiti, polmoniti e alla riluttanza ad etichettare il paziente come asmatico. Appropriati test diagnostici quali la curva flusso-volume nei pazienti in età prescolare [16], la broncoscopia, l'analisi del lavaggio broncoalveolare possono aiutare nella corretta valutazione.

Una corretta diagnosi costituisce la base per una corretta gestione del paziente asmatico.

Bibliografia

1. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAI). Pediatric Asthma: Promoting Best Practice. *Guide for Managing Asthma in Children*. Milwaukee, WI: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Inc 2004, pp. 1-143.
2. Mintz M. *Asthma update: part I. Diagnosis, monitoring, and prevention of disease progression*. Am Fam Physician 2004;70:893-98.
3. Mathur SK, Busse WW. *Asthma: diagnosis and management*. Med Clin North Am 2006;90:39-60.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2008.
5. Wilson NM. *Wheezy bronchitis revisited*. Arch Dis Child 1989;64:1194-9.
6. Castro-Rodrigez JA, Holberg CJ, Wright AI, et al. *A clinical index to define risk of asthmain young children with recurrent wheezing*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1403-6.
7. Weinberger M. *Airways reactivity in patients with CF*. Clin Rev Allergy Immunol 2002;23:77-85.
8. Leigh MW. *Primary ciliary dyskinesia*. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2006, pp. 902-9.
9. Ferkol T, Leigh M. *Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress*. Semin Perinatol 2006;30:335-40.
10. Gold BD. *Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship*. J Pediatr 2005;146:S13-20.
11. Baraldi E, Donegà S, Carraro S, et al. *Tracheobronchomalacia in wheezing young children poorly responsive to asthma therapy*. Allergy 2009, Dec 17 [Epub ahead of print].
12. De Luca G, Fasoli E, Tenero L, et al. *Il Respiro Disfunzionale nel Bambino*. Pneumologia Pediatrica 2008;32:7-14.
13. Gardner WN, Bass C, Moxham J. *Recurrent hyperventilation tetany due to mild asthma*. Respir Med 1992;86:349-51.
14. Alpert SE, Dearborn DG, Kercsmar CM. *On vocal cord dysfunction in wheezy children*. Pediatr Pulmonol 1991;10:142-3.
15. Kayani S, Shannon DC. *Vocal cord dysfunction associated with exercise in adolescent girls*. Chest 1998;113:540-2.
16. Filippone M, Narne N, Pettenazzo A, et al. *Functional Approach to Infants and Young Children with Noisy Breathing*. Am J Respir Crit Care Med Nov 2000;162:1795-800.

La terapia dell'asma difficile del bambino

E. Novembre, C. Battaglini Orsi, F. Mori

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze; Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer"

L'asma è una comune malattia cronica del bambino, con alti costi economici e sociali, di solito controllata con adeguata terapia. Tuttavia, nonostante l'uso dei farmaci antiasmatici necessari in base alle Linee Guida GINA [1], in alcuni casi i pazienti presentano sintomi persistenti o frequenti esacerbazioni. Il termine asma "difficile" viene usato per quel tipo di asma che è scarsamente controllato (sintomi cronici, esacerbazioni frequenti, uso continuo di beta-2 agonisti) nonostante una dose giornaliera di almeno 800 μg di budesonide o farmaco equivalente da almeno 6 mesi) [2].

I pazienti con asma difficile possono essere considerati un gruppo eterogeneo in termini di fattori scatenanti o di patologia sottostante [3].

Nella gestione del paziente con asma difficile sono previsti tre momenti particolari [4]: 1) la conferma della diagnosi; 2) la valutazione ed il trattamento dei fattori confondenti o scatenanti; 3) la ottimizzazione della terapia standard e la verifica della sua effettiva utilizzazione da parte del paziente (compliance).

La conferma della diagnosi prevede l'esclusione di tutte le patologie che entrano in DD con l'asma, e cioè le bronchiettasie, la bronchiolite obliterante, la fibrosi cistica, la discinesia ciliare primitiva, l'alveolite allergica estrinseca, l'inalazione di corpo estraneo, il reflusso gastro-esofageo, la disfunzione delle corde vocali, la sindrome da iperventilazione, e la rinite allergica [5]. Queste condizioni possono essere suggerite dalla storia clinica (tosse produttiva, scarso accrescimento, scolo nasale persistente, assenza di sintomi notturni, sintomi gastrici, particolarità nella insorgenza della dispnea), dall'esame fisico (polipi nasali, cianosi, torace svasato e iperfonesi) o dalla mancata dimostrazione di una ostruzione bronchiale con i test di funzionalità polmonare. In una casistica di 33 bambini con asma difficile ben il 73% presentava anormalità nella pHmetria, il 15% infezioni delle basse vie, e bronchiettasie o dilatazioni bronchiali alla TC ad alta risoluzione nel 25% [6]. Anche se in questa casistica la maggioranza dei soggetti con asma difficile presentava anormalità della pHmetria, è noto che i rapporti fra asma e RGE sono complessi, ed i vantaggi di una terapia antireflusso sull'asma moderati [7].

La diagnosi di asma può non essere corretta, oppure vi possono essere fattori aggravanti, come una esposizione allergenica persistente e massiva, o associazioni con altre patologie, come la sinusite cronica [8], fattori psico-sociali, o una mancata aderenza alla terapia. Tuttavia, quando anche queste condizioni vengono escluse, rimane un gruppo di pazienti che rimane sintomatico nonostante una adeguata terapia.

La possibilità di identificare i pazienti con più elevato rischio di future esacerbazioni è particolarmente importante nei pazienti con asma difficile. Il rischio di future esacerbazioni a 6 mesi risulta fortemente predetto da una esacerbazione recente (definita come assunzione di un ciclo di CS orali nei 3 mesi precedenti), o dal presentare 3-4 fattori scatenanti allergici [9].

Da un punto di vista terapeutico, quello che caratterizza i bambini con asma difficile è l'assunzione di elevate quantità di CS inalatori, oltre le dosi comunemente raccomandate. Molti bambini inoltre assumono contemporaneamente beta2-agonisti *long-acting* e antileucotrienici. È assolutamente necessario, prima di formulare la diagnosi di asma difficile, assicurarsi sulla corretta esecuzione della terapia, in particolar modo di quella inalatoria.

In considerazione delle preoccupazioni che riguardano l'uso a lungo termine di CS a alte dosi, altre opzioni terapeutiche sono state utilizzate recentemente in numerosi trial clinici, ed in particolare l'uso di anticorpi anti-IgE.

La terapia con anticorpi umanizzati anti-IgE (omalizumab) è risultata sicura ed efficace nel trattamento dell'asma allergico [10-14]. Il dosaggio dell'omalizumab è calcolato in base al peso ed ai livelli di IgE totali (a seconda dei casi, 150-300 mg, ogni 2-4 settimane sottocute).

Da una recente metanalisi [10] risulterebbe che, in studi condotti prevalentemente su soggetti adulti, il miglior effetto clinico dell'omalizumab sia rappresentato dalla possibilità di riduzione e/o sospensione dei CSI. La terapia con anti-IgE è in grado anche di ridurre il numero delle riesacerbazioni, anche quando l'uso dei corticosteroidi viene ridotto o addirittura sospeso [11 12], e gli accessi ambulatoriali e di pronto soccorso [11], oltre che i giorni di ospedalizzazione, i giorni di assenza da scuola o dal lavoro e le ore di perdita di sonno [13].

Di solito i trattamenti con omalizumab sono di breve durata (< di 1 anno) e la sintomatologia tende a ricomparire in breve tempo. In soggetti però che hanno eseguito terapie più prolungate (> di 6 anni), è stato riportato che la sintomatologia asmatica si mantiene sorprendentemente lieve (nessun aumento della terapia, miglioramento della qualità di vita, riduzione del numero di attacchi di asma notturni e accessi al pronto soccorso) anche dopo 1 anno dalla interruzione [14].

Anche la funzione polmonare valutata in termini di volume di espirazione forzata, sembra essere migliorata dalla terapia con omalizumab [13].

L'attuale indicazione dell'impiego degli anticorpi anti-IgE nel trattamento di pazienti pediatrici (6-12 anni) con asma è la seguente:

1. diagnosi di asma allergica grave persistente;
2. scarso controllo della malattia (frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi e ripetute);
3. trattamento corticosterideo per via inalatoria ad alte dosi in atto;
4. trattamento con broncodilatatore a lunga durata in atto;
5. nessun trattamento steroideo per via generale in atto;
6. IgE totali sieriche comprese tra 30 e 1300 IU/ml;
7. evidenza di componente allergica della malattia (*prick test* o RAST) verso aeroallergeni perenni

Gli studi con anti-IgE in casistiche esclusivamente pediatriche sono relativamente pochi [15 16], ma anche in questi studi la efficacia e la sicurezza di questo tipo di trattamento vengono confermate.

In conclusione la terapia con omalizumab si è dimostrata efficace nel trattamento di adulti e bambini di 6-12 anni con asma persistente grave o difficile da curare. Questo tipo di trattamento aggiunge una nuova arma nell'armamentario terapeutico dell'asma bronchiale e consente di curare con scarsi o nulli effetti indesiderati anche pazienti che avrebbero dovuto ricorrere a CS orali. Una utilizzazione corretta di questo innovativo trattamento dell'asma da parte di allergologi o pneumologi dovrebbe essere limitata al momento solo ai pochi casi di asma persistente moderato-grave o difficile che non rispondono alle terapie standard [10].

Bibliografia

1. GINA, Global Iniziative for asthma, updated 2009.
2. Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al. *Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society*. Eur Respir J 1999;13:1198-208.
3. Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, et al. *Difficult asthma: defining the problems*. Pediatr Pulmonol 2001;31:114-20.
4. American Thoracic Society. *Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2341-51.
5. Fleming L, Wilson N, Bush A. *Difficult to control asthma in children*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:190-5.
6. Kavanagh C. *Management of children and adolescents with difficult asthma: experience of a tertiary referral centre*. Arch Dis Child 2006;91:S54.
7. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. *Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2): CD001496.
8. Peroni DG, Piacentini GL, Ceravolo R, et al. *Difficult asthma: possible association with rhinosinusitis*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18(Suppl 18):25-7.
9. Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, et al. *Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:921-7.
10. Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. *Anti-IgE for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;19:CD003559.
11. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. *The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma*. Allergy 2005;60:302-8.
12. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. *The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics*. Eur Respir J 2001;18:254-61.
13. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. *Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma*. Allergy 2004;59:701-8.
14. Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, et al. *CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment*. Allergy 2007;62:1175-81.
15. Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. *Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab)*. Pediatrics 2001;108:E36.
16. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. *Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-6.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 15,00-16,30

Sala Plenaria

Simposio
La diagnosi di allergia alimentare

Conducono
S. Miceli Sopo, G.P. Salvioli

Cut-off di positività: luci e ombre

M. Miraglia del Giudice, F. Decimo, E. Alterio, N. Fusco, F. Santaniello, R. Amelio, A.F. Capristo
Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

L'allergia alimentare (AA) è un problema di frequente riscontro in età pediatrica che interessa circa il 6-8% dei bambini di età inferiore ai tre anni.

Per una corretta diagnosi di AA il gold standard è rappresentato dal test di provocazione orale (TPO) con l'alimento sospetto da effettuare in doppio cieco contro placebo. Purtroppo tale test nella pratica clinica non viene sempre utilizzato, perché costoso, eccessivamente indaginoso e non esente da rischi per il paziente.

Nel corso degli ultimi anni diversi studi hanno evidenziato una maggiore risposta allo skin prick test (SPT) e/o livelli sierici di IgE specifiche (IgEs) significativamente più elevate in pazienti con TPO positivo. È stata quindi ipotizzata la possibilità di prevedere la risposta al TPO misurando la risposta allo SPT o le IgEs alimento specifiche in modo da stabilire valori soglia specifici (cut-off) per ogni alimento.

Il valore predittivo del prick test

Hill et al. sono stati tra i primi a valutare il valore predittivo dello SPT nei confronti del TPO (in aperto) in uno studio prospettico su 467 bambini con AA. In questa coorte di bambini ad alto rischio atopico, è stato dimostrato che un pomfo maggiore di 8 mm per latte e arachide e di 7 mm per l'uovo (rispettivamente 6 mm, 5 mm e 4 mm nei bambini < 2 anni) ha un potere predittivo positivo ≥ 95%.

Calvani et al. hanno paragonato, in 104 bambini sospetti di AA, la capacità diagnostica dello SPT con latte fresco vs le tre principali proteine del latte vaccino (α-lattoalbumina, β-lattoglobulina e caseina). Inoltre, nei soggetti con TPO positivo (eseguito in doppio cieco), hanno valutato la presenza di cut-off in grado di differenziare i bambini allergici da quelli tolleranti. I risultati hanno mostrato valori di cut-off pari a 12 mm per α-lattoalbumina, 9 mm per caseina, 10 mm per β-lattoglobulina e 15 mm per latte vaccino fresco (PPV 95%). Gli autori hanno inoltre riscontrato che la positività allo SPT per tutte e tre le proteine del latte ha un elevato PPV (92,3%) e pertanto la determinazione di questo semplice parametro può essere utilizzata per prevedere la risposta al TPO.

Dieguez et. al. hanno valutato la presenza di allergia all'uovo e il relativo cut-off in 104 bambini allergici al latte di età inferiore a 1 anno. Il 36,5% di questi bambini è risultato allergico all'uovo con cut-off allo SPT di 6 mm per il bianco d'uovo e di 5 mm per la proteina ovomucoide. (PPV ≥ 95%)

Vanto ed al. hanno monitorato prospetticamente 124 bambini allergici al latte con manifestazioni cliniche immediate o tardive. Allo SPT una dimensione del pomfo < 5 mm identificava l'83% dei bambini che diventava tollerante al latte a 4 anni d'età, mentre un pomfo > 5 mm identificava il 71% dei 39 bambini con TPO ancora positivo a questa età. Gli autori hanno evidenziato come i bambini con manifestazioni cliniche tardive tolleravano il latte più precocemente dei bambini con manifestazioni cliniche immediate.

Il valore predittivo dei livelli di IgEs

Hugh Sampson, in una recente analisi della letteratura, ha postulato che livelli di IgEs (UniCAP System) superiori a 7 kU/l per l'uovo (5 kU/l nei bambini < 2 anni), 15 kU/l per il pesce e le arachidi e 20 kU/l per il latte (5 kU/l nei bambini < 2 anni) sono indicativi per una probabilità di reazione all'ingestione dell'alimento talmente elevata (≥ 95%) da rendere superfluo il ricorso al TPO nella metà dei pazienti. Pertanto, secondo l'autore, attraverso periodiche valutazioni dei livelli di IgEs sarebbe possibile individuare il momento più opportuno per l'esecuzione del TPO.

Benhamou et al. in uno studio retrospettivo su 51 TPO (alcuni in doppio cieco) hanno riscontrato che in 35 bambini allergici all'uovo (16 mesi-12 anni di età) un livello di IgEs pari a 8,20 kU/l è in grado di prevedere al 90% un TPO positivo. Gli autori hanno anche notato che i livelli di IgEs sono significativamente più elevati nei bambini che presentano un TPO positivo con uovo cotto. Shek et al. hanno studiato il rapporto tra i livelli di IgEs e la tolleranza al TPO (in doppio cieco) in 49 bambini allergici al latte e 88 bambini allergici all'uovo, sviluppando un modello matematico in grado di prevedere la risposta al TPO. Secondo questi autori il parametro più importante per prevedere la risposta negativa TPO sarebbe la rapidità di decremento delle IgEs, soprattutto nei bambini < 4 anni d'età. A tale proposito, Komata et al. hanno studiato i valori soglia delle IgEs per latte e uovo in relazione all'età. In 969 bambini tra i 2 mesi e i 15 anni con asma e/o dermatite atopica e/o rinite, i cut-off per prevedere un TPO positivo (PPV 95%) sono rappresentati da IgEs ≥ 25,5 kU/l per l'uovo e da IgEs ≥ 50,9 per il latte. Stratificando questa popolazione in relazione all'età, il cut-off per l'uovo si riduce a valori di IgEs pari a 13,0 kU/l nei b. < 1 anno, 23,0 kU/l a 2 anni e a 30,0 kU/l dopo i 2 anni d'età. In modo analogo, il cut-off delle IgEs per il latte vaccino si riduceva a 5,8 kU/l nei bambini < 1 anno, 38,6 kUA/l a 2 anni e a 57,3 kU/l dopo i 2 anni d'età.

Appare quindi evidente che gli studi considerati suggeriscono valori soglia molto diversi per prevedere la risposta al TPO. Anche Miceli Sopo et al., in una recente analisi critica della letteratura, hanno riscontrato valori soglia profondamente differenti per il latte vaccino. I motivi di queste differenze sono probabilmente da attribuire alle diverse metodologie di studio utilizzate (alcuni studi sono retrospettivi altri prospettici; TPO non sempre in cieco; differente potenza degli estratti utilizzati per lo SPT), alla patologia considerata (manifestazioni cutanee, gastrointestinali o respiratorie) e alla differente prevalenza dell'AA nell'ambito della popolazione selezionata. A tale proposito, Miceli Sopo et al. suggeriscono l'utilizzo del normogramma di Fagan, che consente una individualizzazione della decisione clinica.

In conclusione, allo stato attuale il TPO rappresenta ancora il gold standard nella diagnosi di AA e sono certamente necessari nuovi studi, metodologicamente corretti, per precisare indicazioni e limiti dei cut-off. Cerecedo et al. hanno recentemente mappato 10 epitopi sequenziali con il microarray per il latte di mucca che risultano essere quelli maggiormente presenti nei soggetti con TPO positivo. È probabile che la nuova frontiera è rappresentata dagli allergeni ricombinanti

Allo stato attuale, dunque, il pediatra deve considerare con estrema cautela i valori di cut-off quali sostituti del TPO nel work up diagnostico dell'allergia ad alimenti.

Bibliografia di riferimento

Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. *Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19:173-9.

Calvani M, Alessandri C, Frediani T, et al. *Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenges.* Pediatr Allergy Immunol 2007;18:583-8.

Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, et al. *Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:589-94.

Dieguez MC, Cerecedo I, Muriel A, et al. *Skin prick test predictive value on the outcome of a first known egg exposure in milk-allergic children.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19:319-24.

Hill DJ, Heine RG, Hoskin CS. *The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy.* Pediatr All Immunol 2004;15:431-41.

Komata T, Söderström L, Borres MP, et al. *The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:1272-4.

Sampson HA. *Food allergy accurately identifying clinical reactivity.* Allergy 2005;60(Suppl 79):19-24 (Review).

Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. *Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy.* J Allergy Clin Immunol 2004;114:387-91.

Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. *Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity.* J Pediatr 2004;144:218-22.

Come eseguire il TPO

A. Martelli, L. Dahdah
Melloni Pediatria, Milano

Introduzione

Numerose, ed in tempi diversi, sono state le proposte di individualizzare, per ogni singolo bambino, sia le dosi sia i tempi di somministrazione dell'alimento nel corso del TPO in accordo con quanto emerso dall'anamnesi allergologica, ma tale suggerimento non è stato accolto dalle principali società scientifiche. Al contrario nel tempo sono state avanzate diverse proposte tese ad uniformare le principali modalità di esecuzione del TPO, nessuna delle quali in particolare si è affermata [1-4].

Come preparare gli alimenti per il TPO

Nel TPO in aperto l'alimento non deve essere mascherato e viene pertanto proposto al bambino come di norma è solito assumerlo. Nel TPO in cieco l'alimento deve essere nascosto e quindi il colore, il gusto, l'odore, la consistenza e la quantità del verum e del placebo devono essere almeno molto simili, se non identici, cosa impossibile perché comunque gli alimenti, anche se mascherati, sono differenti. È importante ricordare che se durante il TPO l'alimento viene somministrato in forma diversa rispetto a quella che abitualmente il bambino assume, l'allergenicità può variare [5]. Il principio da seguire è quello di studiare la reattività all'alimento preparato nelle stesse condizioni in cui avviene la preparazione domiciliare ed è quindi indispensabile eseguire con la madre un'accurata anamnesi alimentare. Poiché non sempre un alimento viene consumato cotto, sarebbe opportuno, per una migliore conoscenza del pattern individuale di reazione, somministrarlo sia cotto che crudo. Infatti, dato che la cottura è in grado di denaturare alcune proteine allergeniche, è descritta per alcuni alimenti come ad es. l'uovo, la possibilità di avere manifestazioni allergiche ingerendo l'alimento crudo e tollerandolo invece se cotto [6 7].

Nei TPO in cieco è possibile utilizzare delle capsule di alimento liofilizzato. Il loro impiego è consigliabile solo nel bambino di età superiore agli 8-10 anni, in grado di deglutire tali capsule se, e solo se, per problemi di palatabilità, rifiuta l'alimento fresco. I vantaggi dei liofilizzati in capsula sono l'indubbia cecità, la facilità nella preparazione del placebo (capsula vuota se opaca o con glucosio) e la possibilità di miniaturizzare le dosi. Gli svantaggi sono costituiti dal "salto" della mucosa oro-faringea, capace di "assorbire" dosi di allergene alimentare, con la conseguente impossibilità di diagnosticare la sindrome orale-allergica (SOA) [8]. Inoltre il tempo di rottura della capsula può determinare una difficile interpretazione del quadro clinico, cosa di cui è necessario tenere conto nello stabilire i tempi di intervallo tra le dosi.

L'alimento liofilizzato, può essere utilizzato anche disciolto in una soluzione, per consentire una più facile assunzione nel bambino piccolo. Le proteine liofilizzate preparate in soluzione e non in capsula, consentono di proporre con maggior precisione la corretta grammatura proteica, dose per dose, non realizzabile con la stessa precisione neppure utilizzando l'alimento fresco, almeno per alcuni alimenti. Ad esempio, un uovo intero, di medie dimensioni, corrisponde a 5 g di liofilizzato e 30 ml di latte vaccino a 3 g di latte in polvere.

Esistono diversi modi per mascherare i vari alimenti. Questo argomento è stato trattato in un documento dell'EAACI [9] che rimanda per gli aspetti pratici alle pagine web del sito EAACI (http://www.eaaci.net/site/content.php?artid=63) dove sono specificati i placebo raccomandati per ciascun alimento, attraverso le indicazioni stilate da gruppi di ricerca italiani, svizzeri e tedeschi. Le indicazioni fornite sono certamente preziose, anche se alcune di esse non sono facili da attuare nella pratica quotidiana.

Nei test per l'allergia alle proteine del latte vaccino si utilizza, di norma, una miscela di aminoacidi come placebo, eliminando così il rischio di falsi positivi del placebo legati alla possibile reazione agli idrolisati estensivi, eventualità stimata dall'American Academy of Pediatrics in circa 5 casi su 100 [10]. Ad esempio, per il TPO in cieco al latte vaccino la ripartizione sarà la seguente:

- verum = ½ latte vaccino + ½ miscela di aminoacidi.
- placebo = miscela di aminoacidi

Per altri alimenti (ad esempi, grano e uovo) i cibi più comunemente usati per il mascheramento sono il riso, la patata, la carota, la mela, la pera e la banana. Meno alimenti si utilizzano (è preferibile uno solo) più è basso il rischio che l'alimento aggiunto possa ipoteticamente provocare reazione allergica. Se il gusto finale dell'alimento è ancora poco gradevole, per incrementare la palatabilità si possono aggiungere zucchero o sale o raffreddare l'alimento. È necessario porre attenzione, specialmente nel lattante, alle concentrazioni ottimali dell'alimento e all'osmolarità del preparato, a causa della diarrea che ne potrebbe seguire.

Le dosi e gli intervalli di somministrazione

Non esistono studi che abbiano comparato l'eventuale effetto delle differenti quantità di alimento o di differenti intervalli di tempo rispetto al risultato del TPO. Come conseguenza di ciò esiste una grande variabilità nelle dosi e nei tempi di somministrazione nei vari centri, come anche ha evidenziato un'indagine eseguita nel territorio nazionale [11].

Con quali dose iniziare un TPO? Nei casi in cui si sospetta una reazione immediata, era stato suggerito di iniziare il TPO con un challenge labiale. Tale procedura prevedeva il posizionamento dell'estratto proteico dell'alimento o dell'alimento fresco sulla mucosa del labbro inferiore per 2 minuti osservando poi, nei successivi 30 minuti le eventuali reazioni locali o sistemiche. Tuttavia l'importanza del challenge labiale è stata ridimensionata in quanto è stato osservato che le reazioni locali non sempre sono seguite da una vera reazione allergica [12 13]. La dose con cui iniziare il TPO dovrebbe essere inferiore a quella che ha determinato la reazione allergica. Tuttavia, poiché questa informazione può non essere nota, è stato proposto di iniziare con una dose inferiore a quella che è usualmente in grado di determinare una reazione allergica. Questa dose è stata individuata in meno di 0,25 mg di proteine per le arachidi, meno di 0,13 mg di proteine per l'uovo e meno di 0,6 mg di proteine per il latte vaccino. Le quantità sono state espresse in proteine anche perché il contenuto proteico dei vari alimenti cambia da alimento ad alimento [14].

Per semplificare la procedura, il Position Paper dell'EAACI [9] ha proposto un approccio più pratico indicando, per i più comuni alimenti, la quantità minima di alimento con cui iniziare il TPO. Tuttavia, poiché raramente è possibile avere reazioni allergiche anche con queste quantità, si consiglia di adattare sempre la dose al singolo caso, sulla base della storia clinica. Le successive somministrazioni dell'alimento, prevedono un incremento progressivo delle dosi, fino all'assunzione di una dose totale simile a quella abitualmente consumata. Sono state suggerite, diverse modalità d'incremento con aumenti al raddoppio,

esponenziali, oppure con aumenti solo nelle prime dosi e poi ripetendo la stessa dose nelle somministrazioni successive.

Nei bambini con precedente anafilassi o laddove, per motivi di studio, si voglia ricercare la dose soglia, è stato proposto di effettuare il TPO con dosi particolarmente basse, iniziando con 10 μg di alimento allergenico o addirittura 3 μg come nello studio Europrevall [15] e di continuare, ogni 30 minuti, con dosi successive di 100 μg, poi 1 mg fino a 100 mg. Se si considera che una goccia di latte vaccino dovrebbe contenere 150 μg di proteine del latte vaccino o che la porzione di burro di arachidi che è possibile raccogliere con la punta di uno spillo, equivalente a 1 mm^3, dovrebbe contenere 250 μg di proteine dell'arachide [5 8], risulta chiaro come sia quasi impossibile mettere in atto tali suggerimenti nella pratica clinica.

In accordo con Niggemann et al. [16], si propone uno schema semplice per la preparazione dei 2 alimenti più comuni (latte e uovo), che può essere facilmente utilizzato nella routine del TPO, dove i due alimenti si differenziano quantitativamente solo nell'ultima dose. Questo schema prevede la preparazione di 7 dosi, per ogni TPO in cieco, che saranno proposte triplicando circa la quantità in ogni somministrazione successiva e di 7-8 dosi per il TPO in aperto rispettivamente per l'uovo e per il latte.

Nel caso si utilizzi l'alimento in forma liofilizzata, è necessario conoscere le equivalenze: ad esempio 8-10 g di liofilizzato sono equivalenti a circa 100 ml di latte vaccino e ad 1 uovo. L'intervallo di tempo fra una dose e quella successiva dovrebbe essere di 15-20 minuti, in modo da terminare la somministrazione in 90-120 minuti [17].

Come comportarsi in caso di rifiuto dell'alimento

Non è infrequente che il TPO possa fallire perché il bambino rifiuta l'alimento proposto. Molteplici sono le cause di questo evento. In primis, il condizionamento psicologico del bambino più grande che, dopo aver eliminato per alcuni anni dalla dieta un alimento offendente, è condizionato dall'idea che possa fargli male e pertanto lo rifiuta. Un'altra causa può essere indotta dall'ambiente ospedaliero e dal rifiuto del bambino di rimanere in tale sede. Ci sono inoltre problemi di palatabilità legati alla non conoscenza del "nuovo" alimento, nuovo perché non assunto per molti anni o mai assunto o al rifiuto del nuovo gusto. I provvedimenti correttivi possono essere adottati nel corso del TPO cercando di interpretare nel singolo caso i motivi del rifiuto. Se si sospetta un rifiuto legato al gusto, si potranno utilizzare ingredienti differenti da mescolare all'alimento base per renderlo più gradevole È importante chiedere alla madre se l'alimento che si intende utilizzare per il mascheramento è già tollerato dal bambino, e se è di suo gradimento [18].

Nel caso in cui ci sia una parziale assunzione dell'alimento è raccomandabile non forzare il bambino ad assumere tutta la dose prevista. Il vomito infatti è, in questi casi, un evento molto frequente che può invalidare l'interpretazione del risultato del TPO, poiché non è possibile stabilire con certezza se è indotto dall'allergia alimentare o dalla forzatura del bambino ad assumerlo.

Qualora il TPO fosse interrotto per rifiuto prima del termine, senza alcuna reazione clinica, si potrà assegnare una tolleranza per quell'alimento solo relativamente alla dose realmente assunta nel TPO.

Non vi è completo accordo su come comportarsi in questi casi, in specie se il bambino ha assunto solo piccole quantità di alimento. Si potrebbe trattare infatti di un bambino del tutto tollerante all'alimento oppure di un bambino che avrebbe potuto manifestare una reazione allergica se avesse assunto dosi superiori. In questi casi si può programmare di ripetere il TPO oppure, in specie se si tratta di un TPO effettuato per valutare la possibile tolleranza e se la dose tollerata nel TPO è stata almeno di 30 ml per il latte o per l'uovo, proporre ai genitori di continuare la assunzione dell'alimento nei giorni successivi, aumentandone le quantità molto lentamente, fino a raggiungere la dose abituale consumata, come effettuato in alcuni studi [19].

Bibliografia

1. Mofidi S, Bock SA, eds. *A Health Professional's Guide to Food Challenges*. Fairfax, VA: The Food Allergy & Anaphylaxis Network 2004.
2. Sampson HA, Albergo R. *Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 1984;74:26-33.
3. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. *Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children*. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:11-3.
4. American College of Allergy and Immunology. *Guidelines for study of adverse reactions to food*. Ann Allergy 1991;67:299-300.
5. Fiocchi A, Bouygue GR, Sarratud T, et al. *Clinical tolerance of processed foods*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93(Suppl 5):38-46.
6. Urisu A, Ando H, Morita Y, et al. *Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:171-6.
7. Des RA, Nguyen M, Paradis L, et al. *Tolerance to cooked egg in an egg allergic population*. Allergy 2006;61:900-1.
8. Bock SA. *The natural history of severe reactions to foods in young children*. J Pediatr 1985;107:676-80.
9. Bindslev Jensen C, Ballmer Weber BK, Bengtsson U, et al. *Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. Allergy 2004;59:690-7.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Hypoallergenic infant formulas*. Pediatrics 2000;106:346-9.
11. Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P, et al. *Oral food challenges in children in Italy*. Allergy 2005;60:907-11.
12. Rancé F, Kanny G, Dutau G, et al. *Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens*. Pediatr Allergy Immunol 1999;10:33-8.
13. Rance F, Dutau G. *Labial food challenge in children with food allergy*. Pediatr Allergy Immunol 1997;8:41-44.
14. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. *Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much?* J Allergy Clin Immunol 2002;109:24-30.
15. Crevel RW, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, et al. *Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders*. Allergy 2008;63:597-609.
16. Niggemann B, Reibel S, Roehr C, et al. *Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:1053-8.
17. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. *Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:582-6.
18. Huijbers GB, Colen AA, Jansen JJ, et al. *Masking foods for food challenge: practical aspects of masking foods for adouble-blind, placebo-controlled food challenge*. J Am Diet Assoc 1994;94:645-9.
19. Devenney I, Norrman G, Oldaeus G, et al. *A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg*. Acta Paediatrica 2006;95:1133-9.

Come interpretare il TPO

G. Longo, L. Calligaris, E. Barbi, I. Berti

Istituto per l'infanzia IRCCS Burlo Garofolo Trieste

L'allergia alimentare rappresenta un problema in costante crescita ed attualmente la causa più frequente di anafilassi [1]. La massima incidenza interessa il primo periodo della vita, quando più del 5% dei bambini (il 30% di quelli con dermatite atopica) soffre di problemi di allergia alimentare IgE mediata [2-5]. La storia naturale, almeno per gli alimenti di maggiore interesse epidemiologico come latte e uovo, è quella di una progressiva risoluzione nel tempo. Negli allergici al latte vaccino, per esempio, circa la metà dei soggetti diventa tollerante verso l'anno di vita e l'80-85% lo diventa verso i tre anni. Dopo questa età la percentuale di "guariti" aumenta ancora (90% a 5 anni, 95% a 10 anni), anche se una piccola parte conserva una sensibilità allergica marcata anche nelle età successive [2 6]. Allo steso modo la gran parte degli allergici all'uovo svilupperanno nel tempo una tolleranza per l'alimento.

Di fronte ad una storia clinica suggestiva per un'allergia alimentare IgE-mediata, la conferma diagnostica richiede la ricerca delle IgE spe-

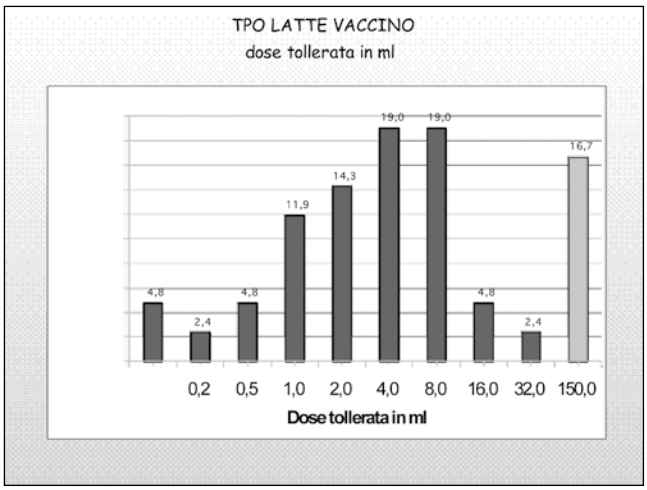


Fig. 1.

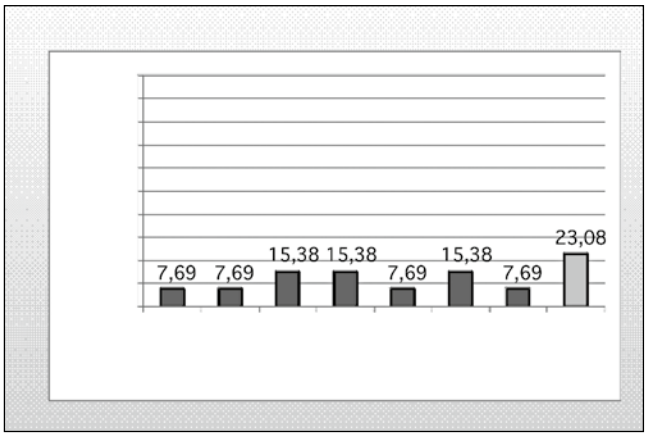


Fig. 2.

cifiche (test cutanei e RAST) e, nel momento più opportuno, l'esecuzione di un test di provocazione orale (TPO), che sarà determinante nel fornire informazioni chiave sulla reale reattività clinica del paziente. Non va infatti dimenticato che se l'assenza di IgE esclude la possibilità di una reazione allergica immediata, al contrario esiste una quota di soggetti con test positivi ma senza reattività clinica. L'acquisizione della tolleranza infatti si accompagna ed è legata ad una progressiva riduzione del livello delle IgE specifiche verso l'antigene alimentare coinvolto, ma questa può essere maturata dal punto di vista clinico anche in presenza di IgE specifiche, come confermato da numerosi studi sia sul latte vaccino che sull'uovo [7-9]. La spiegazione di questo andrà cercata nella comparsa di altri meccanismi tollerogenici (es. IgG4 specifiche secondarie all'attivazione dei linfociti T regolatori [10]), ma le cose in quest'ambito non sono ancora completamente chiare.
La gestione dell'allergia alimentare ha previsto per anni, come unico approccio di fronte ad un bambino "reattivo", clinicamente o dopo TPO, quello della prescrizione di una dieta di esclusione, nell'attesa dell'acquisizione spontanea della tolleranza o meglio della scomparsa della reattività specifica. Questo approccio, ancora oggi supportato dalle linee guida internazionali [11] ha, a nostro avviso, il difetto di non considerare la variabilità nei livelli di tolleranza. I soggetti allergici, a nostro parere, non possono essere interpretati solo come un tutto o niente nel loro processo si acquisizione di tolleranza. Ogni giorno nel nostro servizio ci troviamo di fronte a pazienti che testimoniano questa evoluzione, con IgE specifiche in progressiva diminuzione e un incremento corrispondente della soglia scatenante. L'analisi dei pazienti afferiti presso il nostro servizio per effettuare un TPO per latte vaccino ed uovo ci ha confermato che la popolazione allergica rappresenta uno spettro continuo di soggetti con un livello di tolleranza differente (vedi grafici), non sempre definito in maniera esatto dal livello delle IgE specifiche.
Il perno della questione è come comportarsi di fronte a questi soggetti, se infatti l'unico atteggiamento riconosciuto sarà quello di una dieta di esclusione fino a tolleranza completa, poca importanza avrà il fatto che uno reagisca con 1 o 50 ml. Se invece questi livelli intermedi di tolleranza saranno considerati per favorire la reintroduzione graduale dell'alimento molto maggiore sarà il loro valore. Il nostro atteggiamento si basa da ormai più di vent'anni sulla valorizzazione di questa variabilità, senza definire un TPO solo come positivo o negativo ma anche considerando la diversità di soglia scatenante per favorire una progressiva liberalizzazione della dieta. Questo approccio, a nostro avviso, ha il merito di favorire una accelerazione del meccanismo di acquisizione della tolleranza e gli studi più recenti spingono in questa direzione [12 13], oltre a garantire alla famiglia un miglioramento sostanziale nella qualità della vita.

Bibliografia

1. Sampson HA. *Food allergy. 1. Immunopathogenesis and clinical disorders.* J Allergy Clin Immunol 1999;103:717-28.
2. Kanny G, Monert-Vaurin DA, Flabbee J, et al. *Population study of food allergy in France.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:133-40.
3. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, et al. *The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parenterraly perceived reactions in a population-based study.* Allergy 2001;56:393-402.
4. Burks AW, Mallory SH, Williams LW, et al. *Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions.* Pediatrics 1988;113:447-51.
5. Monert-Vautrin DA. *Cow's milk allergy.* Allerg Immunol 1999;31:201-10.
6. Host A. *Frequency of cow'milk allergy in childhood.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(Suppl 6):33-7.
7. Hill DJ, Firer MA, Ball G, et al. *Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years.* Clin Exp Allergy 1993;23:124-31.
8. James JM, Sampson HA. *Immunologic changes associated with the development of tolerance in children withcow milk allergy.* J Pediatr 1992;121:371-7.
9. Ford RPK, Taylor B. *Natural history of egg hypersensitivity.* Arch Dis child 1982;57:649-52.
10. Tomicic S, Norrman G, Falth-Magnusson K, et al. *High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life.* Pediatr Allergy Immunol 2008 [Epub ahead of print].
11. Nowak-*Wegrzyn A, Ass'ad AH, Bahna, et al. Work Group report: oral food challenge testing.* J allergy Clin Immunol 2009;123(Suppl 6):S365-83.
12. Barbi E, Berti I, Longo G. *Food allergy: from the loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction.* Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2008;2:212-14.
13. Longo G, Barbi E, Meneghetti R, et al. *Anafilassi da allergia alle proteine del latte vaccino: clinica, storia naturale, challenge e desensibilizzazione orale.* Medico e Bambino 2004;23:20-9.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 16,30-17,00

Sala

Lettura
SIAIP: waypoints per il futuro

Conduce
A. Ferrannini

SIAIP: waypoints per il futuro, ovvero la formazione in allergoimmunologia

L. Indinnimeo
Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "La Sapienza"

I waypoints, cioè i punti di riferimento più importanti per il nostro percorso formativo, sono a mio avviso i seguenti:
Ricerca, Prevenzione, Comunicazione, Gestione della Conoscenza.

Ricerca

Gli ultimi dati economici, relativi al 2009, non confortano, sono i peggiori da trenta anni a questa parte. Vero, si riferiscono all'anno horribilis dell'economia a livello globale, anche se nell'ultimo trimestre le cose sono andate meglio, tuttavia non abbastanza per invertire il trend sia sui prodotti che esportiamo che su quelli che importiamo.
Importanti centri di ricerca dell'industria chimico-farmaceutica presenti sul nostro territorio sono in fase di chiusura. Fare ricerca in Italia è cosa assai difficile. L'esempio della Spagna a tal proposito è significativo, in quanto ogni euro investito in ricerca e innovazione viene dedotto dalle imposte, da noi si arriva al 10%, per non parlare poi dei paesi Anglosassoni dove gli enti locali contribuiscono in misura significativa all'insediamento di centri di ricerca e per almeno un triennio consentono la deduzione delle imposte fino al 50%.
Oltre al sicuro investimento pubblico andrebbe anche stimolata, da parte delle imprese, la volontà di fare ricerca con le università prescelte. Il Politecnico di Torino costituisce un esempio significativo per accelerazione e dimensioni dei risultati ottenuti, in quanto negli ultimi dieci anni ha saputo catturare un elevato numero di imprese, essenzialmente straniere, e costruire con loro ampi e duraturi progetti.
Puntare sul risveglio della ricerca e sostenerla con opportuni mezzi è l'unico percorso possibile per rendere ricerca e innovazione componenti vincenti del Paese. La cosa positiva è che abbiamo ricercatori e università per poterlo fare bene.

Prevenzione

Nel 1948, in un mondo che si stava appena riprendendo dalla guerra, nasceva l'OMS come Agenzia dell'ONU, che dava della salute una definizione che non è mai stata superata: "La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, e non la semplice assenza delle stato di malattia".
Tale definizione è il punto di riferimento verso il quale orientare gli sforzi, sia a livello individuale, sia a livello medico, sia a livello socioeconomico. Punto centrale di questi sforzi è la prevenzione, cioè qualcosa che ci spinge a trasformare un mondo di cose che non dipendono da noi in un mondo di cose su cui abbiamo il potere di agire, trasformandole per il meglio. È proprio questo ruolo attivo a caratterizzare la scienza medica dei nostri giorni, differenziandola in modo decisivo da tutto ciò che l'ha preceduta.
La ricaduta delle scoperte e dei progressi della medicina negli ultimi anni si concretizza nella straordinaria possibilità – tutta moderna – di mantenere la salute grazie a diagnosi sempre più precoci e a cure sempre più mirate e tempestive.
Il primo pilastro della prevenzione è il comportamento personale che, secondo studi recenti, incide sulla salute per il 40%. Incide ad esempio il non fumare (attivamente e passivamente), il mangiare correttamente, il fare ogni giorno attività fisica. Il secondo pilastro è rappresentato dalla corretta informazione su tutte le possibilità diagnostiche e terapeutiche.
La conquista della salute non è più un compito riservato esclusivamente agli operatori della Sanità, ma deve diventare un terreno su cui si confrontano e collaborano tutti i soggetti sociali e istituzionali: le Regioni, i Comuni, il mondo della ricerca e della formazione, e quindi anche la SIAIP, le Associazioni di volontariato, la Scuola (che ha in sé la grande capacità di farsi promotrice di salute), le famiglie, il mondo della produzione.
Un compito di particolare importanza spetta ai mezzi di comunicazione che devono svolgere la funzione di una informazione puntuale e corretta sia sul piano divulgativo, per essere accessibili e comprensibili, sia sul piano scientifico, per essere utili ed affidabili. Ne deriva la necessità per la nostra Società di conquistare un suo spazio sempre maggiore sui media generali, allo scopo di valutare i messaggi dal punto di vista scientifico.
Molti studi hanno dimostrato che la maggiore informazione procura salute, al punto che le diseguaglianze di salute all'interno di una popolazione sono correlate anche al tasso di scolarità.
Un basso livello di istruzione è correlato ad un maggiore rischio di malattie. Un cittadino informato rappresenta, in buona sostanza, l'espressione di una democrazia compiuta, entro la quale egli è libero di elaborare una propria posizione rispetto alle grandi conquiste mediche, etiche e scientifiche.
Oggi assistiamo ad una svolta culturale circa il "diritto alla salute", che è un diritto fondamentale di tutti i cittadini. Per tanti anni si è parlato di Welfare State, cioè di Stato che assiste, che cura la malattia. Il cittadino era "assistito", era "fruitore" delle cure, "utente" del Servizio Sanitario. Un ruolo passivo. Ora bisogna cominciare a parlare di Welfare Community, cioè di "comunità" che con i propri comportamenti protegge la propria salute. Il ruolo di noi tutti diventa attivo: se ci ammaliamo dobbiamo diventare "partner" dei curanti, se siamo in buona salute la nostra azione di prevenzione individuale diventa anche beneficio per la comunità.
È importante che la Sanità si orienti alla prevenzione dedicandosi a temi che interessano separatamente l'uomo, la donna e le varie epoche della vita: il bambino, l'adolescente, l'adulto, l'anziano. Temi che sempre più dovranno essere elaborati in cooperazione tra istituzioni pubbliche e private, nel rispetto dei principi di sussidiarietà.

Comunicazione

La comunicazione umana è considerata come un fenomeno molto complesso in cui entrano in gioco non soltanto fattori sociali e culturali ma anche elementi caratteristici dello sviluppo di ciascun individuo. In letteratura le definizioni di comunicazione sono molte e variano a seconda che se ne considerino gli aspetti verbali, non verbali, di contenuto, relazionali e culturali.
In Medicina la comunicazione rappresenta un aspetto fondamentale della relazione medico-paziente. La letteratura internazionale indica che negli ultimi decenni particolare enfasi è stata dedicata alle capacità comunicative del medico, già a partire dal suo percorso di formazione. L'insegnamento, e di conseguenza l'apprendimento, delle "communication skills" è attualmente considerato parte integrante della formazione del medico.
In Medicina lo strumento di comunicazione per eccellenza è il colloquio clinico, fondamentale per la comprensione del quadro clinico e per la gestione del paziente. In passato la formazione del medi-

co nel percorso di studi si focalizzava sulla raccolta anamnestica come obiettivo principale di tutto il processo di comunicazione; si enfatizzava soprattutto la necessità di raccogliere entro la fine del colloquio quelle specifiche informazioni, utili per la diagnosi, senza soffermarsi sulle modalità di indagine. Non veniva data particolare importanza alle specifiche abilità che durante la formazione era necessario affinare per ottenere dal paziente informazioni in maniera efficace. Il percorso di formazione quindi si focalizzava sul risultato finale del colloquio piuttosto che sul processo relativo a come raccogliere le informazioni, in altre parole, sul processo comunicativo tra il medico ed il paziente.

Si tendevano a dare per scontate le abilità interpersonali necessarie per una comunicazione efficace, intese come un bagaglio di cui si possa essere dotati da sempre, oppure, in alternativa come un qualcosa che potesse essere acquisito con l'esperienza e la pratica medica. Tuttavia, nel tempo, è risultato chiaro che le capacità di comunicazione, se non insegnate e apprese, non migliorano durante la pratica medica. Infatti i dati di alcune ricerche e l'esperienza clinica, confermano che a meno che gli studenti di medicina non svolgano specifici training di abilità di comunicazione, il loro bagaglio naturale relativo a tali abilità tende a deteriorarsi nel corso degli anni di studio.

Diversamente da quanto accadeva in passato oggi la formazione in Medicina prevede corsi finalizzati all'acquisizione e allo sviluppo delle abilità necessarie al processo di comunicazione tra il medico e il paziente.

La SIAIP, nel suo percorso formativo, deve comprendere gli aspetti comunicativi che sono di primaria importanza nella nostra attività di pediatri immunoallergologi.

Gestione della Conoscenza

La conoscenza è un'integrazione di valori, esperienze ed informazioni come parte di un modello mentale e si può definire il capitale intellettuale di un'organizzazione. Tra i primi studiosi della conoscenza sono stati i giapponesi Nonaka e Takeuchi, i quali hanno introdotto una distinzione importante tra conoscenza esplicita e conoscenza implicita, o tacita. La conoscenza esplicita si manifesta sotto forma di parole, numeri, grafici, relazioni; la conoscenza implicita o tacita si trova nella mente degli individui.

Il processo di creazione della conoscenza all'interno di una organizzazione associativa parte dall'individuo e coinvolge progressivamente, come una spirale, le diverse parti organizzative.

È estremamente importante che un' associazione sappia sviluppare e gestire la conoscenza nel miglior modo possibile; sviluppi la cultura dell'apprendimento, le competenze e le capacità degli individui che ne fanno parte; capisca i propri punti di forza e di debolezza rispetto agli altri; gestisca le relazioni interne ed esterne dell'associazione, con incontri regolari e periodici per scambiarsi informazioni ed esprimere opinioni.

Il nostro percorso formativo ci dovrà portare ad una nuova figura di medico, in particolare di pediatra immunoallergologo, che sarà a mio avviso più preparato, più donna, più duttile, forse più povero, mi auguro più motivato e più felice, rispetto al medico del XX secolo.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 17,00-18,30

Sala Plenaria

The dark side of …

Conducono
G. Angelini, L. Macchia

La DAC nel bambino

E. Nettis, E. Di Leo, P. Delle Donne, P. Fantini, M.G. Priore, F. Mero, M. D'Erasmo, A. Ferrannini, A. Vacca
U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica. Università di Bari, Policlinico Bari

La dermatite da contatto è una reazione infiammatoria cutanea dovuta al contatto con agenti ambientali di natura fisica, fisico-chimica o biotica. Si distingue una forma legata all'azione tossica degli agenti esterni, dermatite irritante da contatto (DIC) e una forma da contatto su base allergica, dermatite allergica da contatto (DAC).

La DAC, descritta per la prima volta nel 1895, si sviluppa per un fenomeno di sensibilizzazione di tipo ritardato mediato da cellule, in maniera particolare per contatto con agenti esogeni attraverso l'intervento di cofattori patogenetici vari. È caratterizzata da lesioni polimorfe che si accompagnano a prurito e che possono essere morfologicamente diverse in funzione delle fasi evolutive della malattia. Spesso recidiva in relazione a successive esposizioni alla *noxa* allergogena.

Da un punto di vista epidemiologico la DAC nel passato è stata considerata rara nell'infanzia e non frequente nell'adolescenza. Più recentemente, in relazione ad una aumentata presenza ed esposizione a sostanze sensibilizzanti ambientali, sono aumentate le segnalazioni di casi di DAC in età pediatrica. È molto rara al di sotto dei primi tre anni di età e la sua incidenza tende ad aumentare progressivamente con la crescita. Viene riportata una prevalenza variabile tra il 13,3 e il 24,5%.

Gli studi effettuati nei bambini inerenti la frequenza degli apteni responsabili di sensibilizzazione da contatto mostrano risultati discordanti. Tuttavia, è stato riportato recentemente che gli agenti che inducono la più alta incidenza di allergia da contatto in età pediatrica siano: il nichel, il cromo, la lanolina, l'etilendiamina, i profumi, il balsamo del Perù, la neomicina, il timerosal, il mercuriocromo, i coloranti e le resine.

Le più comuni fonti di nichel sono gli accessori metallici (cerniere, bottoni, fibbie) e la bigiotteria. È, inoltre, presente in leghe per protesi odontoiatriche ed ortopediche e nelle montature di occhiali. È contenuto anche nei cosmetici sempre più utilizzati dalle mamme per la cura dell'igiene del bambino, laddove possono essere presenti anche i profumi, gli alcoli della lanolina e altri eccipienti. Inoltre, i bambini spesso usano per gioco i cosmetici materni e con questi possono venire a contatto accidentalmente quando sono carezzati e baciati. La causa principale dell'alta frequenza di allergia al nichel in età pediatrica è rappresentata dal *piercing* al lobo auricolare. In questo caso, il nichel si libera da strumenti impiegati per l'esecuzione del foro, da fermagli e orecchini di acciaio inossidabile, d'argento e placcati in oro. La DAC al nichel è favorita da vari fattori: caldo, umidità, sudorazione, frizione ed occlusione.

È stato dimostrato che l'uso di apparecchi ortodontici non aumenta il rischio di sensibilizzazione al nichel e che i soggetti allergici al nichel spesso utilizzano apparecchi ortodontici e protesi in assenza di lesioni cutanee e mucose di natura allergica.

Le scarpe che vengono confezionate contengono sempre meno pelle, cuoio e sempre più plastica, gomma e adesivi sintetici con la conseguenza di un aumento della frequenza di DAC da calzature nei bambini. Il cromo, usato per la concia del pellame, rimane l'aptene maggiormente responsabile nella DAC da calzature, ma vanno aggiunti anche gli additivi della gomma e la resina p-ter-butilfenol-formaldeidica. Eccezionali sono le DAC lattice-indotte.

È stato dimostrato un aumento di segnalazioni di casi di DAC con tessuti nei bambini. Causa di questa forma allergica risultano essere i coloranti dispersi (disperso blu e giallo) e le resine usate durante il processo di rifinitura del tessuto.

La cute partecipa attivamente alla reazione allergica che caratterizza la DAC. Molti degli allergeni esogeni sono molecole di basso peso molecolare, apteni, che, per diventare antigeni completi, devono essere processate e legate ad un vettore proteico con legame covalente, cioè altamente stabile. A livello della cute, la processazione dell'aptene è effettuata dalle cellule di Langerhans, cellule presentanti l'antigene. La processazione da parte di queste cellule comprende l'endocitosi e la degradazione dell'antigene e la successiva riesposizione di frammenti antigenici legati agli antigeni di superficie HLA-DR. Le cellule di Langerhans migrano verso i linfonodi regionali drenanti ove presentano l'antigene completo alle cellule T $CD4^+$ (linfociti T helper).

Il linfocito T helper specifico riconoscerà il complesso bimolecolare DR/peptide immunogeno tramite il corrispondente recettore TcR (T cell Receptor) e da questa interazione il linfocito T andrà incontro ad un processo di proliferazione e di espansione che darà luogo a due diverse popolazioni: linfociti T "primed" effettori e linfociti T "primed" di memoria, depositari della sensibilizzazione nei confronti dell'antigene, che abbandoneranno il linfonodo e raggiungeranno il circolo sistemico attraverso il dotto toracico.

In un soggetto già sensibilizzato, un successivo incontro con l'aptene a livello cutaneo, porterà ad un iniziale reclutamento aspecifico di linfociti T e di altre cellule infiammatorie a cui farà seguito una risposta linfocitaria T specifica, con liberazione di citochine e molecole responsabili del danno tissutale. Il risultato sarà l'immunoflogosi cutanea.

La DAC, che si localizza inizialmente nella sede in cui è avvenuto il contatto, ha diverse fasi, ciascuna delle quali può essere considerata come una particolare varietà clinica di eczema. Nella fase acuta compaiono solitamente chiazze eritemato-vescicolari. Per rottura delle vescicole si manifesta un'essudazione sierosa. Successivamente, nella fase subacuta, l'eritema si riduce e l'essudato si rapprende in croste. La lesione si avvia a guarigione e si verifica un accelerato processo di cheratinizzazione con formazione di squame. Se il processo eczematoso non guarisce per la persistenza dello stimolo antigenico, la cute si ispessisce per il costituirsi di un notevole infiltrato cellulare dermico e possono essere presenti lesioni da grattamento (crosticine sieroematiche allineate) nei bambini più grandi, caratterizzando la fase cronica della dermatite.

La DAC dalla sua localizzazione primitiva può, in tempi successivi, estendersi ad altre aree, esposte o non esposte, con possibile tendenza alla generalizzazione.

La DAC si accompagna sempre a prurito che, nel bambino più piccolo, si manifesta con irrequietezza e insonnia.

La DAC può interessare in rari casi tutta la superficie cutanea (eritrodermia eczematosa) e può complicarsi per sovrapposizione piogenica.

Nei bambini le sedi più colpite risultano essere gli arti inferiori, le mani e il volto anche se talvolta l'eczema può presentarsi in maniera diffusa.

Un'anamnesi selettiva ed un'indagine attenta sono d'importanza fondamentale per la diagnosi di DAC. Un'anamnesi che dia delle informazioni utili sulla DAC deve basarsi sul quadro clinico. Inoltre, deve indagare sull'uso di sostanze usate quali medicamenti topici, cosmetici, metalli e tessuti. Così come d'importanza fondamentale è l'esame obiettivo. La distribuzione delle lesioni spesso suggerisce la causa o le cause possibili. Una dermatite a livello dei lobi auricolari in una bambina suggerisce la possibilità di un'allergia al nichel. Inoltre, la distribuzione e l'aspetto della dermatite possono contribuire a determinare se il bambino ha una DAC, una dermatite costituzionale o una associazione delle due.

La diagnosi di allergia da contatto deve essere confermata mediante i patch test.

Il patch è un test diagnostico *in vivo* indicato quando si sospetta un'allergia da contatto al fine di identificare l'allergene responsabile. Perché possa mantenere la sua efficienza diagnostica, è necessario che questa metodica sia affidata a specialisti dotati di competenza specifica. È fondamentale la scelta degli allergeni da testare per ogni bambino e la corretta esecuzione della preparazione, dell'applicazione e della successiva rimozione del patch test. È anche molto importante l'esecuzione della lettura delle risposte e l'interpretazione dei risultati vista la frequenza di falsi negativi e positivi.

La diagnosi differenziale della DAC si pone con la DIC, con la dermatite seborroica, con la psoriasi e con la dermatite atopica.

Il singolo episodio eczematoso risolve senza esiti in pochi giorni o settimane con l'allontanamento della *noxa* allergogena e andrà incontro a recidiva in caso di nuova esposizione. La DAC potrà diventare cronica in caso di persistenza dello stimolo antigenico.

La prevenzione della DAC nel soggetto sensibilizzato ha lo scopo di impedire le recidive e la cronicizzazione della malattia attraverso la diagnosi precoce, il riconoscimento degli agenti causali e il loro allontanamento.

Il trattamento locale prevede, nella fase acuta, essudante, l'utilizzo di impacchi astringenti con nitrato d'argento all'1-2‰ o infuso di camomilla e in un secondo tempo di paste assorbenti. Nelle fasi in cui prevalgono eritema, infiltrazione e desquamazione, giovano le paste grasse a cui possono essere aggiunti agenti cheratolitici.

Le preparazioni cortisoniche per uso topico forniscono ottimi risultati soprattutto nelle forme acute, episodiche e nelle forme lichenificate. È preferibile l'uso di cortisonici a potenza medio-bassa.

Nelle forme impetiginizzate, accanto all'antibioticoterapia generale ove occorra, possono trovare efficace impiego gli antibiotici topici.

Gli antistaminici anti-H1 per via generale esercitano una costante e spiccata azione nei confronti del prurito. I corticosteroidi per via generale sono indicati nei casi diffusi e resistenti o in caso di eritrodermia.

In conclusione, il dermatologo, l'allergologo e il pediatra devono essere consapevoli della possibilità di insorgenza di una DAC in un bambino. La collaborazione tra questi specialisti diventa fondamentale per giungere ad una corretta diagnosi eziologica e alla guarigione di questi eczemi che possono andare incontro a cronicizzazione se non vi è una identificazione degli allergeni responsabili e soprattutto l'allontanamento dei contatti nocivi.

Bibliografia di riferimento

Angelini G, Vena GA. *Manuale di Dermatologia*. Roma: Società Editrice Universo 1985.

Carder KR. *Hypersensitivity relations in neonates and infants*. Dermatologic therapy 2005;18:160-75.

Meneghini CL, Angelini G. *Le dermatiti da contatto*. Roma: Lombardo Ed. 1982.

Meneghini CL. *Le dermatiti eczematose professionali*. Giorn It Dermatol, Milano 1961.

Minciullo PL, Di Leo E, Galati P, et al. *The role of dental series patch test in oral mucosal diseases*. Dermatitis [in press].

Mortz CG, Anderson KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. Contact Dermatitis 1999;41:121-130.

Nettis E, Assennato G, Ferrannini A, et al. *Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms*. Clin Exp Allergy 2002;32:441-7.

Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. *Sensitization to rubber additives*. Allergy 2001;56:1018-20.

Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A. *Patch testing with natural rubber latex*. Contact Dermatitis 2004;50:43-4.

Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. *Occupational irritant and allergic contact dermatitis among healthcare workers*. Contact Dermatitis 2002;46:101-7.

Nettis E, Dambra P, Soccio AL, et al. *Type I allergy to natural rubber latex and Type IV allergy to rubber chemicals in children with risk factors*. Contact Dermatitis 2001;44:181-2.

Nettis E, Marcandrea M, Colanardi MC, et al. *Patch testing reactions to a standard series in an italian general hospital*. Eur Annals Allergy Clinical Immunol 2007;39:289-95.

Nettis E, Marcandrea M, Colanardi MC, et al. *Results of standard series patch testing in patient with occupational allergic contact dermatitis*. Allergy 2003;58:1304-7.

Nettis E, Vacca A. *Allergia al latice*. Milano: Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche 2009.

Nettis E, Vacca A. *Il patch test o test epicutanei*. Bari: Arti Grafiche Favia 2009.

Nettis E. *Reazioni allergiche da contatto*. In: Favia G, Nettis E, eds. *Allergie e reazioni avverse in Odontostomatologia*. Torino: Md press-Editoria Medica 2009.

Seidenari S, Giusti F, Pepe P, et al. *Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period*. Pediatric Dermatology 2005;22:1-5.

Sertoli A. *Dermatologia allergologica professionale ed ambientale*. Roma: Il Pensiero Scientifico Ed 1991.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 09,00-10,30

Sala 1

Simposio
Le formule elementari nella dieta del bambino con allergia alimentare

Conducono
F. Indrio, M. Quercia
Realizzato con il contributo educazionale di Nutricia

Le formule elementari nella dieta del bambino con allergia alimentare: il punto di vista del nutrizionista

F. Savino, E. Petrucci
Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino

Le formule elementari (basate su miscele di aminoacidi liberi di sintesi) sono le uniche che possono essere considerate non allergeniche e sono indicate nel trattamento dei casi più gravi di Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) e nelle allergie alimentari multiple, compresa quella agli idrolisati estensivi.

Le formule elementari erano originariamente designate e destinate a pazienti con malattie gastro-intestinali di natura medica o chirurgica. Il loro uso nella pratica allergologica è cominciato circa 30 anni fa, in alternativa a diete di eliminazione restrittive, che spesso risultavano nutrizionalmente inadeguate e favorivano lo sviluppo di malnutrizione [1-4].

La European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) e la American Academy of Pediatrics (AAP) hanno pubblicato delle linee-guida per definire le formule effettivamente considerabili ipoallergeniche e quindi utilizzabili nella terapia dell'APLV [5-7].

La composizione delle formule elementari disponibili in Italia sono appropriate dal punto di vista nutrizionale per la composizione di nutrienti, micronutrienti ed oligoelementi ed adeguate per alimentare i lattanti nella prima infanzia. Alcuni studi, di seguito riportati, ne documentano sia l'efficacia allergologica sia l'adeguatezza nutrizionale.

In uno studio di Sampson del 1992, in un gruppo di 28 bambini allergici alle proteine del latte vaccino, la formula elementare testata era ben tollerata nel 100% dei casi [8]. Più recentemente Isolauri e Niggeman hanno riportato che la formula a base di aminoacidi era tollerata come gli idrolisati spinti e gli idrolisati di caseina nei lattanti allergici alle proteine del latte vaccino e, a parità di dose, garantiva una crescita più adeguata rispetto a queste formule [9 10].

De Boissieu riporta che la formula elementare è ben tollerata anche da bambini con disordini gastrointestinali associati ad eosinofilia [11] e Hill in soggetti con reazioni allergiche ad insorgenza tardiva alla soia e agli idrolisati estensivi [12].

In uno studio del 2001, Sicherer, et al. hanno dimostrato che le formule elementari, testate su 31 bambini, erano sicure e particolarmente appropriate per i bambini con allergie multiple non IgE mediate e garantivano una crescita soddisfacente [13]; dei 31 bambini 14 presentavano gastroenterite allergica eosinofila; in questi bambini si evidenziava una significativa riduzione degli eosinofili ematici dopo un periodo di alimentazione con formule elementari, indicando una riduzione significativa dell'infiammazione conseguente all'allergia e un buon accrescimento [13].

Ancora De Boissieu ha riportato più recentemente, che le formule a base di aminoacidi sono sicure, ben tollerate e consentono una crescita di peso e lunghezza adeguata nei bambini allergici alle proteine del latte vaccino [14].

In uno studio del 2008, disegnato per valutare la sicurezza e la tollerabilità di nuove formule elementari contenenti Acido Docosaesanoico e Acido Arachidonico a livelli simili a quelli contenuti nel latte materno (precedentemente testate *in vitro*, dimostrando l'assenza di tracce di proteine derivate dal latte vaccino nelle formule testate), Burks, et al. hanno evidenziato che queste formule sono ipoallergeniche, sicure, ben tollerate e garantiscono una crescita soddisfacente in lattanti sani nati a termine, di età compresa tra 14 e 120 giorni [15]; dati confermati anche da Vanderhoof [16].

Nel 2008 la World Allergy Organisation (WAO) Special Committee of Food Allergy ha definito l'allergia alle proteine del latte vaccino un problema di salute pubblica che necessita di un approccio razionale per la gestione della diagnosi, della prevenzione e del trattamento. In questo contesto è nata la Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA), che si propone come strumento di gestione affidabile, dalla prevenzione al trattamento della APLV. Le linee guida DRACMA prevedono l'utilizzo di formule a base di aminoacidi in bambini ad alto rischio di reazioni anafilattiche o che non abbiano tollerato gli idrolisati spinti.

Dal punto di vista teorico, recentemente la FAO ha sottolineato l'esigenza di accurate e standardizzate determinazioni degli aminoacidi e dei peptidi bioattivi per valutare la qualità delle proteine e i potenziali effetti dei cibi sulla salute pubblica, in particolare dei supplementi dietetici [17].

Perez-Llamas ha valutato l'effetto dell'idrolisi proteica sulla biodisponibilità di aminoacidi e minerali nelle formule infantili, in quanto va considerato che durante i processi di idrolisi può verificarsi un'alterazione del valore nutrizionale delle proteine [18]. Questa reazione, conosciuta anche come Reazione di Maillard, determina la modifica della lisina in fruttoso o lattuloso-lisina, che sono entrambe biologicamente non utilizzabili [19].

Nella corrente pratica clinica l'uso di formule elementari trova impiego in soggetti con sintomi da APLV grave che non abbiano risposto efficace-

mente ad un idrolisato estensivo, in soggetti con intolleranze alimentari multiple o con malattie gastrointestinali quali sindrome dell'intestino corto, diarrea intrattabile, malattie infiammatorie intestinali. Una delle principali limitazioni del loro utilizzo è rappresentata dal costo e dalla palatabilità ancor più scarsa rispetto agli idrolisati proteici.

Da un punto di vista nutrizionale le evidenze disponibili dimostrano che tali prodotti garantiscono un normale accrescimento staturo-ponderale e sono considerate nutrizionalmente adeguate per le età indicate; tuttavia appaiono necessari studi, che ne valutino l'adeguatezza nutrizionale dopo l'assunzione per periodi prolungati [8].

Bibliografia

1 Savino F, Castagno E. *Le diete di eliminazione in lattanti con allergia alle proteine del latte vaccino: quali rischi?* Bambini e Nutrizione 2004;11:79-83.

2 Savino F, Balbo S, Fiz A, et al. *Malnutrizione proteico-calorica secondaria ad una dieta di eliminazione: caso clinico.* Riv Ital Ped 1996;22(Suppl 2):218.

3 Savino F, Castagno E. *Adeguatezza nutrizionale dei latti alternativi agli idrolisati proteici e al latte di soia in lattanti con allergia alle proteine del latte vaccino.* Rivista di Immunologia ed Allergologia Pediatrica 2005;3:4-10.

4 Savino F, Castagno E, Monti G, et al. *Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with rice-hydrolysate formula during the first two years of life.* Acta Paed 2005;94(Suppl 449):115-9.

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

6 Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition.* Arch Dis Child 1999;81:80-4.

7 Høst A, Halken S. *Hypoallergenic formulas – when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication!* Allergy 2004;59(Suppl 78):45-52.

8 Sampson HA, James JM, Bernheisel-Broadbent. *Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk.* Pediatrics 1992;90:463-5.

9 Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, et al. *Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amoni acid-derived formulas in infants with cow milk allergy.* J Pediatr 1995;127:550-7.

10 Niggeman B, Binder C, Dupont C, et al. *Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid-based formula in infants with cow milk allergy/intolerance and atopic dermatitis.* Pediatr Allergy Immunol 2001;12:78-82.

11 De Boissieu D, Dupont C. *Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants.* J Pediatr 2000;136:119-20.

12 Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, et al. *Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:386-94.

13 Sicherer S, Noone S, Koener C, et al. *Hypoallergeincity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivies.* J Pediatr 2001;138:688-93.

14 De Boissieu D, Dupont C. *Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk protein in infants: safety and duration of amino acid-based formula.* J Pediatr 2002;141:271-3.

15 Burks W, Jones SM, Berseth CL, et al. *Hypoallergenicity and Effects on Growth and Tolerance of a New Amino Acid–based Formula with Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid.* J Pediatr 2008;153:266-71.

16 Vanderhoof JA. *Hypoallergenicity and Effects on Growth and Tolerance of a New Amino Acid–based Formula with DHA and ARA.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47:S60-1.

17 Gilani GS, Xiao CE, Lee N. *Need for accurate and standardized determination of amino acids and bioactive peptides for evaluating protein quality and potential health effects of food and dietary supplements.* Journal of AOAC International 2008;91:894-900.

18 Pérez-Llamas F, Marin JF, Larque E, et al. *Effect of protein hydrolysis on the dialysability of amino acids and minerals in infants formulas.* J Physiol Biochem 2003;59:19-24.

19 Rerat A, Calmes R, Vaissade P, et al. *Nutritional and metabolic consequences of early Maillard reactions of eat treated milk in the pig. Significance for men.* Eur J Nutr 2002;41:1-11.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 14,30-16,30

Sala 1

Linee Guida/Documenti SIAIP
A - Il documento italiano sull'ITS in pediatria

Conducono
M. Duse, M. Osti

ITS: se, quando, come eseguirla
Revisione della letteratura e indicazioni
Sintesi del Documento della Commissione ITS della SIAIP

M. Duse[1], D. Minasi[2], G. Pajno[3], M. Pifferi[4], G. Scala[5], L. Terraciano[6], M. Tosca[7]

[1] Dipartimento di Pediatria Università "La Sapienza", Roma; [2] UOC di Pediatria, Polistena, Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria; [3] Dipartimento di Pediatria- UOS Allergologia Pediatrica, Università di Messina; [4] Sezione di Pneumologia e Allergologia, U.O. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; [5] UOSD Allergologia, Loreto Crispi, Napoli; [6] Clinica Pediatrica, Ospedale Macedonio Melloni, Milano, [7] U.O. Pediatria ad Ind. Pneumologico ed Allergologico, Ospedale Gaslini, Genova

Presentazione

La Commissione ha formulato queste che non sono linee guida né raccomandazioni, ma frutto di una revisione sistematica della letteratura. Raccomandazioni e linee guida sono ancora premature, ma certamente abbiamo dati sufficienti per una messa a punto che superi i dissensi che ancora adombrano la ITS come pratica applicabile a diverse situazioni cliniche. Il lavoro consta di due parti: la obiettiva messa a punto delle informazioni attualmente a disposizione è contenuta nella I parte, mentre la seconda vuole essere un semplice manuale di buona prescrizione e condotta terapeutica, logica conseguenza delle premesse della prima parte. Per gli schemi di dosaggio e le singole cautele si rimanda alle indicazioni specifiche di ciascuna azienda produttrice e della preparazione prescelta.

Sulla base delle indicazioni di letteratura, la ITS può essere indicata nelle seguenti condizioni:

1. Rinite perenne o stagionale alla diagnosi, anche solo per una delle seguenti motivazioni:
   a. Quando la rinite:
      - ha carattere di cronicità;
      - interferisce con le attività quotidiane o il rendimento scolastico;
      - richiede la somministrazione continua di farmaci;
      - presenta scarsa risposta al trattamento;
      - persiste per scarsa *compliance* al trattamento.

b. Quando si intende prevenire lo sviluppo di asma

2. Asma intermittente o persistente lieve moderato che rispondano ai seguenti requisiti:
   - stabilità clinica;
   - normalità delle prove di funzionalità respiratoria nel bambino collaborante. Questo criterio è fortemente raccomandato in quanto unico strumento che identifica con certezza una condizione di broncostruzione;
   - quando si vuole:
     - prevenire le riacutizzazioni;
     - diminuire il consumo di farmaci;
     - ridurre gli effetti collaterali da steroidi e da farmaci;
     - prevenire la cronicizzazione e il remodelling.
3. Asma e rinite. Quando il bambino presenta asma e rinite associate, valgono i criteri sovraindicati per ciascuna delle due condizioni.
4. Reazioni generalizzate gravi (orticaria e edema generalizzato) o sistemiche fino allo shock anafilattico. Trattandosi di trattamento salva-vita, la terapia può essere iniziata anche al di sotto dei cinque anni.

Quanto calla scelta dell'allergene/i, verrà operata su
- Attenta anamnesi.
- Prick test o dosaggio IgE specifiche.
- Dimostrazione del ruolo causale dell'allegene/i.

La terapia con più allergeni può essere somministrata preferibilmente con estratti diversi somministrati in successione. La miscela di più allergeni è consentita per gli allergeni appartenenti a famiglie botaniche cross reattive. Per lo schema terapeutico, valgono le singole indicazioni dell'estratto commerciale utilizzato. Tuttavia esistono possibili scelte tra lo schema pre-costagionale e continuativo e la somministrazione accelerata (*rush* e *ultrarush*) che hanno dimostrato buona tollerabilità ma che non hanno alcun vantaggio pratico o di efficacia e che in genere hanno comunque un maggior rischio di effetti collaterali.
Gli schemi accelerati hanno indicazione soprattutto nella VIT, quando si vuol ottenere una protezione in tempi brevi, per il rischio incombente di puntura di imenotteri e precedenti sintomi gravi di anafilassi.
Infine vengono fornite al Pediatra proscrittore indicazioni su come comunicare alla famiglia e maturare insieme a decisione terapeutica, su come condurre la terapia, quando e come modificarla, come monitorarne la efficacia e quali esami programmare

B - LG italiane sull'orticaria cronica in pediatria

Conducono
F. Paravati, G.A. Vena

Linea guida italiana sull'orticaria cronica in età pediatrica

C. Caffarelli*, F, Cardinale**, F. Paravati***
** Clinica Pediatrica, Università di Parma; ** Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, A.O.U. Policlinico, Università di Bari; *** UOC di Pediatria - ASP di Crotone*

Gruppo di lavoro: R. Agnelli (Parma)*, S. Barberi (Roma)^, A. Belloni Fortina (Padova)§, R. Bernardini (Empoli)^, G. Cavagni (Roma)^, B. Cuomo (Viterbo)^, F. Festini (Firenze)*, F. Franceschini (Ancona)^, S. Frateiacci (Roma)°, M. Loffredo Sterpeta (Bari)^, R. Longhi (Como) ¶¶, A. Martelli (Milano)^, M. Milioto (Palermo)§, D. Minasi (Reggio Calabria)¶, E. Novembre (Firenze)^, G. Pajno (Messina)^, D. Peroni (Verona)^, D. Radzik (Castelfranco Veneto)#, G. Rovatti (Modena)§

Promossa da:
^Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)
§Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP)
*Società Italiana di Scienze Infermieristiche Pediatriche (SISIP)
°FEDERASMA Onlus – Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici
¶Società Italiana di Pediatria (SIP)
¶¶Presidente Commissione Tecnica Linee Guida SIP.
#Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

L'orticaria cronica (OC) rappresenta l'espressione di diverse affezioni aventi in comune la presenza di lesioni cutanee caratteristiche, denominate pomfi. In alcuni casi, l'OC può associarsi ad angioedema. L'OC è considerata più comune negli adulti che nei bambini [1], ma la reale frequenza in età pediatrica non è nota.
Questa malattia è comunque caratterizzata da un decorso prolungato, spesso di svariati anni. In alcuni pazienti essa può sottendere patologie anche severe [2-4] e comportare una significativa diminuzione della qualità di vita del bambino e dell'intero nucleo famigliare [5]. L'OC rappresenta, inoltre, una frequente causa di consulto specialistico allergologico in età pediatrica e di ancora più frequente prescrizione di indagini diagnostiche [6]. La molteplicità di tali indagini è legata soprattutto alla difficoltà di identificarne i fattori causali, possibile solo in una minoranza di pazienti e alla mancanza di conoscenze circa i meccanismi patogenetici coinvolti, tale da etichettare molti casi come idiopatici.
A tutt'oggi sono state pubblicate diverse linee guida (LG) sull'orticaria acuta e cronica. Nessuna di queste è stata focalizzata sull'OC del bambino, che resta, nel complesso, un fenomeno poco studiato.
Questa LG è necessaria perché l'orticaria cronica è un problema frequente che genera ansia ed è spesso inappropriatamente indagato e trattato. Scopo di questa LG è di fornire, attraverso una revisione sistematica della letteratura e nell'ottica della medicina basata sulle evidenze, delle indicazioni condivise sui percorsi decisionali diagnostici e terapeutici da seguire per una gestione ragionata dell'OC in pediatria.
Essa è rivolta alle figure professionali – Pediatri, Dermatologi, Allergologi e Infermieri, sia territoriali che ospedalieri – più frequentemente coinvolte nell'assistenza al bambino con OC, nonché ai pazienti e ai loro genitori. Alla sua preparazione, iniziata nel gennaio 2009 e conclusasi nel mese di novembre 2009, hanno partecipato componenti delle società scientifiche mediche: Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP), Società Italiana di Pediatria (SIP), con il coinvolgimento dei medici ospedalieri, universitari, pediatri di famiglia, infermieri e genitori dei pazienti.
I componenti del panel, dopo una riunione preliminare, hanno definito i quesiti riassuntivi delle problematiche cliniche e gestionali dell'OC nel bambino. I seguenti quesiti sono stati discussi collegialmente via web ed approvati: Quale è la prevalenza dell'OC nel bambino?, Come è possibile classificare l'orticaria cronica nel bambino? Esistono dimostrazioni della patogenesi autoimmunitaria nell'OC nel bambino? Se sì, qual'è la frequenza relativa stimata dell'OC autoimmune nell'ambito dell'OC in età pediatrica? Esistono evidenze di un'associazione tra infezioni e/o

infestazioni nell'OC del bambino? Se sì, con quali di queste? Esistono evidenze di un ruolo dell'allergia alimentare nell'OC del bambino? Quali evidenze esistono del ruolo degli pseudoallergeni e degli additivi alimentari nell'OC del bambino? Nell'OC del bambino esiste un'associazione con malattie autoimmuni d'organo o sistemiche? Quale è la frequenza relativa dell'O. fisica e delle sue singole forme nell'OC del bambino? Esistono dimostrazioni del ruolo dello stress nell'OC in età pediatrica? Quali aspetti clinici sono utili nell'identificare le varie forme di orticaria cronica nel bambino? Quali sono i test utili per la diagnosi eziologica di orticaria cronica nel bambino? Quali sono le forme rare di orticara cronica (vasculite, Orticaria sindromica: Schnitzler ecc.) descritte nel bambino? Con quali malattie l'orticaria cronica entra nella diagnosi differenziale e quali sono le caratteristiche la distinguono (Deficit c1 INH, Mastocitosi, ecc.)? Work-up diagnostico dell'orticaria cronica in pediatria (flow-chart) Angioedema isolato senza orticaria: quale iter diagnostico? Quale è la storia naturale e la prognosi dell'orticaria cronica nel bambino? Quale è la qualità di vita nel bambino con orticaria cronica? Quali sono gli antistaminici da adoperare come prima scelta nell'orticaria cronica del bambino? Quale è lo stato delle conoscenze sulla efficacia e sulla safety degli antistaminici nel bambino? Che ruolo hanno i glucocorticoidi sistemici nella terapia dell'orticaria cronica del bambino? Gli anti-leucotrieni possono essere efficaci nella terapia dell'orticaria cronica del bambino? Quale approccio terapeutico consigliare in caso di inefficacia della terapia con farmaci di I livello nell'orticaria cronica del bambino?

Successivamente, è stata condotta la ricerca bibliografica pertinente ai quesiti stilati. La revisione è stata condotta nel giugno 2009 utilizzando i più comuni motori di ricerca (PubMed, EMBASE e Cochrane Library). Per PubMed sono stati adoperati come filtri comuni "humans" e "all child: 0-18 years", aggiungendo specifiche parole chiave in rapporto all'argomento in oggetto. Non sono stati considerati lavori pubblicati prima del 1980. Sono state utilizzate le parole chiave pertinenti. Inoltre, è stata analizzata la bibliografia delle principali LG internazionali e delle più recenti (ultimi 3 anni) monografie sull'argomento. Ove non disponibili articoli originali, sono state considerate le *expert opinions* di autori qualificati e revisioni della letteratura sull'OC nell'adulto e nel bambino. Sono stati considerati valutabili solo gli articoli in lingua inglese (basic science, clinical trial research, review articles). Il documento è stato redatto in accordo con la metodologia adottata dal Piano Nazionale Linee Guida (PNLG), compreso il livello delle prove e la forza delle raccomandazioni. L'elaborato finale viene approvato da parte del panel degli estensori e di due revisori indipendenti.La LG è stata presentata,discussa e approvata al 65° Congresso Nazionale della Società italiana di Pediatria (SIP), Padova, 27 -30 novembre 2009.

L'OC è definita dalla presenza di manifestazioni cutanee pomfoidi, con o senza angioedema (sindrome orticaria-angioedema, SOA), per un periodo di 6 settimane consecutive o con brevi intervalli liberi, legati alla terapia. La diagnosi di OC o SOA è basata sulla valutazione delle lesioni cutanee. Nel bambino la prevalenza della OC è stimata tra lo 0,1% e il 3%. Tuttavia questa valutazione non trova supporto in alcuno studio specifico. La OC può essere classificata in una forma spontanea (o comune) e una forma inducibile (ad es. da fattori fisici). Accanto a queste sono possibili forme meno frequenti, tra cui l'orticaria vasculitica.

La OC è considerata l'effetto della presenza di una o più condizioni in grado di attivare il mastocito/basofilo con liberazione attraverso meccanismi immunologici e non-immunologici di mediatori della flogosi, tra cui istamina, eicosanoidi, citochine e chemochine.

Riguardo alle cause di OC occorre sottolineare che a tutt'oggi, in pediatria, essa risulta idiopatica nel 25-85% dei casi. I fattori fisici sono tra le cause più frequenti di OC, essendo generalmente superiori al 25%. L'allergia ad alimenti, additivi,farmaci sembra avere un ruolo causale del tutto eccezionale nell'OC. Le evidenze sull'eziologia virale, batterica e/o da infestazioni parassitarie della OC sono deboli e generalmente limitate a singoli casi o serie di casi. La OC del bambino può associarsi alla tiroidite ed alla celiachia, che può rivestire anche un ruolo causale. Più recentemente è tato segnalato che una percentuale pari a circa il 50% dei casi presenta autoanticorpi funzionali di classe IgG anti-FcεRIα, identificati attraverso il test di rilascio in vitro di istamina dai basofili. È verosimile pertanto che la OC del bambino riconosca una patogenesi autoimmune con una frequenza analoga all'adulto. Rare sono le forme vasculitiche e sindromiche.

La OC va distinta dall'orticaria acuta per la durata (< 6 settimane) e l'eziopatogenesi. Inoltre deve essere principalmente differenziata da mastocitosi, scabbia, dermatite erpetiforme, eritema nodoso, orticaria papulosa (strofulo).L'angioedema isolato non accompagnato da pomfi, va distinto da: deficit dell'enzima C1-inibitore (C1-INH) o Angioedema Ereditario (AE), edema ipoproteinemico, LES, tumori di collo e capo, linfomi.

Per definire la causa della OC sono importanti l'anamnesi (specie per quanto riguarda eventuali fattori scatenanti e sintomi sistemici associati) e le caratteristiche delle lesioni (aspetto, dimensioni, durata, presenza o meno di prurito, concomitanza o meno di angioedema). Esse rappresentano la guida per stabilire la necessità di eventuali indagini. I test specifici di stimolo fisico potrebbero essere utili per confermare il sospetto di una OC su base fisica. L'espletamento delle indagini allergologiche per alimenti, farmaci o additivi è sconsigliabile in assenza di in rapporto convincente tra esposizione all' allergene e comparsa dei sintomi. La diagnosi può essere definitivamente dimostrata attraverso un approccio basato sull' eliminazione dell'allergene e sul successivo test di provocazione. La ricerca di foci o patologie infettive sistemiche è sconsigliabile in assenza di elementi clinico-anamnestici o di laboratorio suggestivi. È consigliabile in tutti i bambini con OC comune senza altra causa identificabile l'espletamento di indagini volte a ricercare un'associazione con la celiachia o una tiroidite. Il test intradermico con siero autologo (ASST) allo stato attuale di conoscenze va considerato come un semplice test di screening indizio di autoreattività e al momento è considerato un esame non routinario nella OC. Nelle forme vasculitiche può essere necessaria l'istopatologia cutanea per confermare la diagnosi. È sconsigliabile l'esecuzione di pannelli allargati di indagini per definire l'eziologia della OC nel bambino in assenza di anamnesi e obiettività suggestive. Nei casi di OC comune senza causa identificabile, un tentativo può essere fatto per escludere malattie autoimmuni o altre patologie con un pannello diagnostico standard costituito da pochi esami: emocromo con formula e VES, transaminasi, FT4, TSH, anticorpi anti-microsomi, anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi, EMA, anticorpi anti-tGT.

Nella gestione del bambino affetto da OC è necessario instaurare un rapporto di reciproca fiducia tra la famiglia, il bambino e l'equipe medico-infermieristica per definire ed attuare una strategia condivisa di assistenza sanitaria, psicologica e, se necessario, socio-sanitaria. Il trattamento della OC si basa sull'allontanamento della causa scatenante. Ciò è possibile in molti casi di OC da cause fisiche. Se il fattore scatenante non è evitabile o è ignoto si ricorre alla terapia farmacologica.

Il trattamento sintomatico iniziale della OC è rappresentato dall'utilizzo di anti-H1 di 2ª generazione con minore o nulla attività sedativa, in unica somministrazione, con formulazione pediatrica. I glucocorticoidi sistemici nella OC, possono essere utilizzati per pochi giorni nelle riacutizzazioni . A lungo termine vanno evitati per il rischio di importanti effetti collaterali. Il montelukast nell'OC del bambino può essere considerato in caso di inefficacia degli anti-H, pur essendoci solo studi nell'adulto con esiti contrastanti.In caso di insuccesso del trattamento con anti-H1 di II generazione in un paziente con buona compliance è possibile: a) incrementare la dose

del farmaco oltre il dosaggio standard di 2-4 volte; b) associare due diverse molecole (due anti-H1 non sedativi oppure un anti-H1 non sedativo al mattino e un anti-H1 sedativo alla sera); c) associare un antagonista leucotrienico oppure un cortisonico orale a basso dosaggio. Approcci terapeutici alternativi sono da riservare ai casi più difficili in centri specialistici dopo una accurata valutazione del rapporto costo-beneficio.

Bibliografia

1 Grattan CEH, Humphreys F. G*uidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children.* Br J Dermatol 2007;157:1116-23.

2 Hennino A, Bérard F, Guillot I, et al. *Pathophysiology of urticaria.* Clin Rev Allergy Immunol 2006:30:3-11.

3 Levy Y, Segal N, Weintrob N, et al. *Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity.* Arch Dis Child 2003;88:517-9.

4 Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, et al. *Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study.* Pediatr Allergy Immunol 2005;16:428-32.

5 Beattie PE, Lewis-Jones MS. *A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases.* Br J Dermatol 2006;155:145-51.

6 Thomas P, Perkin MR, Rayner N, et al. *The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended?* Clin Exp Allergy 2008;38:1061-2.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 16,30-18,30

Sala 1

Angolo Immunologia

Conducono
A. Plebani, I. Quinti

La Sindrome da Iper-IgE: nuove acquisizioni in tema di basi molecolari e fenotipo clinico

A. Soresina
Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Basi molecolari e patogenesi

La Sindrome da Iper IgE (HIES: Hyper IgE Sindrome) fu descritta come Sindrome di Giobbe per la prima volta nel 1966, includendo la triade di eosinofilia, eczema ed infezioni ricorrenti a carico di cute e polmoni. Nel 1972 vennero evidenziati livelli di IgE molto elevati come caratteristica principale di tale sindrome e venne quindi proposto il nome di Sindrome da Iper IgE. Più tardi il fenotipo venne esteso a comprendere numerose alterazioni a carico del tessuto connettivo e scheletrico [1]. Si tratta di una condizione molto rara: l'incidenza stimata è inferiore ad 1 caso su 1 milione [2].

Sebbene molti casi siano sporadici, sono state descritte forme a trasmissione autosomica dominante e forme a trasmissione autosomica recessiva. Mutazioni autosomiche dominanti a carico del gene STAT3 sono responsabili di circa il 60-70% dei casi di HIES, che presentano anche tipicamente anomalie a carico dell'apparato scheletrico e dei denti.

Invece, la forma autosomica-recessiva è caratterizzata da infezioni ricorrenti virali e batteriche, eosinofilia severa ed elevati livelli di IgE in assenza di alterazioni scheletriche o dentarie. Le cause genetiche della forma autosomica recessiva sono ancora poco note. Un solo paziente è stato descritto con mutazione del gene TYK2 [3] e, molto recentemente, mutazioni autosomiche recessive nel gene DOCK8 sono risultate presenti in 21 pazienti con HIES autosomica recessiva [2].

Le recenti scoperte dei geni coinvolti nella HIES hanno permesso quindi di meglio definire i meccanismi patogenetici; un ruolo importante è rivestito dal "pathway" biochimico JAKs-STATs (Janus Kinases – Signal Transducers and Activators of Transcription), costituito da numerose molecole proteiche che trasmettono il segnale dalla membrana cellulare al nucleo e controllano così le principali funzioni delle cellule. Più precisamente, STAT3 trasmette e trascrive il segnale di moltissime citochine e fattori di crescita (IL-6, L-10, IL-11, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, LIF, Oncostatin M, Leptin, G-CSF, EGF, PDGF, ecc.), ed ha la fondamentale capacità di attivare differenti set di geni in differenti tipi di cellule. Il difetto funzionale di STAT3 sembra poter spiegare alcune anomalie a carico dell'immunità, sia innata che adattativa, tipiche della HIES, ed anche alcune delle anomalie a carico di tessuto connettivo, scheletro, vasi e tessuto nervoso [1]. Tuttavia molto dei meccanismi patogenetici deve essere ancora compreso.

Clinica

La HIES da difetto di STAT3 esordisce precocemente nei primi mesi di vita con dermatite ed infezioni, soprattutto a carico delle vie respiratorie. Tra i patogeni prevalgono lo *Staphilococcus aureus*, lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae* [4]. Ed anche se trattate tempestivamente ed in modo adeguato, le polmoniti spesso progrediscono fino alla formazione di pneumatoceli. Non rare sono le sovrainfezioni da *Pseudomonas aeruginosa* e da patogeni fungini, come l'*Aspergillus* e lo *Scedosporium*, che costituiscono una importante causa di morbilità e di mortalità [5].

Già nei primi mesi di vita si manifesta una grave dermatite, caratterizzata da lesioni cutanee eczematose, papulari, pruriginose e con tendenza alla lichenificazione e alla sovrainfezione soprattutto da *Staphilococcus aureus*. Frequente è lo sviluppo di ascessi cutanei cosiddetti "freddi" per la mancanza o scarsità dei segni tipici dell'infiammazione acuta. Frequente è anche la candidiasi mucocutanea con quadri di importante onicomicosi.

Si possono verificare, inoltre, soprattutto nella forma autosomica recessiva, gravi infezioni virali (mollusco contagioso molto esteso; stomatite e cheratite da *Herpes simplex*; *Varicella zoster* necrotizzanti) [1].

Ai problemi infettivi si associano spesso anomalie a carico di altri organi ed apparati. Numerosi pazienti condividono tratti facciali grossolani con sopracciglia prominenti, occhi profondi, largo ponte nasale, narici dilatate, leggero prognatismo [4 6].

Una grave scoliosi è presente nel 75% dei pazienti, evidenziandosi tipicamente nell'età adolescenziale. Spesso le articolazioni sono iperestensibili e frequente è la presenza dei denti decidui fino all'età adulta con mancata eruzione dei denti permanenti. Frequente è anche l'osteoporosi causa di fratture multiple.

La principale causa di mortalità sono le infezioni: sono state descritti casi fatali di emorragie polmonari e di infezioni cerebrali dovute a *Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus fumigatus* e *Scedosporium prolificans,* da sovrainfezione di pneumatoceli e bronchiectasie preesistenti [5]. Inoltre, è stato segnalato un aumentato rischio di sviluppare linfomi, anche se i numeri riportati sono molto piccoli [7].

Diagnosi di laboratorio

Caratteristica costante è il riscontro di *elevati livelli di IgE sieriche*: le IgE totali superano sempre i valori di 2500 UI/ml, a cui si associa normalmente una *eosinofilia* spiccata.

Generalmente i livelli delle altre Immunoglobuline sieriche sono normali così come normalmente nei limiti di norma sono i linfociti T e la risposta linfocitaria ai mitogeni.

Da tempo sono stati descritti un deficit di risposta dei linfociti T verso gli antigeni e un difetto di chemotassi con una ridotta sintesi di interferone gamma (IFN-γ). Più recentemente tra le anomalie immunologiche è stato dimostrato il difetto di linfociti T helper Th17. In sostanza, la compromissione del sistema immunitario è molto variabile.

Infine, almeno in alcuni casi per quanto fino ad ora noto, è possibile fornire una diagnosi di certezza con l'esecuzione delle indagini genetico molecolari per STAT3, TIK2 e DOCK8.

Approccio terapeutico

Ad oggi non esiste una terapia risolutiva per la HIES. Trattandosi essenzialmente di una immunodeficienza, fondamentale è la terapia e la prevenzione delle infezioni. Il trattamento infatti si basa sulla profilassi continuativa antibatterica, a cui può essere necessario associare anche la profilassi antifungina continuativa. Gli episodi infettivi devono essere trattati in modo tempestivo ed aggressivo, cercando di ottenere nei tempi più rapidi l'agente eziologico di volta in volta responsabile. Sicuramente, le recenti acquisizioni di nuove molecole, sia antibatteriche che antifungine hanno permesso di ottenere un miglior controllo delle gravi infezioni che possono colpire i soggetti con HIES e di migliorarne la prognosi. Molto recente e controversa è l'indicazione al Trapianto di cellule staminali emopoietiche. Infine, poiché possono presentarsi, come abbiamo descritto precedentemente, problemi a carico di diversi organi ed apparati (problemi ortopedici, dentari, ecc.) è necessario offrire ai soggetti con HIES un approccio multidisciplinare che possa garantir loro la miglior assistenza disponibile e migliorarne la qualità di vita.

Bibliografia

1. Heimall J, Freeman A, Holland SM. *Pathogenesis of Hyper IgE Syndrome.* Clin Rev Allergy Immunol 2010;38:32-8.
2. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. *Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1289-302.
3. Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. *Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity.* Immunità 2006;25:745-55, .
4. Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, et al. *Il bambino Immunodepresso.* II ed. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 1995.
5. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. *Causes of death in HIES.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:1234-40.
6. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. *Hyper-IgE syndrome with recurrent infections—an autosomal dominant multisystem disorder.* N Engl J Med 1999;340:692-702.
7. Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and review of the literature.* Leuk Lymphoma 2004;45:2521-5.

Le nuove SCID

C. Pignata, E. Cirillo, G. Aloj

Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II"

Nel settore delle immunodeficienze primitive (IDP), più che in altri settori di patologia pediatrica, si è realizzato nelle ultime due decadi un considerevole ampliamento delle conoscenze, sia in ambito eziopatogenetico che della definizione clinica delle singole malattie. Tali progressi sono stati realizzati grazie alla possibilità di trasferire al letto del malato tecnologie molecolari e strumenti di analisi funzionale mutuati dalle discipline di base. Così, in nessun altro settore della Pediatria, si è passati, in poco più di 20 anni, dalle dieci malattie distinte note negli anni '80 alle circa 200 immunodeficienze oggi ben caratterizzate sia sotto il profilo della singola funzione immunologica alterata, sia sotto il profilo dello specifico quadro clinico, che permette di differenziare una forma dalle altre.

Nell'ambito delle IDP, le immunodeficienze gravi combinate (SCIDs) rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi determinate da molteplici alterazioni genetiche che causano anomalie della maturazione e/o della funzione sia dei linfociti T che dei linfociti B. Fino ad oggi sono state descritte varie forme di SCID, classificate sulla base della presenza o assenza delle cellule T, B o NK. Anche in questo gruppo di IDP si assiste oggi ad una sostanziale modifica nell'approccio diagnostico, in quanto i vecchi paradigmi diagnostici di SCID per alcune di esse non sono più validi, ma vanno integrati con nuovi parametri di osservazione, anche in considerazione della scoperta di nuovi geni malattia. Talvolta, il difetto di un gene che determina un quadro di SCID determina anche alterazioni extraematopoietiche e quindi quadri clinici complessi che coinvolgono anche altri apparati o funzioni biologiche.

Le SCIDs sono causate da alterazioni in varie fasi dell'immunità adattativa. In tabella vengono elencate le principali forme tradizionali, in cui è alterato il differenziamento dei linfociti T o il loro funzionamento, come si verifica nel caso dei difetti enzimatici del metabolismo delle purine, quali il difetto di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID) o della Purino nucleoside fosforilasi (PNP). Recentemente tra le nuove forme è stato identificato, quale possibile causa della Disgenesia Reticolare, una mutazione nel gene codificante la Adenilato Chinasi 2 (AK2), che determina riduzione della relativa proteina. Tale difetto causa apoptosi dei precursori midollari linfoidi e mieloidi e quindi grave deficit linfocitario e neutropenia. In questa forma è peraltro, presente sordità neurosensoriale.

Un altro possibile meccanismo che sottende la comparsa di un quadro di SCID, recentemente chiarito, è legato ad alterazioni dei meccanismi coinvolti nella ricombinazione dei geni delle catene V(D)J del TCR e del recettore per l'antigene delle immunoglobuline. In tale ambito sono state descritte mutazioni dei geni *RAG1* e *RAG2* ed alterazioni in alcuni geni i cui prodotti sono coinvolti nei meccanismi di riparo del DNA, quali *Ku70/80*, *PRKDC* (gene codificante per la DNA-protein kinase catalytic sub-unit, DNA-PKcs), *Artemis, Cernunnos/XLF, DNA ligasi IV*. In tali casi, con l'eccezione di *Cernunnos/XLF* e *DNA ligasi IV,* responsabili di un difetto più lieve dell'immunità, vi è una totale assenza di linfociti T e B, mentre la quota di cellule NK risulta normale (fenotipo T-B-NK+). Questo gruppo di SCID presenta la peculiarità fenotipica dell'aumentata radiosensibilità, che può essere utilizzata anche come orientamento diagnostico. Sono inoltre presenti note dismorfiche, quali microcefalia ed anomalie dentarie. Preferibilmente, tali pazienti non vanno sottoposti ad indagini che prevedono l'utilizzo di radiazioni ionizzanti.

Per quanto concerne i difetti della fase finale del processo di maturazione intra-timica, fase quindi successiva a quella caratterizzata dalla presenza di linfociti T doppio positivi (CD4+CD8+), un esempio paradigmatico è rappresentato dal difetto della linea T citotossica CD8+ associato a numero normale di linfociti T helper CD4+, sia pur poco funzionali. Tale forma riconosce la causa nella mutazione del gene codificante la tirosina chinasi ZAP-70, molecola coinvolta nell'attivazione cellulare T.

Una forma del tutto peculiare, che determina blocco completo del differenziamento T intratimico, è la sindrome Nude/SCID descritta nel 1996, dovuta ad alterazioni del fattore di trascrizione FOXN1 espresso nella componente epiteliale del timo. La particolarità di questa forma è che essa rappresenta l'unica forma di SCID in cui il blocco maturativo è determinato da alterazioni intrinseche al timo in quanto il gene FOXN1 non è espresso nelle cellule ematopoietiche. Tale sindrome coinvolge anche la cute con alopecia congenita e distrofia ungueale. Nella fase di migrazione dei timociti maturi verso gli organi linfoidi secondari, è stata recentemente descritta una mutazione nel gene

Tab. I. Cause molecolari di SCID e caratteristiche del fenotipo linfocitario.

Fenotipo linfocitario	Tipo di SCID
$T^-B^+NK^-$	X-linked (deficienza gc)
	Deficienza Jak 3
	Deficienza CD45
$T^-B^+NK^+$	Deficienza catena alfa IL-7R
	Deficienza catena delta CD3
$T^-B^-NK^-$	Deficienza Adenosina Deaminasi
$T^-B^-NK^+$	Deficienza RAG1 o RAG2
	Deficienza Artemis
$T^{low}B^+NK^+$	Deficienza FOXN1
(modificato da Buckley RH. J Allergy Clin Immunol 2002;109:747-57).	

Coro1a, codificante per la proteina Coronina 1A, coinvolta nella regolazione della polimerizzazione dell'actina. L'assenza di tale proteina è stata associata ad un fenotipo SCID T-B+NK+. Essa rappresenta il primo esempio di SCID dovuta a difetto di regolazione dell'actina.
Studiando pazienti con forme atipiche di sindromi da IgE è stato osservato che pazienti con infezioni sinopolmonari croniche, infezioni cutanee virali, quali il mollusco contagioso resistente alla terapia, ed elevati livelli di IgE, presentavano alterazioni del gene DOCK8, (Dedicator of Cytokinesis 8 protein). Il fenotipo immunologico era caratterizzato da linfopenia T e B, ipogammaglobulinemia IgM e selettivo difetto delle cellule CD8 citolitiche.
Nonostante le SCID siano un chiaro esempio di malattie genetiche da causa monogenica, tuttavia anche in questo settore si sta delineando l'importanza di fattori interferenti, genetici o ambientali, che possano modificarne il fenotipo. Un esempio paradigmatico è rappresentato da un caso di SCID da mutazione di JAK3, che generalmente determina un fenotipo di SCID T-B+NK-. Questo paziente presentava un fenotipo, che diversamente da quello usuale, risultava caratterizzato da una popolazione di cellule normalmente rappresentate (CD4+B+NK+), ma del tutto prive di funzionalità. In questo caso la ragione della diversità fenotipica risiedeva nell'alterazione molecolare che non permetteva l'attivazione dei linfociti T via IL-7, ma consentiva la trasduzione dei segnali via Il-2, IL-4, IL-15 e IL-21. Questo caso chiarisce in modo inequivoco che in futuro non sarà più sufficiente identificare la mutazione di un dato gene per completare la diagnosi, ma continuerà ad essere necessario che l'analisi molecolare sia affiancata allo studio funzionale. D'altro canto, questa osservazione dimostra anche che in nessun caso la diagnosi molecolare può sostituire l'indispensabile inquadramento clinico, per una appropriata gestione clinica del paziente.

Bibliografia di riferimento

Au-Yeung BB, Deindl S, Hsu LY, et al. *The structure, regulation, and function of ZAP-70.* Immunol Rev 2009;228:41-57.

Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, et al. *Revisiting human primary immunodeficiencies.* J Intern Med 2008;26:115-27.

Huang Y, Giblin W, Kubec M, et al. *Impact of a hypomorphic Artemis disease allele on lymphocyte development, DNA end processing, and genome stability.* J Exp Med 2009;206:893-908.

Karaka NE, Aksu G, Genel F, et al. *Diverse phenotypic and genotypic presentation of RAG1 mutations in two cases with SCID.* Clin Exp Med 2009;9:339-42.

Pessach I, Walter J, Notarangelo LD. *Recent advances in primary immunodeficiencies: identification of novel genetic defects and unanticipated phenotypes.* Pediatr Res 2009;65:3-12.

Pignata C, Fiore M, Guzzetta V, et al. *Congenital Alopecia and nail dystrophy associated with severe functional T-cell immunodeficiency in two sibs.* Am J Med Genet 1996;65:167-70.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 09,00-11,00

Sala 2

Allergie e pseudoallergie rare

Conducono:
D. Bove, L. Spadavecchia

L'anafilassi idiopatica: quanto veramente è idiopatica?

T. Frediani, G. Ragusa, S. Lucarelli
Dipartimento di Pediatria, Università "La Sapienza", Roma

L'anafilassi e le reazioni anafilattiche letali stanno diventando sempre più frequenti, specie nei bambini e nei giovani adulti. Uno studio recente, compiuto nell'arco di 5 anni in Inghilterra, ha evidenziato un incremento della sua incidenza del 19%, da 6,7 per 100.000 casi/anno a 7,9 per 100.000 casi/anno [1]. Nello stesso studio si è osservato parallelamente un aumento di prevalenza di sopravvivenza del 51%, e di prescrizioni di adrenalina del 97%.
Dopo la prima descrizione dell'anafilassi idiopatica nel 1978 da Bacal et al. [2], l'interesse degli allergologi si è progressivamente concentrato sulla diagnosi, classificazione e trattamento di questo evento morboso raro, ma talora fatale. Sfortunatamente l'anafilassi idiopatica ancora merita questa denominazione in quanto la sua causa rimane a tutt'oggi sconosciuta. Nonostante il riconoscimento relativamente recente di allergeni, come il latex, quali causa di anafilassi, rimane sempre il sospetto che esista qualche allergene non riconosciuto che possa spiegare questa patologia. Per tali motivi gli allergologi sono restii ad accettare l'anafilassi idiopatica come una entità reale.
Sono state formulate numerose ipotesi sulla patogenesi dell'anafilassi idiopatica, ma nessuna è stata validata scientificamente. Già nel 1989 Keffer et al. [3] hanno studiato il ruolo dei mastociti e dei basofili, riportando che i pazienti affetti da anafilassi idiopatica avevano un numero di tali cellule nella cute e nel midollo equivalente a quello dei soggetti sani, senza dimostrare una tendenza aumentata al rilascio di istamina. Negli stessi anni anche Greenberg et al. [4] documentava non solo che i mastociti non rilasciavano una maggiore quantità di istamina dopo stimolazione, ma si osservava la stessa risposta dopo esposizione a crescenti diluizioni di vari mediatori come l'istamina, il fattore attivante le piastrine, il leucotriene D_4, nei pazienti con anafilassi idiopatica rispetto ai soggetti con asma, orticaria cronica idiopatica e rinite allergica. Nonostante l'accuratezza degli studi i risultati sono stati spesso contrastanti ed in circa il 20-40% dei casi la causa rimane oscura [5].

Tab. I.

Cause comuni di anafilassi in età pediatrica *
Alimenti: arachidi, noci d'albero (noci, nocciole, anacardi, pistacchi, noci del Brasile), latte, uovo, pesce, frutti di mare (gamberi, granchi, aragoste, vongole, capesante, ostriche), semi (sesamo, pinoli), frutti (mele, banane, kiwi, pesche, arance, melone), cereali (frumento)
Farmaci: penicilline, cefalosporine, sulfamidici, agenti antinfiammatori non steroidei, oppioidi, miorilassanti, vancomicina, dextrano, tiamina, vitamina B12, insulina, tipental, anestetici locali
Veleno d'imenotteri: ape, vespa, calabrone, formica
Latex
Immunoterapia specifica
Esercizio fisico: esercizio fisico alimento-specifico, sforzo postprandiale (non alimento-specifico)
Vaccinazioni: tetano, morbillo, parotite, influenza
Varie: mezzi di contrasto, gammaglobuline, temperatura fredda, agenti chemioterapici (ciclosporina, metotrexate, vincristina, 5-fluorouracile), prodotti ematici, agenti inalanti (acari della polvere, pollini)
Cause idiopatiche

* In ordine di frequenza.
(da Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, et al. Pediatric Allergy Principle and Practice. St. Louis: Mosby 2003, p. 644).

Alcuni di questi pazienti presentano episodi ricorrenti. Il meccanismo è sconosciuto, ma è stato proposto da più Autori che esista un difetto intrinseco dei mastociti associato al rilascio dei mediatori, oppure che sia presente in circolo un fattore che induce il rilascio d'istamina.
Le caratteristiche cliniche dei pazienti con anafilassi idiopatica non differiscono da quelle dei pazienti con altre forme di anafilassi, ed includono ipotensione, tachicardia, broncospasmo, stridore laringeo, orticaria, angioedema, prurito, nausea, vomito, diarrea, disfagia, sensazione di morte imminente, vertigine, svenimento e perdita di coscienza. Potenzialmente fatali sono i sintomi che includono perdita del tono vascolare periferico e concomitante grave ipotensione.
L'anafilassi idiopatica è una diagnosi clinica di esclusione [6]. Questa diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione solo dopo una accurata anamnesi, un esame obiettivo attento ed una disamina della documentazione medica. Infatti una storia pregressa d'anafilassi e la circostanza dell'esposizione a possibili fattori scatenanti subito prima della reazione (alimenti, farmaci, punture di insetti, latex, mezzo di contrasto ed esercizio fisico, ecc.), aiutano a stabilire la diagnosi (Tab. I). Occorre escludere altre cause di collasso o di perdita coscienza, come la sindrome vasovagale, le convulsioni, le aritmie, e le crisi respiratorie acute come quelle dovute ad inalazioni di corpo estraneo. L'assenza di manifestazioni cutanee (eritema, orticaria ed angioedema) pone in dubbio la diagnosi, dal momento che questi fenomeni sono presenti nel 90% dei pazienti. Malattie sistemiche che possono mimare l'anafilassi idiopatica sono il feocromocitoma, la sindrome carcinoide, la mastocitosi e l'angioedema ereditario.
Il trattamento dell'anafilassi idiopatica dipende dalla frequenza e dalla gravità delle esacerbazioni. La cura dovrebbe essere individuale, ma alcune semplici linee guida dovrebbero essere universalmente applicate [7 8] Tutti i pazienti dovrebbero essere informati sull'anafilassi idiopatica e addestrati a gestire l'attacco.

Bibliografia

1 Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, et al. *Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England.* J R Soc Med 2008;101:139-43.

2 Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. *Evaluation of severe (anaphylactic) reactions.* Clin Allergy 1978;8:295-304.

3 Keffer J, Bressler RB, Wright R, et al. *Analysis of the wheal and flare reactions that follow the intradermal injection of histamine and morphine in adults with recurrent, uneplained anaphylaxis and systemic mastocytosis.* J Allergy Clin Immunol 1989;83:595-601.

4 Greenberg PA, Smith LJ, Patterson R. *Comparison of cutaneous and bronchial reactivity to leukotriene D_4 in humans.* J Lab Cin Med 1986;108:70-5.

5 Lenchner K, Grammer LC. *A current review of idiophatic anaphylaxis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:305-11.

6 Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *The diagnosis and management of anaphylaxis: an update practice parameter.* J Allergy Clin Immunol 2005;155:869-71.

7 Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.* Allergy 2007;62:857-87.

8 Muraro A, Roberts G, Estelle F, et al. *New visions for anaphylaxis: an iPAC summary and future trends.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19(Suppl 19):40-50.

Asma e ipersensibilità ai FANS: quali evidenze nel bambino

L. Capra, V. Caldarelli *

*U.O. di Pediatria Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara; * Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara*

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) sono, dopo i β-lattamici, la causa più frequente di reazione avversa da farmaci sia nell'adulto che nel bambino. Nonostante questo essi vengono largamente prescritti anche in età neonatale per il trattamento delle flogosi delle prime vie aeree e per la terapia della febbre. Proprio questo largo uso, non sempre ragionato, viene considerato la causa principale dell'aumento delle segnalazioni di effetti indesiderati. D'altra parte questi farmaci costituiscono un capitolo fondamentale della terapia del dolore e sappiamo quanto, negli ultimi anni, questa sia diventata importante anche in età pediatrica.
Le reazioni avverse da FANS sono significativamente più importanti e frequenti nell'adulto.
Nella popolazione generale, indipendentemente dall'età, gli effetti indesiderati sono a carico dell'apparato gastroenterico (nausea, vomito, emorragie gastrointestinali) e cutaneo. I sintomi respiratori sono considerati rari nella popolazione adulta e in quella pediatrica e spesso fanno parte del quadro delle razioni anafilattiche causate da questi farmaci.
Benché non ci sia un'ampia letteratura in proposito si ritiene comunemente che i soggetti asmatici siano più a rischio rispetto al resto della popolazione di sviluppare broncospasmo in seguito alla somministrazione di FANS, mentre la presenza di asma, atopia o allergia a farmaci noti non sembra correlare con la gravità della reazione bronco spastica.
Un cenno a parte merita l'asma indotta da aspirina. La classica ASA triad (poliposi nasale, sinusite, asma) è rara nel bambino e, comunque, l'uso dell'aspirina nei bambini si è largamente ridotto negli ultimi 30 anni a causa dell'associazione tra consumo di acido acetilsalicilico in corso di malattia virale e sindrome di Reye. Tuttavia, alcune reviews comparse nei primi anni del 2000 hanno dimostrato che l'asma da aspirina, quando diagnosticata con test di provocazione, è più frequente di quanto non dedotto dalla sola anamnesi, sia negli adulti che nei bambini (con il test di provocazione la prevalenza di asma da aspirina in età pediatrica si situa intorno al 5%).
Parallelamente alla diminuzione dell'uso di aspirina è cresciuto quello di altri farmaci antiinfiammatori in particolare quello del paracetamolo.
Tutta la letteratura è concorde ne definire come "raro" un evento avverso caratterizzato da broncospasmo dopo somministrazione di paracetamolo sia in soggetti asmatici che non. Ma anche a proposito del paracetamolo dovremmo spendere qualche parola in più a causa del suo ipotizzato rapporto con la comparsa di asma.

Tab. I.

Analgesici negli asmatici	
Pazienti con asma da ASA o fattori di rischio per tale patologia (poliposi nasale, asma grave, orticaria cronica)	Non somministrare ASA né FANS
Pazienti che hanno avuto asma dopo assunzione di FANS	Non somministrare ASA né FANS
Pazienti < 40 anni che hanno assunto ASA o FANS in passato con effetti indesiderati	L'asma da antiinfiammatori può comparire tardi. Consigliato il paracetamolo
Tutti gli altri pazienti asmatici	Qualsiasi analgesico
(C. Jenkins, modificata).	

L'incremento dell'utilizzo di paracetamolo negli ultimi 50 anni è coinciso con l'aumento di incidenza di asma nel mondo. Nel 1950 il paracetamolo utilizzato a scopo antidolorifico ha sostituito a livello internazionale la fenacetina a causa di nefrotossicità. Nel 1980 l'utilizzo di paracetamolo negli USA ha superato quello dell'aspirina e nel 1985 ha sostituito completamente il suo utilizzo in ambito pediatrico come analgesico ed antipiretico a causa dell'alto rischio di sindrome di Reye nei bambini cui viene somministrata l'aspirina. In definitiva nel 1990 il paracetamolo è diventato il farmaco di maggior utilizzo negli USA rappresentando ben il 5% di tutti i farmaci utilizzati. Nello stesso periodo è stato registrato un aumento dell'incidenza di asma nei bambini, suggerendo una associazione tra questi due dati.

Numerosi studi sono stati volti a provare la correlazione tra aumento dell'incidenza di asma ed esposizione all'acetomifene durante la vita intrauterina, l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta. Tale incremento di rischio è stato altresì esteso alla rinocongiuntivite, all'eczema ed alla patologia atopica in generale. Ciò nonostante non c'è ancora molta chiarezza riguardo all'argomento ed, inoltre, il meccanismo patogenetico che sottenderebbe tale associazione resta ancora poco spiegato, tuttavia un ruolo importante avrebbe la capacità del paracetamolo di indurre uno stress ossidativo attraverso la diminuzione del glutatione

Nel 2002 l'European Respiratory Journal riportava uno studio prospettico condotto in Spagna per determinare le caratteristiche dei casi di rapid-onset near-fatal asthma negli adulti: il consumo di FANS prima dell'attacco compariva tra i fattori scatenanti più significativi. Tali dati non sono disponibili per il bambino, anzi gli studi disponibili concordano nel ritenere basso il rischio di asma dopo somministrazione di paracetamolo e ibuprofene. Uno studio condotto con challenge test (dopo una singola dose di ibuprofene) in bambini con asma lieve o moderata ha dimostrato una diminuzione del FEV_1 superiore al 20% in 2 su 100 bambini esaminati.

Le stesse linee guida per il trattamento della febbre pubblicate da una commissione della SIP sottolineano che l'uso del paracetamolo e ibuprofene non è controindicato nei bambini con asma.

A parte la febbre, però, non possiamo non sottolineare come l'uso dei FANS sia importante per la terapia del dolore. Una linea guida per la somministrazione di analgesici negli asmatici adulti è disponibile su BMJ online (Tab. I) ma non disponiamo di uno strumento analogo per i bambini.

Una recente review della Cochrane ha sottolineato come sia auspicabile la produzione di dati sull'uso degli analgesici (in quel caso Diclofenac) negli asmatici e cioè se essi provochino maggiori eventi broncostruttivi rispetto alla popolazione generale, proprio per non privare gli asmatici di una terapia antidolorifica importante.

Bibliografia di riferimento

Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. *Acetaminophen use in infancy and later childhood and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6 to 7 year old children: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three.* Lancet 2008;372:1039-48.

Chiappini E, Principi N, Longhi R, et al. *Management of fever in children: Summary of the Italian pediatric society guidelines.* Clin Ther 2009;31:1826-43.

Debley JS, Carter ER, Gibson RL, et al. *The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study.* J Pediatr 2005;147:233-8.

Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice.* BMJ 2004;328:434.

Lesko SM, Louik C, Vezina RM, et al. *Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children.* Pediatrics 2002;109:e20.

Plaza V, Serrano J, Picado C, et al. on behalf of the High Risk Asthma Research Group. *Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma.* Eur Respir J 2002;19:846-52.

Standing JF, Savage I, Pritchard D, et al. *Diclofenac for acute pain in children.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 11,00-13,00
Sala 2

Sessione Congiunta SIAIP/SIAIC
La Marcia Allergica: dal fenotipo clinico alla terapia

Conducono
G. Barberio, A.M. Zicari

Il peso della genetica nella marcia atopica: l'esempio della filaggrina

G. Ricci, F. Cipriani
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

La marcia allergica fa riferimento al processo sequenziale che porta all'insorgenza e allo sviluppo di sintomi di condizioni atopiche multiple. È ben noto come gli individui che sviluppano una malattia allergica abbiano un rischio aumentato di sviluppare ulteriori condizioni allergiche [1]; il pattern dominante o la traiettoria per lo sviluppo della co-morbilità di queste patologie va dall'eczema alla rinite e infine all'asma, anche se non sempre l'ordine di progressione è chiaro; rinite o asma possono esordire come seconda condizione [2 3].

La storia naturale della malattia allergica è stata studiata attraverso indagini longitudinali ed in particolare con studi di coorte alla nascita. Recentemente in uno studio inglese sono stati presi in esame 43.477 bambini nati nel 1990 e registrati nel database nazionale della General Practice Research, di questi 24.112 hanno portato a termine il follow-up a 18 anni. Nel 52,1% dei bambini è stata fatta diagnosi di almeno una condizione allergica ed è stato possibile evidenziare, tra i soggetti con diagnosi di patologie allergiche multiple, almeno 15 varianti di "marcia allergica". L'eczema rappresentava la condizione più comune e nel 60,7% dei casi era diagnosticata per prima; in questi pazienti il rischio relativo di sviluppare in successione asma e rinite oppure rinite e asma era rispettivamente 1,59 e 0,54, dunque la diagnosi di dermatite atopica seguita dall'asma, eventualmente seguita a sua volta dalla rinite, rappresentava il percorso più comune [4].

L'importanza che rivestono il concetto di marcia atopica e la sua conoscenza è data soprattutto dalla possibilità di mettere in atto, attraverso approcci stratificati, interventi precoci per arrestare il processo patogenetico ed interrompere la progressione della malattia allergica.

Alla base dello sviluppo e dell'espressione fenotipica delle malattie allergiche è riconoscibile una complessa interazione tra fattori genetici e l'esposizione ambientale ad allergeni e fattori adiuvanti non specifici.

L'alterata funzione della barriera cutanea è un fattore importante nella patogenesi dell'eczema, dal momento che il danno alla barriera cutanea permette il passaggio e la penetrazione degli allergeni nella cute. Il loro percorso di differenziazione delle cellule dell'epidermide è caratterizzato dall'espressione di proteine specifiche, principalmente cheratina (fino allo strato granuloso) e loricrina, involucrina, proteine S100 e piccole proteine ricche di prolina nello strato corneo. Tra i più importanti costituenti della barriera cutanea c'è la filaggrina; questa proteina è espressa nel vestibolo del naso, ma non nella mucosa bronchiale e nella mucosa nasale [5-7]. Il gene umano che codifica per profilaggrina e filaggrina, FLG, è localizzato sul cromosoma 1q21 all'interno del complesso di differenziazione epidermica. Recentemente, mutazioni con perdita di funzione di FLG sono state riconosciute come causa di una comune condizione cutanea nota come ittiosi volgare. Queste mutazioni, delle quali è portatore più del 10% della popolazione dell'Europa occidentale e del nord America, rappresentano anche un possibile fattore predisponente per eczema atopico, asma e allergie. La profilaggrina è il maggior componente dei granuli cheratojalini delle cellule granulose dell'epidermide; nelle fasi terminali di differenziazione delle cellule dell'epidermide, la poliproteina profilaggrina di circa 400 kDa viene defosforilata e subisce un rapido clivaggio ad opera di una serino-proteasi con formazione della forma monometrica di 37 kDa, la filaggrina, che si lega ai filamenti di cheratina del citoscheletro e ne produce l'aggregazione e la precipitazione in fasci densi, contribuendo in tal modo al processo di compattazione cellulare indispensabile per la biogenesi delle squame. Una volta formatesi le squame, la filaggrina viene legata alla citrullina che promuove la perdita della struttura secondaria della proteina e la sua degradazione in aminoacidi igroscopici, che costituiscono un componente naturale del fattore idratante. La perdita di profilaggrina e filaggrina produce uno strato corneo scarsamente formato (ittiosi), che predispone ad un aumento della perdita di acqua trans-epiteliale TEWL e quindi xerosi. Gli ultimi studi di genetica umana riconoscono nell'alterazione della barriera cutanea, causata da perdita di funzione della filaggrina, un momento patogenetico chiave, in quanto favorirebbe il passaggio transcutaneo di allergeni e di sostanze ambientali in grado di scatenare risposte del sistema immunitario aberranti [88].

Nel 2006 Palmer et al. hanno dimostrato in uno studio di coorte alla nascita prospettico, per il quale sono stati reclutati 372 pazienti dello studio danese COPSAC (figli di madri asmatiche, seguiti fin dall'epoca intrauterina), che due varianti prevalenti con perdita di funzione (R501X e 2282del4) erano fattori fortemente predisponenti per lo sviluppo di eczema ed asma concomitanti [9]. In particolare, a 3 anni di età il 63% degli individui portatori delle varianti nulle di FLG (5% di R501X e 7% di 2282del4, con una percentuale di portatori combinati delle due mutazioni pari all'11%) aveva sviluppato dermatite atopica, contro il 40% dei non portatori della mutazione e si assisteva ad un significativo incremento di casi di dermatite associata ad asma nei portatori di alleli FLG nulli rispetto ai non atopici (25% vs 9%).

Oltre a queste, altre tre mutazioni meno comuni (R2447X, S3247X, 3702delG) sono state significativamente associate all'eczema in una popolazione irlandese (OR = 14,19, OR = 2,8 e OR = 7,9 rispettivamente) [10].

Dati a sostegno di queste ipotesi provengono anche dallo studio Early Treatment of the Atopic Child (ETAC): sono stati genotipizzate le due varianti R501X e 2282del4 di FLG, da campioni di 496 bambini e 488 genitori già inclusi nell'ETAC-trial, valutando l'esistenza di un'associazione attraverso lo studio delle famiglie (analisi di linkage disequilibrium) [11]. Le due varianti nulle del gene sono risultate essere associate alla dermatite atopica in maniera altamente significativa dal punto di vista statistico, come pure all'asma (combined genotype $p < 0,0001$ per entrambe le condizioni); ciò sottolinea l'importanza dei polimorfismi di FLG e l'importanza della funzione della barriera cutanea nello sviluppo dell'eczema e successivamente dell'asma.

Le mutazioni del gene della filaggrina sono state dunque associate all'insorgenza di eczema ed asma, ma non è ancora chiaro però il contributo che possono dare allo sviluppo di sensibilizzazione allergica e di rinite. Uno studio olandese di coorte longitudinale, con follow-up a 8 anni, condotto su 934 pazienti, sono stati genotipizzate le mutazioni R501X, 2282del4 e R2447X del gene FLG, per valutare la loro associazione con l'eczema, la sensibilizzazione allergica, l'asma, la rinite e la loro interazione con l'esposizione ad epitelio di gatto [12]. È stata messa in luce l'associazione delle mutazioni di FLG con l'eczema,

sia atopico che non atopico, ad esordio nel primo anno di vita e che la contemporanea presenza di mutazioni di FLG ed eczema correla con lo sviluppo tardivo di asma e rinite, quindi un chiaro esempio di marcia atopica. Inoltre è emerso che l'esposizione ad epitelio di gatto agisce in modo sinergico con le mutazioni di FLG sullo sviluppo di eczema e sensibilizzazione allergica.

Nell'ultimo anno sono state pubblicate anche review sistematiche e metanalisi sul ruolo di questa versatile proteina nello sviluppo della sensibilizzazione allergica e delle malattie ad essa correlate; una metanalisi condotta su 24 studi, che hanno coinvolto pazienti qualunque età ed etnia, ha evidenziato che le mutazioni del gene della filaggrina non solo correlano con il rischio di sviluppare sensibilizzazione allergica, asma e rinite, ma anche che il rischio nei pazienti con mutazione di sviluppare asma è aumentato solo se a questa si associa eczema [13]. Da ciò l'evidenza che la presenza di una variante allelica di FLG predisponente non costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di asma.

Se è vero che ad oggi alla base della dermatite atopica è possibile identificare un gene che più di ogni altro predispone allo sviluppo della patologia, non si può dire altrettanto dell'allergia in senso lato e delle malattie allergiche respiratorie, classicamente etichettate come malattie multifattoriali, malattie che vedono come momento patogenetico da un lato molteplici geni (poligeniche), dall'altro l'ambiente, fattori quindi che si intersecano vicendevolmente e che agiscono in sinergia.

I due approcci tradizionali per l'identificazione dei geni di suscettibilità dell'asma sono rappresentati dagli studi di associazione di geni candidati e dagli studi di linkage seguiti dal clonaggio posizionale.

La maggioranza dei geni di suscettibilità proposti per l'asma sono candidati biologici: attraverso studi di associazione sull'uomo o con modelli murini knockout ne sono stati identificati oltre 200.

In realtà negli ultimi anni un importante contributo alla ricerca è stato offerto dagli studi di associazione genome-wide (GWAS); si sta così prospettando, per quel che riguarda le malattie allergiche, un panorama molto più complesso e sfumato. Grazie alle moderne tecnologie è infatti possibile analizzare tratti o polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) sparsi sull'intero genoma, per valutare nuovi geni di suscettibilità della malattia. Sono studi che non richiedono ipotesi a priori o geni candidati e che possono essere effettuati con buona affidabilità su popolazioni non estremamente numerose, dell'ordine di centinaia di individui. Con approcci di questo tipo è possibile arrivare ad individuare geni nuovi e spesso anche regioni di cui non si conosce la funzione (perché non è stata ancora scoperta o perché non ce l'hanno, alcune infatti possono fungere semplicemente da marker di una patologia), ma che vengono ereditate assieme a geni non noti che determinano l'insorgenza della malattia. Un nuovo gene dell'asma, ORM1-like 3 (ORMDL3) è stato identificato usando l'approccio GWAS [14]; si tratta di un gene che codifica per una proteina transmembrana del reticolo endoplasmatico che avrebbe un ruolo nell'omeostasi del calcio e nel processo infiammatorio, anche se la sua funzione nell'uomo non è ancora ben nota.

Un recentissimo lavoro messicano ha studiato i geni candidati estrapolandoli da una sistematica revisione della letteratura [15]; sono stati selezionati solo i geni associati positivamente con il fenotipo asmatico in almeno un report in soggetti umani o implicati nella patogenesi dell'asma sulla base di esperimenti su topi knockout. È stato poi condotto uno studio di associazione genome-wide su 492 bambini asmatici di Città del Messico, di età compresa tra 5-7 anni e su entrambi i genitori di questi; sono stati analizzati 2933 SNPs autosomici in 237 geni selezionati, con il risultato che 61 di questi ha dimostrato di avere almeno uno SNPs significativamente associato ($p < 0,05$) con l'asma. I 9 risultati più significativi sono stati osservati per rs2241715 nel gene che codifica per TGF-β1 (TGFB1; $P = 3,3 \times 10^{-5}$), rs13431828 e rs1041973 nel gene codificante per Il-1 receptor-like 1 (IL1RL1; $P = 2 \times 10^{-4}$ e $3,5 \times 10^{-4}$), 5 SNPs nel gene per la decapeptil-peptidasi 10 (DPP10; $P = 1,6 \times 10^{-4}$ a $4,5 \times 10^{-4}$) e rs17599222 nel gene della proteina citoplasmatica FMR1 interacting protein 2 (CYFIP2; $P = 4,1 \times 10^{-4}$). Mediante analisi con marker multipli hanno confermato il ruolo dei geni TGFB1, IL1RL1, del gene codificante il recettore 1 dell'IL-18 (IL118R1) e DPP10 come i geni più significativamente associati all'asma e come potenziali geni di suscettibilità.

Da questo scenario è possibile intuire come non un gene solo, non solo più geni e non solo geni ed ambiente spiegano la patogenesi delle malattie allergiche, facendo riferimento soprattutto alla loro espressione fenotipica più severa, che è l'asma. La malattia allergica potrebbe infatti essere il frutto di complesse interazioni sia di numerosi geni tra loro, sia tra geni e fattori ambientali: emerge così il concetto nuovo ed affascinante delle *complex traits diseases*.

Bibliografia

1. Whan U. *What drives the allergic march?* Allergy 2000;55:591-9.
2. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH. *Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study.* J Allergy Clin Immunol 1989;84:72-89.
3. Bergmann R. Edenharter G, Bergmann KE, et al. *Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years.* Clin Exp Allergy 1998;28:965-70.
4. Punekar YS, Sheikh A. *Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database.* Clin Exp Allergy 2009;39:1889-95.
5. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, et al. *Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa.* J Allergy Clin Immunol 2006;118;1386-8.
6. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. *Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:1203-9.
7. De Benedetto A Qualia CM, Baroody FM, et al. *Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa.* J Invest Dermatol 2008;128:1594-7.
8. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, et al. *Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease.* J Cell Science 2009;122:1285-94.
9. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis.* Nat Genet 2006;38:441-6.
10. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. *Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema.* Nat Genet 2007;39:650-4.
11. Müller S, Marenholz I, Lee YA, et al. *Association of Filaggrin loss-of-function-mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population.* Pediatr Allergy Immunol 2009;20:358-61.
12. Schuttelaar MLA, Kerkhof M, Jonkman MF, et al. *Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure.* Allergy 2009;64:1758-65.
13. Van den Oord RAHM, Sheikh A. *Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis.* BMJ 2009;339:b2433.
14. Wu H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. *Genetic variation in ORM1-like 3 (ORMDL3) and gasdermin-like (GSDML) and childhood asthma.* Allergy 2009;64:629-35.
15. Wu H. J Allergy Clin Immunol 2010 (in press).

I diversi fenotipi di marcia allergica: quali possibilità di prevedere l'outcome

C. Incorvaia [*], F. Frati [**]

[*] Allergologia/Pneumologia riabilitativa, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; [**] Istituto di Pediatria, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche e Salute Pubblica, Perugia

Il concetto di "marcia allergica" o "marcia atopica" è stato introdotto per definire la sequenza di sensibilizzazione e successiva manifestazione dei sintomi nei vari organi bersaglio, dal debutto nella prima infanzia con dermatite atopica (DA) fino all'adolescenza e in seguito all'età adulta con le manifestazioni di allergia respiratoria (rinite, asma), che caratterizza la storia naturale della malattia allergica [1 2]. La premessa a tale concetto è stata la stretta associazione tra le diverse manifestazioni atopiche emersa in studi epidemiologici di grandi di-

mensioni, quali lo studio ISAAC [3] e la sequenza di tali manifestazioni delineata da studi longitudinali.

Nel primo di tali studi, il gruppo di Wuthrich in Svizzera notò che soggetti con DA nell'infanzia, riesaminati a età comprese tra 15 e 23 anni presentavano nel 55-60% dei casi allergia respiratoria, e in particolare rinite stagionale nel 42%, rinite perenne nel 25% e asma nel 25% dei casi [4]. In un successivo studio dello stesso autore, la prevalenza di DA nell'infanzia, stimata nel 10-15%, aveva una elevata frequenza di persistenza (40-60%) fino alla pubertà e una altrettanto elevata frequenza (4-60%) di rinite ed asma allergici nei soggetti con precedente DA [5].

Tuttavia, altri studi con analogo modello longitudinale hanno riscontrato risultati contrastanti, che suggeriscono la necessità di considerare diversi fenotipi di marcia allergica. Nel German Multicenter Atopy Study (MAS), condotto su oltre 1300 neonati, 500 dei quali erano a rischio di atopia, solo i soggetti con esordio precoce di DA (prima dell'età di 2 anni) e concomitanti manifestazioni respiratorie con sibili presentavano un rischio di asma all'età di 7 anni [6]. Inoltre, solo circa la metà dei soggetti debuttava con DA, negli altri bambini la malattia atopica trovava invece la sua prima espressione clinica nell'asma. Ciò portava gli autori a concludere che esiste un fenotipo caratterizzato da co-espressione di asma e DA, quindi non aderente al modello della marcia atopica. Nel Melbourne Atopic Cohort Study (MACS) è stato invece confermato il modello classico di marcia atopica: infatti, in una coorte di 620 neonati con familiarità positiva per atopia, i soggetti che avevano sviluppato DA entro i primi 6 mesi presentavano un rischio aumentato di sensibilizzazione ad allergeni e di avere asma (OR 3,5), rinite (OR 2,9) o ambedue (OR 6,3) all'età di 6-7 anni [7]. Uno studio successivo degli stessi autori ha inoltre riportato che l'associazione più forte tra DA e asma si osservava nei soggetti con esordio di DA nei primi 6 mesi di vita e che una maggiore gravità di manifestazioni allergiche era rilevabile nei soggetti di sesso maschile [8]. Ancora, lo stesso gruppo ha analizzato i dati relativi all'atopia ottenuti da uno studio generale, il Tasmanian Longitudinal Health Study, potendo rilevare che la DA a esordio infantile era significativamente associata con lo sviluppo di asma in tre diversi stadi di età: la pre-adolescenza (OR 1,7), l'adolescenza (OR 2,1) e l'età adulta (OR 1,6), con un rischio globale fino all'età di 44 anni di 1,7, cioè quasi raddoppiato rispetto a soggetti senza DA o con esordio tardivo [9].

La base patogenetica della marcia allergica è stata recentemente individuata nella disfunzione della barriera cutanea, e in particolare su una alterazione della filaggrina, una proteina che aggrega i filamenti di cheratina, modifica i cheratinociti e interagisce con i lipidi (quali ceramide e sfingosina) prodotti dai cheratinociti stessi [10]. Alterazioni a questo livello conducono alla nota "trans-epidermal water loss", a secchezza cutanea e fissurazione con facilitata penetrazione di antigeni attraverso la cute e attivazione di una risposta Th2 [11]. Recenti evidenze sulle mutazioni genetiche relative alla produzione di filaggrina hanno dimostrato che il gene delle filaggrina è correlato a sensibilizzazione agli allergeni, a fenotipi più gravi di DA e asma e all'associazione tra DA e asma [12]. La filaggrina non è presente nella mucosa bronchiale, ma la sue mutazioni "null" (che sono assenti nei soggetti senza DA) si associano alla gravità dell'asma. È stato inoltre dimostrato che in pazienti con DA senza mutazioni di filaggrina le citochine IL-4 e IL-13 (tipiche del profilo Th2) sono in grado di inibire l'espressione di filaggrina [13], a indicazione di una correlazione non solo tra deficienza di filaggrina e atopia ma anche capacità dell'atopia di alterare la barriera cutanea dipendente da filaggrina.

Tale modello patogenetico appare persuasivo, ma rimane da determinare quali fattori siano sottostanti all'espressione di fenotipi diversi da quello della marcia allergica, come quello recentemente descritto relativo a una marcia "alla rovescia" [14].

Bibliografia

1 Wahn U. *What drives the allergic march?* Allergy 2000;55:591-9.

2 Spergel JM, Paller AS. *Atopic dermatitis and the atopic march.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:S118-27.

3 Worldwide variations in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The international study of Asthma and Allergies in Childhood. Steering Committee.* Lancet 1998;351:1225-32.

4 Kissling S, Wuthrich B. *Follow-up of atopic dermatitis after early childhood.* Hautarzt 1993;44:569-73.

5 Wuthrich B. *Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:464-70.

6 Illi S, von Mutius E, Lau s, et al. *The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:925-31.

7 Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS, et al. *The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema.* Clin Exp Allergy 2007;37:536-42.

8 Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. *Do boys do the atopic march while girls dawdle?* J Allergy Clin Immunol 2008;121:1190-5.

9 Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. *Chilhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:280-5.

10 McGrath JA, Uitto J. T*he filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease.* Trends Mol Med 2008;14:20-7.

11 Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. *Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response.* Eur J Immunol 2004;34:2100-9.

12 Incorvaia C, Frati F, Verna N, et al. *Allergy and the skin.* Clin Exp Immunol 2008;153:27-9.

13 Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. *Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:S7-12.

14 Barberio G, Pajno GB, Vita D, et al. *Does a "reverse" atopic march exist?* Allergy 2008;63:1630-2.

È possibile interrompere la marcia atopica?

E. Amodeo, A. Mencarelli, D. Monacelli, M.G. Santini, R. Scattoni, F. Marcucci

Clinica Pediatrica, Università di Perugia

Come per la marcia allergica la definizione di marcia atopica è stata rivista in ragione dei differenti fenotipi di pazienti atopici attualmente identificati [1].

Differenti strategie terapeutiche sono state utilizzate via via nel tempo per cercare di interrompere la marcia atopica attraverso misure di profilassi primaria, secondaria e terziaria.

Misure di profilassi primaria

Lavori di metanalisi hanno evidenziato come provvedimenti dietetici condotti nei soggetti a rischio con latti ipoallergenici in gravidanza e nei primi mesi di vita, non hanno ridotto l'insorgenza di patologie allergiche a carico delle vie aeree [2].

Studi di metanalisi condotti sulle misure di profilassi e bonifica ambientale non hanno dimostrato nei pazienti a rischio una riduzione della prevalenza di rinite e/o asma [2 3].Metanalisi degli studi condotti con Prebiotici e Probiotici nei soggetti a rischio dimostrano che questi prodotti non riducono in modo significativo la prevalenza di DA e di patologie allergiche delle vie aeree nei pazienti trattati rispetto ai controlli [4].

Review e metanalisi suggeriscono che la supplementazione con Omega 3 e Omega 6 è improbabile che svolga un ruolo importante come prevenzione primaria di sensibilizzazione o di malattia allergica [5].

Misure di profilassi secondaria

La metanalisi degli studi condotti con Probiotici, sempre nei pazienti con DA, non ha dimostrato una riduzione della prevalenza di malattie allergiche a carico delle vie aeree [6].

Lo studio ETAC condotto in un gruppo di pazienti di 1-2 anni affetti da DA e trattati per 18 mesi con cetirizina o placebo, ha evidenziato una riduzione della prevalenza di asma solo in un sottogruppo di pazienti con IgE positive per Graminacee e in modo meno evidente in un sottogruppo di pazienti con IgE positive per Dermatofagoidi [7].

L'Immuno Terapia Specifica Iniettiva (ITS) risulta essere allo stato attuale l'unico provvedimento terapeutico che ha dimostrato di poter interrompere la marcia atopica. Più studi hanno infatti dimostrato la

persistenza dell'efficacia dell'ITS iniettiva anche a distanza di tempo dalla sospensione del trattamento [8-13]. Lo studio Pat ha evidenziato una significativa riduzione della prevalenza di asma anche a distanza di sette anni dalla sospensione del trattamento [14].

L'ITS iniettiva eseguita in pazienti con rinite e/o asma allergico ha anche mostrato di ridurre in modo significativo la successiva comparsa di ulteriori sensibilizzazioni [15].

Studi effettuati per comprendere con quale meccanismo immunologico l'ITS iniettiva può interrompere la marcia atopica hanno messo in evidenza come questa forma di immunoterapia è in grado di rimodellare l'attività delle cellule T-regolatorie. Più lavori condotti in tal senso in questi ultimi anni hanno rilevato, infatti, come l'aumento delle IgG specifiche e la successiva riduzione di IgE specifiche a seguito dello shift Th2 → Th1 indotto dall'ITS è il risultato delle modificazioni sulle cosiddette cellule T-regolatorie.

Ci sono infatti evidenze che l'ITS induce la produzione di citochine quali l'IL-10, il TGF-β e TSLP, l'attivazione di FoxP3 (fattore di trascrizione delle cellule T-Reg) ed un incremento a livello delle superfici mucose di specifiche cellule T-Reg come le $CD25^{+}$ e $CD4^{+,}$ riduzione delle linfochine IL-4 e IL-5, responsabili rispettivamente della produzione delle IgE e dell'attivazione delle cellule metacromatiche e degli eosinofili (Fig. 1) [16-18].

In quest'ultimo decennio l'ITS iniettiva, in particolare in alcuni paesi Europei, è stata in parte sostituita dall'Immunoterapia Specifica Sublinguale (SLIT). Alcuni studi suggeriscono che anche la SLIT, agendo come l'ITS iniettiva sulle T-Reg, è in grado di interrompere la marcia atopica [19-21].

Una significativa riduzione della prevalenza di asma in pazienti allergici ai Dermatofagoidi sottoposti a SLIT in confronto ai pazienti trattati con sola terapia farmacologica è stata evidenziata anche dopo 4 anni dalla sospensione dell'immunoterapia [22].

L'efficacia a lungo termine della SLIT è stata recentemente dimostrata anche nei pazienti affetti da rinocongiuntivite da Graminacee [23].

In uno studio eseguito in pazienti con rinite allergica ai pollini di Graminacee, nei pazienti trattati con SLIT è stata evidenziata una riduzione della prevalenza di asma stagionale [24].

In due studi eseguiti con SLIT è stata dimostrata la possibilità di ridurre la prevalenza di ulteriori sensibilizzazioni [25 26].

Misure di profilassi terziaria

Studi condotti, anche a lungo termine, con farmaci fin dall'esordio dei sintomi, come ad esempio con glucocorticosteroidi per uso topico, non sembrano poter modificare la storia naturale della marcia allergica. Dopo poco tempo dalla loro sospensione i pazienti tornano, infatti, a presentare sintomi asmatici [27].

Diversamente da questi, l'ITS iniettiva per imenotteri [28] e per allergeni inalanti e la SLIT, seppur con differente efficacia, risultano poter modificare la storia naturale della malattia allergica.

Se non ci sono dubbi su efficacia ed effetto long-lasting dell'ITS per veleno degli imenotteri, perplessità, in particolare per la SLIT, in merito ad alcuni importanti allergeni inalanti, sono tuttora presenti.

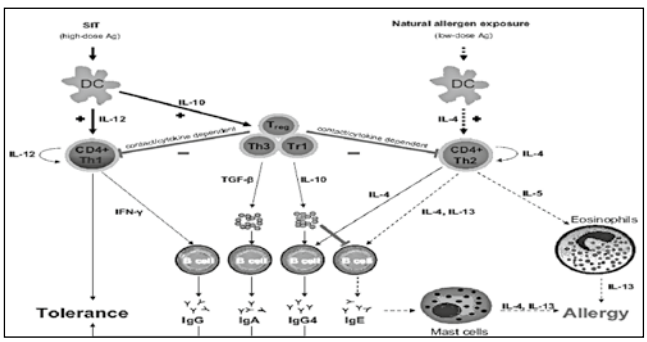


Fig. 1.

Più metanalisi hanno dimostrato l'efficacia della SLIT nel ridurre i sintomi di rinite e asma allergico [29-31] ed anche se alcuni autori hanno fornito risultati contraddittori [32], studi recenti, condotti su un elevato numero di casi, ne hanno comprovato ulteriormente l'efficacia, in particolare nella rinite allergica da pollini [23 33-35].

In ragione della sua più elevata sicurezza, ulteriori studi, in particolare per alcuni importanti allergeni, appaiono necessari per dimostrare la capacità della SLIT di modificare la marcia atopica. In questa direzione studi su dose e qualità degli estratti allergenici, come suggerito da studi di allergologia molecolare, potrebbero fornire un fondamentale contributo [36 37].

Algoritmi di differente efficacia clinica dell'ITS sono stati, infatti, ipotizzati in ragione dei differenti profili di reattività IgE dei singoli pazienti [37 38].

In uno studio recentemente inviato per la stampa, noi abbiamo osservato come i profili di reattività IgE dei singoli pazienti, non solo possono essere differenti nei confronti di epitopi denominati allergeni maggiori o minori, ma anche che questi profili possono mutare in modo sostanziale di anno in anno nello stesso paziente. Questo dato può spiegare come un paziente trattato con l'ITS per più anni, può avere risultati del tutto differenti di anno in anno. Cambiamenti climatici ed inquinanti atmosferici potrebbero essere responsabili della differente espressione di epitopi.

Se questi dati risulteranno determinanti anche dal punto di vista clinico, il contenuto in epitopi di un estratto allergenico (allergeni maggiori e/o minori) dovrebbe essere formulato non solo in ragione dei differenti profili di reattività IgE dei singoli pazienti [39] ma anche in rapporto alla possibile variabile espressione degli stessi dovuta alla differente esposizione allergenica stagionale.

In conclusione se la SLIT ha avuto un notevole sviluppo in questi ultimi anni, molti lavori sono ancora necessari per poter ottimizzare la sua attuale capacità di interrompere la marcia atopica.

Bibliografia

1. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. *Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease.* Allergy 2005;60:1280-6.
2. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. *Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:307-13.
3. Gøtzsche PC, Johansen HK. *House dust mite control measures for asthma.* Cochrane Database Syst 2008;1:CD001187.
4. Osborn DA, Sinn JK. *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity.* Cochrane Database Syst 2007;(4):CD006475.
5. Amardan C, Nurmatov U, Sheikh A. *Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis.* Allergy 2009;64:840-8.
6. Tang ML. *Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease.* Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2009;64:219-35.
7. Warner JO; ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis:18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up.* J Allergy Clin Immunol 2001;108(6):929-37.
8. Mosbech H, Østerballe O. *Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment?* Allergy 1988;43:523-9.
9. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, et al. *Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study.* J Allergy Clin Immunol 1984;73:484-9.
10. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, et al. *A double blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol1997;100:293-300.
11. Norman NS, Creticos PS, Marsch DG, et al. *Lichtenstein LM.2-year study of clinical results after discontinuation of ragweed allergoid immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 1988;81:294.
12. Jacobsen L, Petersen NB, Wihl JA, et al. *Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. Results from long-term (6-year) follow-up.* Allergy 1997;52:914-20.
13. Durham SR, Walker SM, Varga E-M, et al. *Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy.* N Engl Med 1999;341:468-75.

[14] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma:10-year follow-up on the PAT study.* Allergy 2007;62:943-8.

[15] Passalacqua G, Durham SR. *Global Allergy and asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:881-91.

[16] Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, et al. *Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by Tregulatory cells and toll-like receptors.* Allergy 2008,63:1455-63.

[17] Thornton CA, Morgan G. *Innate and adaptive immune pathways to tolerance.* Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2009;64:45-57.

[18] Möbs C, Slotosch C, Löffler H,. *Cellular and humoral mechanisms of immunetolerance in immediate-type allergy induced by specific immunotherapy.* Int Arch Allergy Immunol 2008;147:171-8.

[19] Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, et al. *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy.* Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:3-12.

[20] Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, et al. *Sublingual immunotherapy induces IL-10 producing T regulary cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation.* J Allergy Clin Immunol 2007, 120:707-13.

[21] Burastero Se, Mistrello G, Falagiani P, et al. *Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and IL-10 production.* Ann Allerg Asthma Im 2008,100:343-50.

[22] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study.* Clin Exp Allergy 2003;33:206-10.

[23] Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:131-8.

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

[25] Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. *Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.

[26] Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, et al. *Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children multicenter trial.* Pediatric Allergy Immunol 2009.;20:660-4.

[27] Haahtela T, Tamminen K, Kava T, et al. *Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1180-5.

[28] Hafner T, DuBuske L, Kosnik M. *Long-term efficacy of venom immunotherapy.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:162-5.

[29] Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.* Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.

[30] Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. *Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.* Chest 2008;133:599-609.

[31] Compalati E, Penagos M, Tarantini F. *Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art accordino to current meta-analyses.* Ann Allergy Asthma Immunol 2009.

[32] Röder E, Berger MY, de Groot H, et al. *Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review.* Pediatr Allergy Immunol 2008;10:197-207.

[33] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-173.

[34] Whan U, Tabar A, Kuna P, et al. *Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjinctivitis.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:160-166.

[35] Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. *Early onset of action a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:471-7.

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

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

[38] Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. *Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to biech pollen using recombinant allergen Bet v1, Bet v2, Bet v4: evaluation of different IgE reactivity profiles.* Allergy 2003;58(:929-32.

[39] Valenta R. *The Future of antigen-specific immunotherapy of allergy.* Nat Rev Immunol 2002;2:446-53.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 14,30-16,30

Sala 2

Sessione congiunta SIAIP/SIMRI
Asma e dintorni

Conducono
L. Mappa, G. Tancredi

La bronchite batterica persistente

M. Pifferi, M. Di Cicco, P. Macchia
Sezione di Pneumologia e Allergologia, U.O. Pediatria 1, Az. Ospedaliero-Universitaria Pisana

L'infezione batterica persistente delle basse vie aeree è una caratteristica ben nota delle bronchiectasie nei soggetti che presentano condizioni patologiche predisponenti, quali la fibrosi cistica (FC) o la discinesia ciliare primaria, ma generalmente viene ritenuta una componente importante anche della morbilità associata ad altre forme di bronchiectasie. La fase "pre-bronchiectasica" della malattia ha ricevuto, tuttavia, un'attenzione molto scarsa negli anni più recenti, essendosi questa in gran parte focalizzata sull'asma bronchiale quale causa di sintomi respiratori cronici [1].
Recenti report hanno, comunque, indicato nella bronchite batterica persistente (BBP) la causa più comune di tosse catarrale persistente nell'infanzia [2] e una delle principali cause di "asma difficile" [1 3].

Che cosa è?

La BBP è una condizione, propria dell'età pediatrica, definita clinicamente dalla presenza isolata di tosse catarrale cronica, ovvero di durata superiore a 4 settimane, dalla risoluzione della tosse con il trattamento antibiotico e dall'assenza di indicatori suggestivi di una causa specifica alternativa della tosse [2-5]. Questa condizione, sebbene nota da tempo agli pneumologi pediatri, è stata caratterizzata solo recentemente con la dimostrazione nel fluido di lavaggio bronco-alveolare di una significativa colonizzazione da patogeni batterici (principalmente Haemophilus influenzae non tipizzabili, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catharralis*) insieme ad un'altrettanto significativa presenza di neutrofili ed è stata identificata come responsabile del 40% dei casi di tosse cronica del bambino [1 2]. La BBP è stata, inoltre, ufficialmente riconosciuta dalle società toraciche neozelandese/australiana e britannica [5 6].

Che cosa sappiamo del suo profilo clinico?

Colpisce tipicamente i bambini di età inferiore a 5 anni (età media: 3 anni) che presentano una tosse cronica che si associa, secondo alcuni genitori, a difficoltà respiratoria [1 2]. Le caratteristiche cliniche della tosse all'esordio variano, in realtà, ampiamente, andando da una tosse catarrale persistente, ma non particolarmente fastidiosa, mattutina, che può manifestarsi o scomparire nel periodo estivo, ad una tosse, invece, molto fastidiosa, sia diurna che notturna, seguita da espettorazione o più spesso da vomito di muco [4]. Generalmente gli effetti sistemici sono minimi o aspecifici, come la stanchezza o la mancanza di energia e, se alcuni di questi sono attribuibili al sonno disturbato, altri sono riconducibili all'infezione cronica [4]. Questi sintomi abitualmente migliorano prima che la tosse si risolva quando si sia iniziato un trattamento appropriato [4]. I sintomi peggiorano per infezioni virali intercorrenti e la combinazione di una tosse notturna persistente e di esacerbazioni virali conduce frequentemente ad una errata diagnosi di asma. Inoltre, poiché i bambini con BBP non rispondono alla terapia con broncodilatatori, talvolta ricevono addirittura la diagnosi di asma severo [1 2].

L'interpretazione del quadro clinico può essere ulteriormente complicata quando l'asma e la bronchite batterica coesistano. In tal caso, tuttavia, alla valutazione clinica i bambini abitualmente non presentano respiro sibilante, ma il rantolo generato dalle secrezioni nelle vie aeree [1].

La diagnosi di BBP dovrebbe essere posta in maniera definitiva solo quando la risposta al trattamento con antibiotici (che deve essere di almeno 10-14 giorni) è drammatica con completa scomparsa dei sintomi [4].

Patogenesi delle infezioni endobronchiali

I patogeni più comunemente identificati nelle vie aeree dei bambini con BBP sono quelli che abitualmente si ritrovano negli stadi precoci delle bronchiectasie [1 2]. Questi possono diffondere dalle vie aeree superiori nelle inferiori quando la clearance mucociliare è compromessa per un periodo di tempo critico. Nei bambini piccoli abitualmente le infezioni virali acute delle basse vie aeree precedono la BBP e rappresentano l'evento iniziale più comune, ma la colonizzazione può essere secondaria a condizioni che riducono l'efficacia della tosse come la presenza di una malattia neuromuscolare, di tappi di muco nei soggetti asmatici o di danno secondario ad aspirazione [4].

La colonizzazione persistente delle vie aeree e l'infiammazione neutrofilica possono evolvere verso l'ipersecrezione cronica di muco, l'infiammazione delle vie aeree e la tosse cronica [4]. In alcuni casi il danno cumulativo delle vie aeree per l'infezione batterica ricorrente o persistente può condurre allo sviluppo di bronchiectasie [4]. Questo processo può avvenire rapidamente se il danno delle vie aeree è severo come dopo infezioni acute delle vie aeree inferiori da adenovirus o in maniera più graduale a seguito di ripetute infezioni da agenti meno virulenti. È anche verosimile che le BBP siano un gruppo di condizioni eterogenee che si sviluppano per un'ampia varietà di meccanismi. In tal senso è possibile che in un sottogruppo di questi bambini sia presente una disfunzione nell'immunità innata o un'immunità adattiva immatura [4]. D'altra parte va considerato che i microrganismi sono in grado di organizzarsi in colonie producendo un loro biofilm entro lo strato di muco che riveste le vie aeree e può capitare che in alcuni soggetti, nei quali la risposta dell'immunità innata non è in grado di eliminare i batteri, tali microorganismi sopravvivano entro i loro biofilm utilizzando barriere fisiche ed altre strategie per resistere alla clearance. Di conseguenza, si sviluppa un'infezione cronica endobronchiale e le cellule infiammatorie (principalmente neutrofili) cercano invano di eradicare i microrganismi dalle vie aeree. Prodotti quali l'elastasi neutrofila e la mieloperossidasi aggravano il danno della clearance muco-ciliare attraverso l'ulteriore produzione di muco e il danno dell'epitelio ciliato [7]. Da quanto detto scaturisce l'ipotesi di un "circolo vizioso" [8] che spiega come la colonizzazione cronica delle vie aeree possa condurre a distanza di molto tempo allo sviluppo di bronchiectasie passando attraverso la malattia suppurativa polmonare cronica [4].

Che cosa resta da conoscere della BBP?

I meccanismi che sono alla base dello sviluppo della BBP, al pari della sua storia naturale, non sono ancora noti, così come sono sconosciute le sue conseguenze a medio termine [9]. La BBP è una condizione chiaramente differenziata dalla bronchite acuta, nella quale la tosse ha una durata più breve (inferiore alle 2 settimane) [5], ma se in alcuni bambini preceda lo sviluppo di bronchiectasie non è noto e sarebbe importante da valutare [1 3 9]. Infatti, sebbene i soggetti con bronchiectasie abitualmente abbiano un diverso profilo clinico, la cui risoluzione è altamente inverosimile dopo la somministrazione di antibiotici orali per 10-14 giorni, ci può essere un legame tra BBP e bronchiectasie che si basa sull'ipotesi del "circolo vizioso" [8] oltre che su vecchi dati relativi alla storia naturale della malattia polmonare cronica ostruttiva dell'età adulta.

Vi è un "overlap" tra BBP, malattia polmonare suppurativa cronica e bronchiectasie?

Queste 3 condizioni condividono la presenza di tosse catarrale cronica con o senza rantoli, così come l'infiammazione neutrofilica delle vie aeree, l'infezione batterica endobronchiale con microrganismi che nella BBP sono simili a quelli degli stadi precoci della malattia polmonare suppurativa cronica e delle bronchiectasie ed infine la compromissione della clearance mucociliare. Tuttavia, sono presenti anche differenze importanti nella severità dei segni e sintomi, nella risposta al trattamento con antibiotici orali e nelle caratteristiche radiologiche alla HRCT. Pertanto ancora non è chiaro se queste siano condizioni differenti o invece riflettano gradi di severità diversa nello spettro di uno stesso processo patologico (Fig. 1). Comunque, se è plausibile che bambini con bronchiectasie dimostrate alla HRCT abbiano avuto negli stadi più precoci del processo patologico una malattia polmonare suppurativa cronica, lo è altrettanto che quest'ultima condizione sia stata preceduta da una BBP, anche se non sono noti i fattori di rischio perché ciò avvenga così come la proporzione di soggetti interessati.

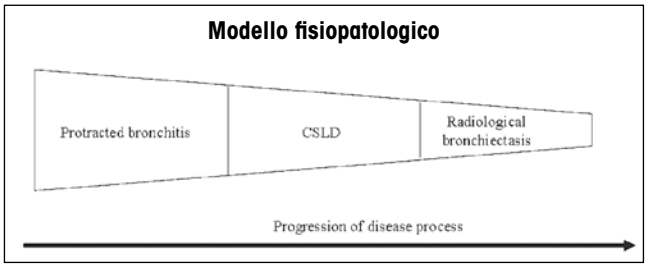


Fig. 1.
Modello fisiopatologico (da Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Pediatr Pulmonol 2008;43:519-31).

Rapporti tra asma e tosse catarrale

È ormai assodato che, mentre la tosse che coesiste con altri sintomi può costituire la modalità con cui l'asma si manifesta, la tosse isolata è un cattivo marker di asma, così come è ampiamente noto che la tosse nei bambini con asma è di solito secca [10]. Allora è lecito chiedersi se la tosse catarrale che coesiste con altri sintomi possa essere presente nei bambini con asma. Naturalmente la risposta sarà affermativa, ma la probabilità che sintomi comuni coesistano è elevata [4]. Quindi, mentre una tosse catarrale cronica non esclude l'asma, nella maggior parte dei bambini la presenza di tosse catarrale cronica non è nemmeno sinonimo di asma. Infatti, se nell'asma del bambino le esacerbazioni sono spesso scatenate da infezioni virali e la tosse (acuta o subacuta), in tali circostanze, può essere di tipo catarrale,

quando la sua durata divenga superiore alle 4 settimane è verosimile che insieme all'asma sia presente anche una BBP [4].

Bibliografia

1. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis.* Thorax 2007;61:80-4.
2. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough.* Chest 2006;129:1132-41.
3. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children.* Thorax. 2006;61:694-8.
4. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis.* Pediatr Pulmonol 2008;43:519-31.
5. Chang AB, Landau LI, van Asperen PP, et al. *The Thoracic Society of Australia and New Zealand. Position statement. Cough in children: definitions and clinical evaluation.* Med J Aust 2006;184:398-403.
6. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *British Thoracic Society Guidelines Recommendations for the assessment and management of cough in children.* Thorax 2008;63:iii1-15.
7. Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. *The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa.* Eur Respir J 1996;9:1523-30.
8. Cole P. *The damaging role of bacteria in chronic lung infection.* J Antimicrob Chemother 1997;40(Suppl A):5-10.
9. Shields MD. *Diagnosing chronic cough in children.* Thorax 2006;61:647-8.
10. McKenzie S. *Cough – but is it asthma?* Arch Dis Child 1994;70:1-2.

Patogeni intracellulari e asma: quale ruolo nel bambino

G.C. Indirli

Dirigente U.O.S. di Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Giuseppe da Copertino", Copertino (LE); ASL-LE

È generalmente riconosciuto che le infezioni respiratorie Virali (soprattutto quelle da rhinovirus) sono molto spesso alla base delle riacutizzazioni dell'Asma stabile e vi sono dati in favore di un ruolo dei Virus nell'iniziazione e nel mantenimento dell'Asma.

Meno chiaro appare il ruolo dei Batteri nella Sindrome Asmatica. Patogeni non virali come il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae*, che sono gli agenti causali di un certo numero di malattie respiratorie come riniti, faringiti, otiti, così come di bronchiti e polmoniti atipiche, sono stati di recente associati con l'iniziazione e la promozione dell'Asma [1]. Si vanno accumulando evidenze del ruolo di tali patogeni anche nelle riacutizzazioni dell'Asma preesistente, almeno come fattori contribuenti all'insorgere della crisi [2].

La *Chlamydia* (patogeno intracellulare obbligato) presenta un caratteristico ciclo vitale dimorfico. La forma infettante è rappresentata dal corpo elementare, molto piccolo, in grado di sopravvivere in ambiente extracellulare e coltivabile. Tale formazione si lega alla superficie delle cellule e viene introdotta all'interno delle stesse mediante un meccanismo di endocitosi. Una volta introdotto in una cellula all'interno del fagosoma, il corpo elementare si trasforma nel corpo reticolato che è metabolicamente attivo, non coltivabile e che va incontro a moltiplicazione per scissione binaria. Dal corpo reticolato si formano nuovi corpi elementari che vengono liberati dalla cellula per esocitosi o per morte cellulare e che sono pronti ad infettare nuove cellule.

Il *Mycoplasma pneumoniae* non è un patogeno intracellulare obbligato (sebbene sia possibile una sua localizzazione intracellulare), ma dipende dalla cellula ospite per ottenere precursori essenziali come i nucleotidi, gli ac. grassi e gli aminoacidi [3].

È caratteristica di tali patogeni la tendenza a dare infezioni persistenti che, nel caso della *Chlamydia*, possono andare incontro a riattivazione [4].

La diagnosi di infezione da *Chlamydia* è possibile attraverso i seguenti metodi: 1) La coltura; 2) la PCR (Polymerase Chain Reaction) e 3) La valutazione della risposta anticorpale dell'ospite (Sierodiagnosi). La coltura è realizzabile in pochi laboratori di ricerca, è difficile e condizionata dalle modalità di prelievo e conservazione dei campioni. Inoltre la *Chlamydia* pn. è un germe poco resistente alle temperature ambientali. Per tali motivi, molti laboratori di ricerca adottano, con sempre maggiore frequenza, la tecnica della identificazione del DNA batterico tramite la PCR. Tale metodica identifica sia i patogeni vitali che quelli morti e ha il vantaggio di poter identificare anche i corpi reticolati intracellulari che non sono coltivabili. Ha, però, lo svantaggio di non potere stabilire se i prodotti amplificati derivano da frammenti residui di DNA, corpi elementari non vitali o inclusioni vitali. La PCR è più sensibile della coltura, ma non disponiamo di un metodo standardizzato nei diversi laboratori. Per tale motivo, la Sierodiagnosi costituisce ancora un presidio importante nella pratica clinica ed è, inoltre, l'unico metodo che ci permette di distinguere tra infezione acuta, pregressa e cronica (Tab. I [3]). Il metodo più utilizzato è rappresentato dal test di Immunofluorescenza (MIF) che si è dimostrato molto sensibile e specifico.

Tab. I. Test sierologici (microimmunofluorescenza) per il rilevamento dell'infezione da Chlamida pneumoniae (Blasi ERR 1996;6:235; Gemcoy AJRCCM 2001;163:1097).

Infezione acuta	Infezione pregressa
aumento × 4 del titolo di IgG o IgM o IgM ≥ 1:16 IgG ≥ 1:512	IgG ≥ 1:16 ≤ 1:512 IgA ≥ 1:32
	Infezione cronica
	IgG ≥ 1:512 e IgA ≥ 1:40

Studi clinici

Il legame tra infezioni virali ed Asma sembra dimostrato. Un rapporto di causa ed effetto tra infezioni da patogeni intracellulari ed Asma non è, invece, documentato con certezza. Alcuni dei meccanismi responsabili dell'Asma da virus possono, comunque, essere evocati anche per le infezioni da batteri intracellulari: La *Chlamydia* è, infatti, in grado di infettare l'apparato respiratorio, di indurre disfunzione ciliare e danno epiteliale, di stimolare la produzione di citochine infiammatorie e di IgE specifiche [5].

Gli studi disponibili riguardano soprattutto gli adulti, ma non mancano quelli in età pediatrica.

Più di 15 anni or sono Bavastrelli et al. avevano descritto 20 bambini di età media di 32 mesi con respiro sibilante scarsamente responsivo ai broncodilatatori: In 7 di questi bambini veniva isolata *Chlamidia trachomatis* su campioni ottenuti dalle secrezioni congiuntivali e faringee. L'eradicazione del germe mediante eritromicina (50 mg./kg./die per 2 settimane) determinava la scomparsa del respiro sibilante in tutti e 7 i bambini [6].

In un lavoro più recente di Esposito et al., venivano studiati 71 bambini di età compresa tra 2 e 14 anni, che presentavano un episodio acuto di wheezing, e 80 controlli. Un'infezione acuta da *M. pneumoniae* veniva riscontrata nel 22,5% dei pazienti con wheezing, contro il 7,5% dei controlli ($p = 0,01$), mentre un'infezione acuta da *C. pneumoniae* veniva verificata nel 15,5% contro il 2,5% dei controlli ($p = 0,01$). La differenza era statisticamente significativa solo nei bambini di età maggiore ai 5 anni. Il 93,7% dei bambini con wheezing e infezione da *M. pneumoniae* aveva una storia di wheezing ricorrente contro il 29,1% dei bambini con wheezing ma senza tale infezione, il risultato era simile per la *Chlamydia*: 72,7% vs 38,3%. Tra i bambini con wheezing, 22 ricevettero trattamento con Claritromicina; durante i 3 mesi di follow-up, il 69,2% dei soggetti infetti e non trattati presentarono episodi di wheezing ricorrente, contro nessuno dei trattati. Inoltre, tra i soggetti non trattati, il 69,2% dei soggetti infetti ebbe ricorrenza dei sintomi contro il 30,6% dei non infetti. Lo studio dimostra che le infezioni da *M. pneumoniae* e da *C. pneumoniae* sono significativa-

mente associate al wheezing, soprattutto nei bambini con una storia di wheezing ricorrente, e che tra i bambini con wheezing l'incidenza di infezione aumenta con l'età e si verifica soprattutto dopo i 5 anni. Il trattamento con Claritromicina può migliorare il decorso della patologia con iperreattività bronchiale in pazienti pediatrici con infezione acuta da *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae* [1].

Un altro importante studio ha valutato il ruolo dei virus e dei batteri atipici in bambini ricoverati in ospedale per riacutizzazione di Asma attraverso un'indagine di tipo prospettico eseguita in Francia. Sono stati inclusi bambini fra i 2 e i 16 anni con Asma attivo definito in base alla presenza di 3 o più episodi ricorrenti di respiro sibilante reversibile nei 2 anni precedenti lo studio. I virus sono stati isolati nel 38% dei pazienti, mentre gli Atipici nel 10%. Dallo studio non è emersa alcuna correlazione fra la severità dell'Asma cronico o le riacutizzazioni asmatiche e la diagnosi di infezione. Tuttavia l'infezione da Atipici era correlata con sintomi asmatici prolungati: tali infezioni, pertanto, andrebbero investigate e trattate in caso di sintomi asmatici persistenti [8].

Un interessante studio pubblicato nel 2004 evidenziava il ruolo del *M. pneumoniae* in bambini di età compresa tra i 2 e i 15 anni, ospedalizzati per un attacco severo di Asma. Nel gruppo di bambini con accesso severo ma con Asma già diagnosticata e in trattamento (119 bambini), l'infezione da *M. pneumoniae* era diagnosticata in 24 pazienti (20%), mentre l'infezione da *C. pneumoniae* si ritrovava in 4 pazienti (3,4%). Nel gruppo di bambini che si presentavano con il primo attacco di Asma (51 bambini), l'infezione da *M. pneumoniae* era presente in 26 pazienti (50%) e quella da *C. pneumoniae* in 3 (6%). In quest'ultimo gruppo, il 62% dei pazienti con infezione presentava ricorrenza dell'Asma, contro il 27% dei pazienti senza infezione. Lo studio dimostra che infezioni delle basse vie respiratorie dovute a *M. pneumoniae* sono frequentemente associate alle riesacerbazioni di Asma e che una metà dei primi attacchi severi di Asma potrebbe verificarsi in bambini con infezioni da *M. pneumoniae*. Tale patogeno può pertanto giocare un ruolo nell'inizio dell'Asma in soggetti predisposti e potrebbe essere un "trigger" per il wheezing ricorrente [9].

Due interessanti studi di un autore giapponese hanno affrontato il problema se l'infezione da *C. pneumoniae* in bambini piccoli con wheezing può essere associato allo sviluppo di Asma in epoche successive. Nel primo studio vennero arruolati 103 bambini tra 3 e 23 mesi di età, tutti con un primo episodio di Wheezing e 64 controlli sani. L'infezione da *C. pneumoniae* era indagata tramite un metodo ELISA e veniva confermata se il titolo delle IgM specifiche era ≥ 1,00 in una singola determinazione; i bambini venivano poi valutati a distanza di 1 anno per valutare la presenza dello sviluppo di Asma. I risultati dello studio dimostrarono che i livelli di IgM specifiche per *C. pneumoniae* era significativamente più alto nei bambini con wheezing rispetto ai controlli e che la percentuale di soggetti infetti era significativamente più alta nei primi rispetto ai secondi (OR = 3,9). Quindi questi dati confermarono che l'infezione da *C. pneumoniae* è una importante causa di wheezing anche nel bambino della prima infanzia. Inoltre il livello delle IgM specifiche era significativamente più alto nei bambini infetti che svilupparono l'Asma rispetto a quelli che non la svilupparono e l'Asma si sviluppò in una percentuale significativamente più alta nei bambini infetti rispetto a quelli senza infezione (35/46, 76,1% vs 15/57, 26,3%. ROR = 2,9) [10].

Nel secondo studio, pubblicato nel 2009, lo stesso autore si propose di dimostrare la correlazione tra infezione da *C. pneumoniae* in bambini piccoli con wheezing e lo sviluppo successivo di Asma usando un metodo più restrittivo per la diagnosi di infezione e cioè un cut-off di IgM specifiche ≥ 2,00. Anche in questo studio si confermò che livelli superiori al cut-off si ritrovavano più frequentemente nei bambini con wheezing rispetto ai controlli (13,9% vs 2,5%; OR = 6,3), confermando che l'infezione da *C. pneumoniae* è un'importante causa di wheezing nella prima infanzia. Inoltre l'Asma si sviluppò in una percentuale significativamente superiore di bambini con wheezing con livello di IgM superiore al cut-off, rispetto a quelli con IgM inferiore allo stesso (15/28, 53,6% vs 55/174, 31,6%; RR = 1,7), confermando che l'infezione da *C. pneumoniae* può dare il via allo sviluppo di Asma in bambini piccoli con wheezing [11].

Conclusioni

Si può concludere che i Patogeni Atipici Intracellulari sono coinvolti nelle esacerbazioni del Wheezing, che alcuni dati, provenienti anche da modelli animali, suggeriscono che possano essere coinvolti nell'iniziazione dell'Asma, che, sebbene l'identificazione di questi patogeni sia difficile nella pratica quotidiana, modelli animali e studi epidemiologici suggeriscono che il ruolo degli Atipici possa essere più rilevante di quanto si riteneva in passato nelle patologie caratterizzate da Wheezing, che è improbabile che *C. pneumoniae* sia un commensale del tratto respiratorio, data la natura intracellulare dell'infezione e le evidenze ottenute dalle infezioni da *C. trachomatis*, che le specie *Chlamydia* rappresentano gli unici agenti non virali intracellulari obbligati che siano state associate con l'iniziazione, la promozione e le esacerbazioni dell'Asma. Pertanto, nei "settings" dove l'identificazione di tali patogeni sia difficoltosa, un "trial" ex-juvantibus con un Macrolide può essere utile quando: 1) non si riescono ad identificare altre cause del Wheezing e 2) l'Asma appare difficile da trattare.

Bibliografia

1. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. *Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing.* Eur Respir J 2000;16:1142-6.
2. Sykes A, Johnston SL. *Etiology of asthma exacerbations.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:685-8.
3. Romei I, Borseggia B. *Asma: un ruolo per i batteri atipici?* Pneumologia Pediatrica 2003;11:21-30.
4. Johnston SL. *Macrolide antibiotics and asthma treatment.* J Allergy Immunol 2006;117:1233-6.
5. Boner A. *Chlamydia pneumoniae ed asma in età pediatrica.* Forum di Pediatria On Line 2003:1-9.
6. Bavastrelli M, Midulla M, Rossi D, et al. *Chlamydia trachomatis infection in children with wheezing simulating Asthma.* Lancet 1992;339:1174.
7. Thumerelle T, Deschildre A. *Role of Virus and Atipical Bacteria in Exacerbations of Asthma in Children: A Prospective Study in the Nord-Pas de Calais Region (FRANCE).* Pediatric Pulmonology 2003;35:75-82.
8. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. *Mycoplasma pneumoniae and asthma in children.* Clin Infect Dis 2004;38:1341-6.
9. Zaitsu M. *The Development of asthma in wheezing infants with chlamydia pneumoniae infection.* J Asthma 2007;44:565-8.
10. Zaitsu M. *Does Chlamydia pneumoniae infection trigger to development of asthma in wheezy infants?* J Asthma 2009;46:967-8.

Venerdì 16 aprile 2010 - ore 16,30-18,30

Sala 2

Tavola rotonda
Medicina Legale e allergologia pediatrica. In consenso informato da diverse angolazioni

Conducono
E. Novembre, A. Villani

La prospettiva del paziente

S. Frateiacci

Presidente Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai Malati Asmatici e Allergici – FEDERASMA Onlus; Presidente Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche – ALAMA

Quello del "consenso informato" è un tema particolarmente delicato che coinvolge oltre alla sfera puramente etica che si ricollega al codice di comportamento del medico, anche la sfera giuridica (normativa e legislativa) e che, nel corso degli anni, si è ampiamente esplicitata anche da un punto di vista giurisprudenziale. L'acquisizione del consenso ad intervenire sulla integrità delle persone o sulla loro salute, come la conoscenza dell'informazione sui rischi e sul prevedibile risultato, si ricollegano al fatto che la Costituzione garantisce all'articolo 13 l'inviolabilità della libertà personale (intesa anche come libertà fisica e morale) e all'articolo 32 che tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo, fissando il principio secondo cui nessuno può essere sottoposto a un trattamento sanitario contro la sua volontà, se tale trattamento non è previsto come obbligatorio "per disposizione di legge".

Quando si tratta di consenso informato quindi si sta trattando del principio che sancisce il diritto del paziente di scegliere, accettare o anche rifiutare i trattamenti diagnostici, terapeutici ecc., che gli vengono proposti, dopo essere stato pienamente informato (salvo sua esplicita rinuncia) sulla diagnosi e il decorso previsto della malattia e sulle possibili alternative terapeutiche (inclusa anche la possibilità da parte del paziente di rifiutarle) e le loro conseguenze.

Estremamente importante diventa quindi la corretta informazione da parte del medico sulle pratiche che si intende porre in atto, sui rischi ad esse associati e sui risultati attesi (o possibili). L'informazione non deve riguardare semplicemente e solo la pratica medica ma deve rappresentare esplicitamente e con chiarezza anche le capacità della struttura nella quale queste pratiche vengono attuate di poter gestire con tempestività e competenza le possibili conseguenze derivanti dalla messa in atto della pratica proposta.

Trattare di consenso informato per ciò che riguarda se stessi (adulti capaci di intendere e di volere) può essere molto difficile, si pensi ad esempio a situazioni particolarmente delicate, quando la prognosi è funesta o comunque implica un forte cambiamento nella vita del paziente; ancora più complesso e difficile è gestire tale consenso quando esso si riferisce a specifiche fasce di popolazione per le quali risulta impossibile (o comunque difficile) acquisire il consenso come ad esempio nei casi di *pazienti affetti da malattia mentale; nelle situazioni di emergenza in pronto soccorso; nei pazienti di minore età.*

Ci soffermiamo quindi sul terzo caso (*pazienti di minore età)* in quanto non è infrequente che le famiglie di bambini affetti da queste patologie si trovino a dover gestire la malattia, spesso in situazioni di emergenza (ricadendo quindi anche nel secondo caso sopra citato), e a decidere sulla necessità di sottoporre il bambino/adolescente a quegli specifici passaggi necessari a formulare una corretta diagnosi di allergia o di fronte alla scelta di seguire terapie non prive del rischio in quanto potenzialmente in grado di mettere a rischio la vita del paziente. Pensiamo ad esempio ai test di provocazione con alimenti o con farmaci, alle procedure di desensibilizzazione con alimenti o con farmaci, ai test cutanei, all'immunoterapia specifica.

È facile capire l'importanza di una corretta informazione al genitore e se possibile al bambino per metterli in grado di fare una scelta consapevole anche se difficile, per decidere se sottoporre o meno il bambino a test di provocazione (TPO) o a terapie desensibilizzanti che potrebbero metterne a rischio la vita e quanto sia importante per la famiglia ed il bambino avere una corretta valutazione dei pro e dei contro delle pratiche mediche suggerite e della conoscenza delle capacità della struttura presso la quale tali pratiche vengono eseguite (ambiente "protetto" e specialisti esperti) al fine di garantire la massima correttezza nella esecuzione, la maggior garanzia di non incorrere in eventi avversi gravi e, nel caso ciò avvenisse, della capacità della struttura sanitaria di intervenire tempestivamente con tutti i mezzi necessari a contrastare la crisi.

Il colloquio con il medico e le necessarie spiegazioni sull'intero percorso diagnostico, terapeutico e gestionale, l'esplicitazione dei possibili rischi ad esso connessi in caso di effettuazione e nel caso di rifiuto, sono quindi indispensabili per permettere alla famiglia di prendere decisioni condivise non solo tra i due genitori e il medico, ma anche e soprattutto, nel caso in cui il bambino/adolescente fosse in grado di recepire ed essere parte attiva nel processo del consenso informato, tra i genitori il medico e il bambino.

Questo principio è stato sancito dalla Costituzione Italiana, dalla Convenzione ONU sui diritti del fanciullo, e da varie sentenze emanate nel corso degli anni nel nostro Paese, che hanno stabilito come anche il bambino/adolescente, in funzione del suo grado di maturità e della sua capacità di comprendere e rappresentare la sua volontà (specie se da lui esplicitamente richiesto), debba essere coinvolto nelle scelte sanitarie che riguardano la sua persona. Occorre tener conto infatti che è lui che dovrà affrontare il percorso diagnostico e terapeutico ed è quindi importante che egli stesso capisca e condivida ciò che sarà necessario affrontare (trattamenti, terapie, ecc.) scegliendo e valutando anche i percorsi a lui più confacenti.

Particolarmente complesso diventa il problema nel caso di differenti posizioni di tutela da parte del medico, dei genitori e del bambino. Sta di fatto che il diritto-dovere dei genitori di curare il bambino non può essere in contrasto con la libertà del minore di decidere della sua salute [1]. A questo proposito, l'articolo 6 – "Protezione delle persone che non hanno la capacità di dare consenso" – della Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedica (Ovideo, 1997), contiene una specifica disposizione riguardante i trattamenti sanitari rivolti ai minorenni: "Il parere del minore è preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità".

Lo spazio di autonomia si ricollega al grado di maturità e discernimento raggiunto dal bambino/adolescente che non sempre dipende esclusivamente e rigidamente dall'età anagrafica (molto frequentemente i bambini affetti da gravi patologie e da patologie croniche maturano più precocemente dei loro coetanei) anche se generalmente e indicativamente vengono distinte tre fasce di età:

1) età del minore non ancora quattordicenne non in grado (salvo eccezioni e situazioni particolari) di comprendere pienamente i significati e le problematiche sottese all'intervento medico;

2) età compresa tra i quattordici e i sedici anni, dove il minore ha di solito acquisito una individuale capacità di agire, e quindi la consapevole volontà espressa dal minore non può non essere riconosciuta soprattutto nel caso di esplicito e fermo dissenso;
3) dopo il compimento dei sedici anni e fino alla maggiore età, quando la volontà del minore, fondata sull'accentuato sviluppo delle capacità fisiche e psichiche, assume una rilevanza quasi completa.

Quindi, in coerenza con il principio secondo cui il diritto alla salute è personalissimo e la sua tutela non può essere affidata ad altri, se, malgrado la minore età, il paziente dimostra di essere "emancipato" e quindi in grado di comprendere pienamente i significati e le problematiche legate al suo stato di salute e all'intervento medico proposto, il suo parere deve essere tenuto in considerazione. Nel caso in cui ci fosse un contrasto con quanto decidono i genitori, deve essere fatta prevalere la volontà del minore, previo parere del giudice tutelare. Un altro caso in cui è necessario informare l'autorità giudiziaria è nel caso in cui il medico ravvisasse la necessità di un "trattamento necessario ed indifferibile" e all'opposizione del minore si associasse anche l'opposizione del legale rappresentante.

Di fatto dunque il diritto-dovere dei genitori (o del rappresentante legale) di curare il minore non può essere in contrasto con la libertà del minore di decidere della sua salute in quanto questo riguarda il diritto al rispetto della propria integrità corporale, che rientra nei profili della libertà personale riconosciuta inviolabile dall'articolo 13 della Costituzione.

Da quanto sopra esposto si evince come e quanto sia complesso per le famiglie di bambini allergici, specie se in condizione di gravità, affrontare il tema della tutela della salute del proprio figlio minorenne in quanto nella sua gestione e protezione si intersecano molteplici aspetti legati non solo alle procedure necessarie a confermare la diagnosi, ma anche alle terapie necessarie a gestire la malattia e, nel caso di allergia alimentare, le tutele non riguardano solo ed esclusivamente l'aspetto medico e sanitario, ma riguardano anche la scelta di sottoporre il minore a pratiche sanitarie validate scientificamente e il rispetto di un programma di alimentazione corretta che non privi il bambino degli apporti nutrizionali indispensabili ad un sano e corretto sviluppo fisico e psicologico.

Bibliografia

[1] La Forgia G. *Il consenso informato del minore "maturo" agli atti medico-chirurgici: una difficile scelta d'equilibrio tra l'auto e l'etero-determinazione.* Famiglia e Diritto 2004;4:407.

Quiz:

1) Il test di scatenamento orale è privo di rischi e quindi non necessita di consenso informato? (risposta esatta **NO**) lo scatenamento orale può essere rischioso ed è necessario avere il consenso informato scritto.
2) È sempre ed esclusivamente il genitore a dare il consenso o il diniego al trattamento sanitario in caso di minori? (risposta esatta **NO**) in casi specifici può prevalere la volontà del minore, previo parere del giudice tutelare.
3) Il medico può procedere a pratiche sanitarie anche con il dissenso esplicito del bambino e del genitore? (risposta esatta **NO**) se il medico ritiene l'intervento sanitario indispensabile può richiedere l'intervento dell'autorità giudiziaria.

La prospettiva dell'allergologo

F. Macrì
Roma

Gli errori medici risultano essere al primo posto tra le segnalazioni effettuate a Cittadinanza Attiva (18%) e, anche se i dati mettono in evidenza che le segnalazioni di mal-practice riguardano soprattutto i settori chirurgici (Fig. 1), le attività clinico-diagnostiche in

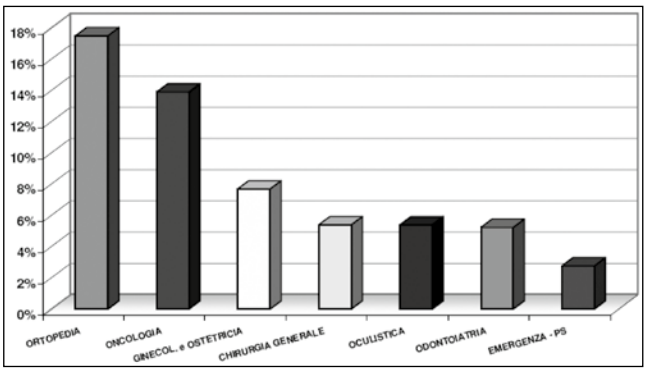


Fig. 1.

ambito allergologico pediatrico sono a volte a rischio per reazioni gravi.

D'altronde i rischi legati alla attività professionale hanno, negli ultimi anni, incentivato l'atteggiamento definito "Medicina Difensiva" che consiste nelle modifiche del proprio comportamento professionale che il personale sanitario attua al fine di ridurre la esposizione alle azioni legali da parte dei pazienti: in un recente survey condotto in Italia circa l'80% dei medici generici dichiara di aver avuto nell'ultimo mese almeno un comportamento di "Medicina Difensiva" [1].

La procedura di diagnostica allergologica più utilizzata è rappresentata ovviamente da SPT (Skin Prick Test). Reazioni gravi sistemiche dovute a questa procedura vengono segnalate soprattutto nel caso di test per alimenti, soprattutto con alimenti freschi e soprattutto in bambini nel 1° anno di vita: Devenney et al. riportano reazioni gravi generalizzate pari a 521 casi su 100.000 test, ma il numero sale a 6.522 nei bambini di età inferiore a 6 mesi [2]. (Recentemente una revisione riporta una incidenza di reazioni gravi in caso di Skin Test con alimenti freschi, pari allo 0,008%). Nel caso di SPT con estratti standardizzati il rischio è molto inferiore e lo stesso gruppo, recentemente, riporta 14 casi di reazioni generalizzate su 5.908 test effettuati [3].

Una procedura diagnostica che espone a rischi di reazioni sistemiche rilevanti è il test di provocazione alimentare, per ovvie ragioni. Tali rischi possono però essere previsti e quindi affrontati in modo adeguato effettuando il test in ambiente protetto, nel rispetto di procedure standardizzate e, soprattutto, adottando corretti criteri per la valutazione di positività per evitare la somministrazione di quantità di alimento ingiustificate [4].

Una riflessione sulla procedura terapeutica per antonomasia: la Immunoterapia Specifica. La prima considerazione in merito è che attualmente il sempre più frequente ricorso alla somministrazione sublinguale (in grado di provocare soltanto reazioni indesiderate di lieve entità) ha notevolmente abbattuto la incidenza di reazioni sistemiche da Immunoterapia Specifica.

Considerando però che per vari motivi, in taluni casi, la somministrazione per via sottocutanea può ancora rappresentare la scelta terapeutica, quali sono i dati relativi alla incidenza di reazioni gravi a seguito di tale somministrazione?

Una revisione esauriente comparsa su JACI nel 2004, riporta una reazione fatale ogni 2,5 milioni di somministrazioni [5], quindi un rischio molto basso. Più interessante la considerazione che le reazioni gravi avvengono più frequentemente nella fase di mantenimento che di incremento della dose [5], che la loro incidenza non si riduce aggiustando la dose in base alla reazione locale [6] e che la incidenza di reazioni gravi è sicuramente maggiore in caso di SCIT per veleno di Imenotteri [7].

In base a quanto detto, effettuando una simulazione nell'ambito dell'attività svolta nella mia struttura ambulatoriale che effettua ogni anno 1200 test cutanei allergometrici standard, 500 test cutanei con alimento fresco, 50 test di provocazione alimentare, 100 somministra-

zioni di SCIT, potrò trovarmi di fronte ad una reazione grave per Skin Test con alimenti freschi nei prossimi 20 anni, ad una reazione grave per TPO forse mai se uso la prudenza necessaria e ad una reazione letale per SCIT nei prossimi 25.000 anni.

Bibliografia

1 Catino M, Celotti S. *The problem of defensive medicine: two italian surveys.* Stud Health Technol Inform 2009;148:2006-21.

2 Devenney I, Fälth-Magnusson K. *Skin prick test may give generalized allergic reaction in infants.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:429-30.

3 Norrman G, Fälth-Magnusson K. *Adverse reactions to skin prick testing in children-prevalence and possible risk factors.* Pediatr Allergy Immunol 2009;20:273-8.

4 Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. *Work Group report: oral food challenge testing.* J Allergy Clin Immunol.2009;123(Suppl):S365-83.

5 Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. *Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injection and skin testing: 1990-2001.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:1129-36.

6 Kelso JM. *The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction.* Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:225-7.

7 Adamic K, Zidarn M, Bajrovic N, et al. *The local and systemic side-effect of venom and inhaled-allergen subcutaneous immunotherapy.* Wien Klin Wochenschr 2009;121:357-60.

Sabato 17 aprile 2010 - ore 09,30-11,00

Sala Plenaria

Update on: Asma, infiammazione, alimentazione e obesità

Conducono

A. Barbato, M. Miraglia del Giudice

La sindrome metabolica come malattia infiammatoria sistemica

L. Cavallo

U.O. Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

La Sindrome metabolica (SM) è a tutt'oggi una realtà non ben definita in età pediatrico-adolescenziale [1]. I cinque parametri riconosciuti utili alla diagnosi nell'adulto (necessaria la contemporanea presenza di almeno 3 di essi) dalla maggior parte delle società scientifiche (circonferenza addome con limiti variabili per razza e per nazione, trigliceridemia > 150 mg/dl o terapia farmacologica per ipertrigliceridemia, HDL colesterolemia < 40 mg/dl per i maschi e < 50 mg/dl per le femmine, pressione arteriosa > 130 mm Hg e/o diastolica > 85 mm Hg o terapia antiipertensiva, glicemia a digiuno > 100 mg/dl o terapia ipoglicemizzante) [2] non sono costantemente riconosciuti applicabili, particolarmente per la carenza di dati concernenti i limiti di normalità nelle varie età pediatrico-adolescenziali. Saland, in una recente review [3], paragona gli indici presi in considerazione da 10 differenti autori per la diagnosi di SM nel biennio 2003-2005 evidenziando che tutti gli Autori considerano concordemente criteri diagnostici (necessari almeno 3 parametri alterati) i valori di trigliceridemia, di HDL-colesterolemia, di glicemia e della pressione arteriosa, mentre la circonferenza addominale è presa in considerazione da 6/10 ed il BMI da 4/10 e che, inoltre, i limiti di normalità sono scelti arbitrariamente e presentano notevoli variazioni tra i differenti autori. Tuttavia, qualsiasi siano i criteri usati per la definizione, numerosi studi dimostrano, concordemente ed ubiquitariamente [4-11], ed anche in Italia [11-14], un allarmante aumento di numerosi componenti della SM in età pediatrico-adolescenziale con una prevalenza attuale di SM compresa tra 2,5% e 4% nella popolazione generale di età compresa tra 5 e 20 anni, con valori compresi tra il 20% ed il 50% e correlati col grado di obesità nei soggetti obesi e ≤ 1% nei soggetti non obesi. Il principale fattore favorente lo sviluppo della SM è lo Z-score del BMI [15] e la sua valutazione seriale è il più importante indice predittivo [16]; altri fattori favorenti sono l'età di inizio dell'obesità (e dell'inizio dell'*adiposity rebound* [17]), le abitudini di vita sedentaria, la glicemia a digiuno e gli elevati livelli di insulina, trigliceridi, very-low-density lipoprotein (VLDL) colesterolo ed alanino aminotransferasi (ALT), mentre fattori protettivi sono i livelli di high-density lipoprotein (HDL) colesterolo ed il numero di ore di attività fisica [15].

Anche l'etiopatogenesi della SM è ancora incerta. In particolare risultano essere coinvolti fattori genici, prevalentemente di natura poligenica [18 19], fattori della vita intra-uterina (importanza della sottonutrizione e del "programming phenomenon" che, attraverso una resistenza periferica all'insulina, permetterebbe un apporto di nutrienti privilegiato agli organi vitali: cuore, reni, cervello) e della vita extra-uterina (rapidità della crescita di recupero [20] e fattori ambientali: introduzione di cibi e bevande ad alto indice calorico, scarsa attività fisica) [3 18] che condizionerebbero anche la precocità del "adiposity rebound" [21 22]. È da rilevare che sono stati identificati altri fattori di rischio della vita extra- ed intra-uterina. Nel primo gruppo il fattore più importante è rappresentato dall'obesità viscerale ed infatti i bambini con valori di BMI e circonferenza addominale elevati sono a rischio aumentato di sviluppare la SM in età adulta [23] e gli adolescenti con elevato grasso viscerale, anche se non necessariamente severamente obesi, sono ad alto rischio di SM [24 25] per cui, conseguentemente, numerosi autori sostituiscono la valutazione della circonferenza addominale a quella del BMI nell'identificazione dei criteri per la definizione di sindrome metabolica anche in età pediatrico-adolescenziale. Altri fattori di rischio durante la vita extra-uterina sono rappresentati dall'adrenarca/pubarca prematuro (più frequente nei bambini nati SGA) [26 27] anche in soggetti magri [28], dall'*Acanthosis nigricans* [29] e dalla sindrome dell'ovaio policistico (discusso se il rischio dipenda dalle alterazioni comuni alle due sindromi: obesità, grasso addominale, iperinsulinismo o ad altre componenti della sindrome) [30-32]. Recentemente è stato ipotizzato che l'ipercortisolismo (determinato dall'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente ipercortisolismo funzionale e dall'aumentata attività della 11β-idrossisteroidodeidrogenasi tipo 1 nell'adipocita con conseguente aumentata conversione del cortisone inattivo in cortisolo attivo, fenomeni particolarmente evidenti nello stress cronico e negli SGA) sia un importante fattore per lo sviluppo dell'obesità [33 34]. Nella vita intra-uterina, oltre il basso peso alla nascita, fattori di rischio per lo sviluppo della SM sono la supernutrizione in feti ad elevato rischio genetico o con diabete e/o

obesità della gestante [35-38] e l'obesità pregravidica della madre (i cui neonati presentano aumento del grasso corporeo, della leptinemia, di interleukina-6 ed insulino-resistenza [39]). È possibile, infine, che un rapido incremento ponderale nel 1° trimestre di vita extra-uterina si associ ad una maggiore percentuale di grasso corporeo e di grasso addominale ed ad una ridotta insulino sensibilità in età adulta e, quindi, ad aumentato rischio di sviluppare la SM [40]. Il BMI, comunque, è ritenuto il principale determinante dello sviluppo della SM [23], rischio probabilmente mediato da due fattori ad essa strettamente correlati: ipertensione [41] ed insulinoresistenza. Da non sottovalutare, infine, nell'etiopatogenesi della SM, il ruolo (importante, ma tuttora non chiaro) della componente pro-infiammatoria e delle citochine prodotte dal tessuto adiposo viscerale [42-45]. La SM è associata ad una disfunzione del tessuto adiposo caratterizzata da 1. alterata differenziazione degli adipociti che ne determina aumento di volume e depositi lipidici ectopici; 2. infiltrazione di macrofagi (classically-activated M1 phenotype) nel tessuto adiposo, probabilmente causa ed effetto dell'ipertrofia degli adipociti. L'aumento di volume degli adipociti determina uno stato cronico di infiammazione sub-clinica negli adipociti e nel tessuto adiposo con ridotta secrezione di adiponectina (azione anti-infiammatoria) ed aumentata produzione di citokine pro-infiammatorie quali interleukina-6 ed -8, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, resistina, leptina. La secrezione di citokine quali TNF-alpha, principalmente da parte dei macrofagi, incrementa la infiammazione locale. Queste citokine pro-infiammatorie potrebbero anche agire negativamente sulla funzione e morfologia cardiovasculare. Lo stato pro-infiammatorio nel tessuto adiposo, inoltre, può determinare insulino-resistenza locale, con alterazione dell'effetto inibente dell'insulina sulla liberazione di FFA, e disfunzione endoteliale che chiaramente favoriscono lo sviluppo di malattie cardiovascolari e T2DM [46 47]. La ipoadiponectinemia determina, a sua volta, insulino-resistenza per ridotta sensibilità dei muscoli scheletrici all'insulina e ridotta inibizione della liberazione di citokine pro-infiammatorie da parte del tessuto adiposo [42].

L'iperleptinemia e l'ipoadiponectinemia, inoltre, principalmente attraverso l'insulino-resistenza, determinano un'aumentata concentrazione epatica di FFA con conseguente accumulo epatico di trigliceridi e frequente, anche in età pediatrico-adolescenziale, comparsa di steatosi epatica non-alcolica (NAFLD), di gravità variabile fino alla steatoepatite (NASH) [48-50].

L'evoluzione verso la SM nei bambini-adolescenti a rischio non è irreversibile, ma strettamente correlata allo stile di vita (dieta ed attività fisica) la cui ottimizzazione rappresenta una valida prevenzione della SM nei soggetti a rischio ed una terapia efficace nei soggetti con SM in atto [51-57] mentre, attualmente, non vi sono terapie farmacologiche (metformina, endocannabinoidi, analoghi del glucagon-like peptide 1) di provata efficacia e sicurezza, specie in età pediatrico-adolescenziale. La prevenzione, quindi, è la strada maestra da perseguire [55 57] ponendo particolare attenzione a prevenire con corretti stili di vita l'obesità, specie quella addominale, e l'ipertensione in tutti i bambini, sin dalla nascita e, in particolare in quelli nati SGA ed in quelli nati grossi se figli di madri obese e/o diabetiche.

Bibliografia

1 Eisenmann JC. *On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research.* Cardiovasc Diabetol 2008;7:17-22.

2 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.* Circulation 2009;120:1640-5.

3 Saland JM. *Update on the metabolic syndrome in children.* Cur Opin Pediatr 2007;19:183-91.

4 Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. *Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.* Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:821-7.

5 Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.* N Engl J Med 2004;350:2362-74.

6 Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, et al. *Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents.* Metabolism 2006;55:1002-6.

7 Lopez-Capapé M, Alonso M, Colino E, et al. *Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population.* Eur J Endocrinol 2006;155:313-9.

8 De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. *Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988-1994 and 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Surveys.* Clin Chem 2006;52:1325-30.

9 Bustos P, Saez K, Gleisner A, et al. *Metabolic syndrome in obese adolescents.* Pediatr Diabetes May 19, 2009 *[Epub ahead of print].*

10 Maisonneuve B, Auclair C, Ali M, et al. *Metabolic abnormalities in obese French children.* Arch Pediatr 2009;16:991-8.

11 Bokor S, Frelut ML, Vania A, et al. *Prevalence of metabolic syndrome in European obese children.* Int J Pediatr Obes 2008;3(Suppl 2):3-8.

12 Invitti C, Maffeis C, Gilardini L, et al. *Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with non-traditional cardiovascular risk factors.* Int J Obes (Lond) 2006;30:627-33.

13 Doro Altan AM, Manca Bitti ML, Buonomo E, et al. *Evaluation and prevention of type II diabetes mellitus and cardiovascular diseases in obese children and adolescents: a public health intervention in a local health organisation in Rome (Italy).* Ig Sanita Pubbl 2008;64:345-60.

14 Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, et al. *Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity.* Clin Endocrinol 2008;68:868-72.

15 Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, et al. *Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity.* Eur J Pediatr 2008;167:1183-9.

16 Sachdev HPS, Osmond C, Fall CH, et al. *Predicting adult metabolic syndrome from childhood body mass index: follow-up of the New Delhi birth cohort.* Arch Dis Child 2009;94:768-74.

17 Dulloo AG, et al. Int J Obes 2006;30:23-35.

18 Ten S, Maclaren N. *Insulin resistance syndrome in children.* J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2526-39.

19 Elder SJ, Lichtenstein AH, Pittas AG, et al. *Genetic and environmental influences on factors associated with cardiovascular disease and the metabolic syndrome.* J Lipid Res 2009;50:1917-26.

20 Leunissen RW, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. *Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM)-study.* Clin Endocrinol 2009;70:245-51.

21 Tappy L, et al. Int J Obes 2006;(S4):36-40,.

22 Briana DD, Malamitsi-Puchner A. *Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines.* Eur J Endocrinol 2009;160:337-47.

23 Sun SS, Liang R, Huang TT, et al. *Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels Longitudinal Study.* J Pediatr 2008;152:191-200.

24 Taksali SE, Caprio S, Dziura J, et al. *High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype.* Diabetes 2008;57:367-71.

25 Cali AM, Caprio S. *Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese children and adolescents.* Horm Res 2009;71(Suppl 1):2-7.

26 Utriainen P, Ääskeläinen J, Romppanen J, et al. *Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche.* J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4282-5.

27 Ibanez L, Díaz R, López-Bermejo A, et al. *Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism.* Rev Endocr Metab Disord 2009;10:63-76.

28 Mathew RP, Byrne DW, Linton MF, et al. *Evidence of metabolic syndrome in lean children with premature pubarche at diagnosis.* Metabolism 2008;57:733-40.

29 Ice CL, Murphy E, Minor VE, et al. *Metabolic syndrome in fifth grade children with acanthosis nigricans: results from the CARDIAC project.* World J Pediat 2009;5:23-30.

30 Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. *Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance.* J Clin Endocrinol Metab 2006;91:492-7.

31 Rossi B, Sukalich S, Droz J, et al. *Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4780-6.

32 Tfayli H, Arslanian S. *Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents.* Ann N Y Acad Sci 2008;1135:85-94.

33 Walker BR. *Cortisol-cause and cure for metabolic syndrome?* Diabet Med 2006;23:1281-8.

[34] Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, et al. *Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis.* J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2692-701.

[35] Lobelo F. *Fetal programming and risk of metabolic syndrome: prevention efforts for high-risk populations.* Pediatrics 2005;116:e519.

[36] Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. *Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus.* Pediatrics 2005;115:e290-6.

[37] Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, et al. *Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study.* Diabetes Care 2008;31:1422-6.

[38] Vääräsmäki M, Pouta A, Elliot P, et al. *Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort.* Am J Epidemiol 2009;169:1209-15.

[39] Catalano PM, Presley L, Minium J, et al. *Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero.* Diabetes Care 2009;1076-80.

[40] Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, et al. *Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood.* JAMA 2009;301:2234-42.

[41] Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, et al. *Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life.* Pediatrics 2007;119:237-46.

[42] Di Marzo V. *Play an ADAGIO with a STRADIVARIUS: the right patient for CB1 receptor antagonists?* Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:610-2.

[43] Oliveira AC, Oliveira AM, Adan LF, et al. *C-reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship?* Obesity 2008;16:1094-8.

[44] Jeffery AN, Murphy MJ, Metcalf BS, et al. *Adiponectin in childhood.* Int J Pediatr Obes 2008;3:130-40.

[45] Cizmecioglu FM, Etiler N, Ergen A, et al. *Association of adiponectin, resistin and high sensitive CRP level with the metabolic syndrome in childhood and adolescence.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117:622-7.

[46] Heilbronn LK Campbell LV. *Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity.* Curr Pharm Des 2008;14:1225-30.

[47] Gustafson B. *Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis.* J Atheroscler Thromb 2010, Feb 3 *[Epub ahead of print].*

[48] Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. *Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy.* Mediators Inflamm 2009;831670.

[49] D'Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, et al. *Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance.* Obesity 2008;16:677-83.

[50] D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, et al. *The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children.* Metabolism Nov 13, 2009.

[51] Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, et al. *Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention.* Am J Clin Nutr 2006;84:490-6.

[52] Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, et al. *Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program.* J Am Coll Cardiol 2006;48:1865-70.

[53] Coppen AM, Risser JA, Vash PD. *Metabolic syndrome resolution in children and adolescents after 10 weeks of weight loss.* J Cardiometab Syndr 2008;3:205-10.

[54] Son HJ, Kim MK, Kim HJ, et al. *The relationship between physical activity and clustering of metabolic abnormalities in children.* J Prev Med Public Health 2008;41:427-33.

[55] Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. *Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence.* Atherosclerosis 2009;207:174-80.

[56] Wickham EP, Stern M, Evans RK, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome among obese adolescents enrolled in a multidisciplinary weight management program: clinical correlates and response to treatment.* Metab Syndr Relat Disord 2009;7:179-186.

[57] Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. *Childhood obesity.* J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1871-87.

Asma e obesità in età pediatrica: quale relazione?

D. Peroni, S. Belluardo, E. Cametti, A. Coghi, C.A. Forcellini, S. Guerresi
Clinica Pediatrica, Università di Verona

Il broncospasmo indotto dall'esercizio (EIB) è solitamente definito come una delle cause più comuni di dispnea indotta dall'esercizio (EID); esso comporta la comparsa di difficoltà respiratoria durante l'attività fisica a causa dell'ostruzione delle vie aeree, caratteristica più significativa dell'asma [1].

Per quanto riguarda la dispnea, si tratta di un complesso sintomo di natura psico-fisiologica caratterizzato dalla spiacevole sensazione di un'aumentata percezione del lavoro respiratorio, che può manifestarsi durante l'attività fisica e può dipendere da molteplici cause [1-3].

Nella pratica clinica, la gran parte delle diagnosi di asma indotta dall'attività fisica si basano sulla valutazione dei sintomi riportati dai bambini o dai genitori.

È stato riscontrato che ciò può essere spesso fuorviante, dal momento che non è stata effettivamente dimostrata l'esistenza di un collegamento tra i sintomi riferiti e i risultati dei test effettuati durante l'esercizio fisico, come ad esempio le prove da sforzo.

Sia il sovrappeso che l'obesità possono contribuire allo sviluppo di dispnea durante l'attività fisica. Recentemente, numerosi studi hanno analizzato la possibile esistenza di una correlazione tra obesità e malattie respiratorie croniche quali l'asma e il broncospasmo indotto dall'esercizio [4].

In particolare, Castro-Rodriguez, et al. hanno identificato cinque possibili meccanismi biologici che possono spiegare la relazione tra asma e obesità, ovvero: gli effetti meccanici dell'obesità sulla funzione respiratoria, l'alterata risposta immune, l'attivazione infiammatoria di specifiche regioni geniche, le influenze ormonali legate al sesso e infine l'influenza della dieta e dell'attività fisica [5].

L'eccessivo accumulo di tessuto adiposo a livello della parete toracica può infatti alterare i meccanismi polmonari della respirazione, favorendo in tal modo l'aumento della responsività della muscolatura liscia [4].

Sia l'asma che l'obesità possono causare un'eccessiva riduzione del calibro delle piccole vie aeree e aumentare così l'intrappolamento dei gas nel parenchima polmonare. I pazienti sovrappeso mostrano una diminuzione del volume corrente e della capacità funzionale residua e di conseguenza hanno maggiori difficoltà a intraprendere l'attività fisica.

È stato riscontrato inoltre che il rischio di sviluppare asma nei bambini sovrappeso è più alto nelle femmine che nei maschi ed è più alto, in particolare, nelle ragazze che hanno avuto un menarca precoce [6].

In effetti, i pazienti asmatici obesi, rispetto ai bambini asmatici che non sono sovrappeso, necessitano di un maggior numero di farmaci per l'asma, effettuano più accessi al pronto soccorso, richiedono più visite specialistiche e più ricoveri ospedalieri [7].

Per quanto riguarda l'iperreattività bronchiale, in un recente studio di coorte Scholtens at al. hanno esaminato il peso e l'altezza, lo *wheezing* e la dispnea riferiti e l'iperreattività bronchiale valutata all'età di 8 anni tramite test alla metacolina [8]. Hanno così dimostrato un rischio significativamente aumentato di dispnea ma non di *wheezing* nei bambini sovrappeso tra i 6 e i 7 anni di età e hanno osservato una prevalenza molto elevata di iperreattività bronchiale aumentata nell'intera popolazione (40% dei soggetti), associata in modo significativo ad una condizione di sovrappeso/obesità (BMI > 85° percentile) all'età di 6-7 anni. Si è concluso dunque che i bambini con un BMI elevato a quell'età avevano un rischio aumentato di presentare dispnea e iperreattività bronchiale all'età di 8 anni [8]. Tuttavia, nell'editoriale che accompagna lo studio è stato nuovamente enfatizzato come la dispnea nei bambini sovrappeso non possa essere considerata asma nella totalità dei casi [9].

Il fallimento nel dimostrare correlazioni significative tra BMI e *wheezing,* tra BMI e prescrizione di corticosteroidi inalatori e tra BMI e dispnea potrebbe supportare l'ipotesi che la dispnea fosse primariamente causata da fattori diversi dall'asma [8-9].

Un altro studio di follow-up a lungo termine post-bronchioliti non ha rilevato alcun incremento del rischio di iperreattività bronchiale, valutata mediante test da sforzo, nei bambini sovrappeso [10]. Inoltre, in due precedenti studi non si è osservato alcun incremento di prevalenza di iperreattività bronchiale nei bambini con alto BMI. In una larga coorte

di bambini israeliani, i soggetti obesi presentavano più frequentemente *wheezing* e diagnosi di asma da parte del medico e utilizzavano di più farmaci inalatori rispetto ai bambini non obesi. Tuttavia, l'iperreattività bronchiale si è dimostrata significativamente maggiore nei bambini non obesi rispetto a quelli obesi. I risultati ottenuti nello studio CAM hanno associato più alti valori di BMI con più bassi parametri di funzionalità polmonare ma non con iperreattività bronchiale [11].

Tutti questi elementi portano a considerare che i pazienti asmatici obesi possono presentare difficoltà nel recupero della normale funzione polmonare e che questo possa determinare una limitazione nella loro partecipazione ad attività fisiche e sportive in genere.

La dispnea durante l'esercizio in pazienti obesi non dovrebbe quindi essere sempre considerata come una manifestazione di EIB, ma dovrebbe essere posta in diagnosi differenziale con altre cause di EID, tra le quali la normale fisiologica limitazione nell'esercizio, la disfunzione delle corde vocali, la laringomalacia indotta dall'esercizio fisico e la sindrome da iperventilazione [1-3]. La diminuzione dell'esercizio fisico, elemento comune nei bambini obesi con uno stile di vita sedentario, è uno delle cause più frequenti di EID, particolarmente nei bambini in età scolare che non soffrono d'asma, sebbene per alcuni di essi venga fatta spesso erroneamente diagnosi d'asma.

Le persone sovrappeso tendono maggiormente a sviluppare EID in quanto le loro caratteristiche fisiche determinano un'alterazione della responsività bronchiale e dei meccanismi polmonari. L'obesità inoltre influenza la percezione dei sintomi dell'asma e ne modifica la gravità attraverso elementi di comorbidità associati come il reflusso gastroesofageo, le apnee notturne ostruttive del sonno e la sindrome ipoventilatoria tipica dell'obesità [12].

I dati epidemiologici ricavati da Glazebrook, et al. hanno mostrato che la maggior parte dei bambini con asma grave sono obesi e sono molto meno attivi rispetto ai bambini appartenenti al gruppo di controllo [13].

Sebbene l'obesità non sembri essere di per sé un fattore di rischio per ostruzione bronchiale, i pazienti obesi hanno un rischio aumentato di sviluppare dispnea, e spesso i bambini obesi asmatici richiedono un maggior utilizzo di broncodilatatori [14]. Quindi, l'obesità e l'asma sono spesso considerate dai bambini e dai loro genitori come un impedimento all'attività fisica che viene quindi ridotta, e questo può essere correlato alle difficoltà organizzative, a una scorretta valutazione dei sintomi, alle convinzioni della famiglia e a comportamenti inappropriati. La scuola potrebbe essere parzialmente responsabile di questo dal momento che spesso non incoraggia i bambini a partecipare all'attività fisica. Gli insegnanti inoltre non sono messi a conoscenza delle caratteristiche dei farmaci per l'asma e di cosa questi bambini abbiano bisogno prima di affrontare uno sforzo fisico per prevenire un attacco acuto [15].

Inoltre i benefici che si ottengono dall'attività sportiva non sono solamente fisici: essa migliora la salute mentale, incrementando la stima di se stessi, le capacità sociali e l'immagine corporea [16]. Questo potrebbe essere particolarmente rilevante per i pazienti asmatici e sovrappeso che potrebbero essere limitati da entrambe queste due condizioni nella pratica dell'attività fisica. È stato bene dimostrato che l'eccesso di peso corporeo è associato ad una perdita della qualità di vita nei bambini con asma [17]. Al contrario, la perdita di peso associata ad una ridotta ostruzione delle vie respiratorie migliora il PEF nei pazienti obesi con asma. È stato rilevato inoltre un miglioramento nei meccanismi polmonari e un miglior controllo del broncospasmo [18].

In conclusione, l'attività fisica dovrebbe diventare parte integrante delle strategie terapeutiche dell'asma e dell'obesità, qualora siano presenti insieme o separatamente. Il broncospasmo vero, indotto dall'attività fisica, dovrebbe essere riconosciuto con strumenti diagnostici specifici e diventare un segno di scarso controllo terapeutico, non un pretesto per diminuire l'esercizio fisico, soprattutto nei bambini asmatici e obesi.

Bibliografia

1. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. *Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what?* Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:366-71.
2. Weinberger M, Abu-Hasan M. *Pseudo-asthma: when cough, wheezing and dyspnea are not asthma.* Pediatrics 2007;120:855-64.
3. Seear M, Wensley D, West N. *How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren?* Arch Dis Child 2005;90:898-902.
4. Sin DD, Sutherland ER. *Obesity and the lung:4. Obesity and asthma.* Thorax 2008;63:1018-23.
5. Castro-Rodriguez JA. *Relationship between obesity and asthma.* Arch Broncopneumol 2007;43:171-5.
6. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. *Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1344-9.
7. Thomson CC, Clark S, Camargo Jr CA. *Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department.* Chest 2003;124:795-802.
8. Scholtens S, Wijga AH, Seidell J, et al. *Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:1312-8.
9. Schwarstzstein RM, Gold DR. *Dyspnea in overweight children: is it asthma?* J Allergy Clin Immunol 2009;123:1319-20.
10. Hyvarinen M, Sidorof V, Korppi M. *Overweight: no association with asthma or bronchial reactivity in children.* J Allergy Clin Immunol 2009 [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.jaci.2009.06.050.
11. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. *Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP).* Thorax 2003;58:1036-41.
12. Deane S., Thomson A. *Obesity and the pulmonologist.* Arch Dis Child 2006;91:188-91.
13. Glazebrook C, McPherson AC, Macdonald IA, et al. *Asthma as a barrier to children's physical activity: implications for body mass index and mental health.* Pediatrics 2006;118:2443-9.
14. Sin DD, Jones RL, Man SF, *Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction.* Arch Intern Med 2002;162:1477-81.
15. Williams B, Powell A, Hoskins G, et al. *Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: a review.* BMC Family Practice 2008;9:40.
16. Strauss RS, Rodzilsky D, Burack G, et al. *Psychosocial correlates of physical activity in healthy children.* Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:897-902.
17. van Gent R, van der Ent CK, Rovers MM, et al. *Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:591-6.
18. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. *Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma.* Chest 2000;118:1315-21.

Sabato 17 aprile 2010 - ore 11,00-11,30

Sala Plenaria

Current Perspectives

Conduce
F. Cardinale

I meccanismi immunologici della tolleranza

M. Duse, G. Giancane, A.M. Zicari, T. Frediani, L. Indinnimeo, G. De Castro
Dipartimento di Pediatria Università "La Sapienza", Roma

La tolleranza può essere centrale o periferica e si sviluppa attraverso meccanismi diversi. Normalmente i linfociti T riconoscono l'antigene tramite recettori antigene-specifici (TCR) con struttura molto simile a quella delle immunoglobuline. Tuttavia, mentre le immunoglobuline sono in grado di legare gli antigeni sia in forma solubile che associati alla membrana cellulare, il TCR riconosce soltanto molecole estranee presentate nel contesto di una molecola HLA, molecole cioè che sono entrate a far parte della struttura di una cellula del *self*. Questo perché quando i T linfociti sono migrati nel timo, vengono selezionati (restrizione clonale): maturano i cloni T con recettore a bassa affinità per gli alleli HLA di classe I o II, espressi dalle cellule epiteliali timiche e vengono eliminati quelli con alta affinità per gli antigeni HLA o per autoantigeni associati alle stesse molecole HLA (delezione clonale); si tratta di un meccanismo essenziale per garantire la tolleranza nei confronti del *self*. La tolleranza periferica poggia sulla azione di una eterogenea popolazione di T linfociti, i T linfociti regolatori che presentano diversi profili fenotipici cui corrispondono diverse attività. Tra le sottopopolazioni ad attività regolatoria, i più studiati sono i linfociti CD25+: sono cellule deputate al mantenimento della tolleranza periferica e inibiscono l'azione dei cloni di linfociti T e B autoreattivi nei confronti degli antigeni propri dell'organismo (self), evitando l'insorgenza di malattie autoimmuni. Questa sottopopolazione di linfociti T regolatori esprime una grande quantità di *foxp3*, un fattore di trascrizione che regola la produzione di tutte le molecole indispensabili per il mantenimento del "fenotipo soppressore". Il difetto dei T linfociti regolatori causa malattie disreattive, tra cui la più nota è l'IPEX (acronimo per: Immune disregolazione, Poliendocrinopatia, Enteropatia, X-linked), caratterizzata dalla presenza di fenomeni autoimmuni verso diversi organi target quali la tiroide (tiroiditi), il pancreas (diabete mellito tipo I) e l'intestino (diarrea intrattabile), associati a allergia alimentare e lesioni cutanee.

Un organo cruciale ai fini della tolleranza di molecole esogene (ad esempio antigeni alimentari) è rappresentato dall'intestino.

La mucosa intestinale rappresenta infatti la più estesa barriera che separa l'organismo dall'ambiente esterno (il lume intestinale) ed è costantemente esposta a innumerevoli stimoli antigenici provenienti dalla digestione di macromolecole proteiche alimentari, dai virus, batteri e parassiti nonché dalla flora batterica residente.

Una complessa interazione tra meccanismi diversi limita e regola l'assorbimento degli antigeni attraverso la mucosa intestinale e ne modula gli effetti configurando l'esistenza a livello intestinale di una vera e propria "barriera mucosale".

L'azione di barriera nei confronti delle macromolecole eterologhe è garantita in primo luogo dall'integrità del rivestimento epiteliale più superficiale e da fattori aspecifici (motilità intestinale, secrezione di muco, acidità gastrica, enzimi duodeno-pancreatici) e in seconda istanza dall'intervento del complesso apparato immunologico difensivo sottostante.

Il tubo digerente, infatti, è l'organo dotato della componente linfoide più estesa dell'organismo che viene considerata nella sua globalità come un'unità anatomo-funzionale unica, denominata GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*). Ne fanno parte i follicoli linfatici, le placche del Peyer (raccolte di follicoli linfatici fittamente stipati situate nella lamina propria dell'ileo ove la mucosa è priva di villi), i linfonodi mesenterici e un ricco contingente di linfociti che infiltrano sia l'epitelio sia la lamina propria della mucosa.

In questo contesto, la tolleranza orale non si configura come una "assenza di risposta" alle proteine eterologhe alimentari, ma appare semmai come una complessa "inibizione attiva" della risposta immunitaria nei confronti di questi peptidi.

La tolleranza ad antigeni alimentari

Le placche del Peyer (PP) sono ricoperte da mucosa priva di villi e costituite da centri germinativi caratterizzati da una popolazione prevalentemente di B linfociti; possiedono una zona centrale circondata da cellule T linfociti.

Rappresentano la sede da cui derivano i linfociti T che infiltrano la lamina propria della mucosa e l'epitelio intestinale ed i B linfociti che, dopo stimolazione antigenica, migrano nei linfonodi mesenterici per rientrare nella lamina propria della mucosa e differenziarsi in plasmacellule produttrici di IgA dimeriche secretorie (sIgA).

L'epitelio che ricopre le PP consiste in cellule specializzate conosciute come cellule M (per la presenza a livello della superficie apicale di pieghe poco profonde, *microfolds*) che sembrano rappresentare la via d'elezione per il passaggio transepiteliale di antigeni corpuscolati come le particelle virali (es. i poliovirus) benché sembra che non abbiano la capacità di intercettare gli antigeni solubili.

L'antigene endoluminale viene captato dalle cellule M e trasferito alle sottostanti cellule dendritiche che migrano nelle PP dove presentano l'antigene ai B ed ai T linfociti.

I B linfociti maturano a plasmacellule produttrici di sIgA sotto lo stimolo del TGF-β prodotto dai T linfociti. Questa interleuchina svolge un ruolo determinante non solo nell'induzione dello switch isotipico verso le IgA ma anche nella soppressione della immunità cellulo-mediata.

Sperimentalmente, Frossard ha dimostrato nel topo che gli animali sensibilizzati con β-lattoglobulina e tolleranti producono grandi quantità di sIgA nelle PP riscontrabili anche nelle feci a differenza degli animali che sviluppano anafilassi. La produzione di sIgA e la tolleranza sembra mediata dagli alti livelli di IL-10 e di TGF-β prodotti dai T linfociti delle PP solo negli animali tolleranti.

Altre popolazioni cellulari cruciali per lo sviluppo di tolleranza sono le cellule dendritiche (DC) e le cellule epiteliali. Le DC, essendo dotate di antigeni di istocompatibilità di classe II, si comportano di fatto come APC (*Antigen Presenting Cells*) e presentano gli antigeni al tessuto linfatico immunocompetente dei follicoli linfatici e nelle PP.

Sperimentalmente, Chambers ha potuto trasferire passivamente la sensibilizzazione verso proteine alimentari inserendo in topi *naive* le DC provenienti da topi sensibilizzati. Benché questo risultato dimostri che la perdita della tolleranza possa essere trasferita passivamente attraverso le DC i dati relativi al ruolo di queste cellule nella genesi dell'aa sono ancora obiettivamente limitati.

Anche le cellule epiteliali dell'intestino (enterociti) agiscono come APC non professionali ed inglobano le proteine sfuggite alla proteolisi o i frammenti polipeptidici attraverso i microvilli dell'orletto a spazzola. Esprimono antigeni MHC di II classe a livello di membrana e sono quindi in grado di presentare gli antigeni ai T linfociti. A differenza delle DC professionali, gli enterociti attivano i linfociti CD8+ con conseguente soppressione della risposta immune locale.

Il potenziale degli enterociti nella regolazione della risposta immune mucosale è supportato dalle evidenze ottenute nello studio delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI) ove le cellule epiteliali sembrano stimolare i linfociti T helper CD4+ e non i suppressor CD8+.

I meccanismi della tolleranza alimentare

Questi sono solo parzialmente noti ed in larga misura derivano da risultati ottenuti nell'animale.

Sperimentalmente nel topo la tolleranza può essere indotta attraverso due meccanismi fondamentali: la somministrazione di alte oppure di basse dosi di antigene.

1. La tolleranza ad alte dosi induce anergia clonale (ovvero inattivazione dei linfociti senza morte cellulare) oppure delezione clonale (ovvero la morte cellulare).

L'*anergia clonale* è il meccanismo di tolleranza periferica meglio documentato. I linfociti T CD4+ diventano anergici quando si legano attraverso il proprio recettore (T Cell Receptor, TCR) ad un antigene che sia presentato da un'APC carente in fattori di co-stimolazione. È noto, infatti, che per il pieno sviluppo di una risposta T oltre all'interazione tra l'antigene associato al MHC presentati dall'ACP ed il TCR del linfocita è necessaria anche l'interazione tra "co-stimolatori" ovvero tra altre molecole espresse sull'APC e specifici ligandi posti sul linfocita (es. il CD28). Nel caso dell'anergia clonale le cellule T sopravvivono ma restano incapaci di rispondere all'antigene anche nel caso in cui questo venga successivamente presentato da APC competenti. Le cellule T energiche non secernono IL-2 e non proliferano quindi in risposta alla stimolazione antigenica anche da parte di APC competenti.

La *delezione clonale,* invece, si realizza per apoptosi mediata dall'espressione di FAS e FASI e può essere sperimentalmente bloccata da citochine proinfiammatorie quali la IL-12.

2. La tolleranza a basse dosi è mediata dai linfociti T regolatori di cui si conoscono 3 sottotipi principali: Th3, Tr1 e CD4+CD25+.

Th3: le cellule Th3 producono TGF-β, IL-4 e IL-10 in grado di svolgere azione immunoregolatoria. Il TGF-β riduce le reazioni di ipersensibilità ritardata nel topo ed induce lo switch a plasmacellule sIgA. Nei bambini con aa, in particolare con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), i linfociti ottenuti da biopsie duodenali stimolati con le PLV non producono né TGF-β né IL-10. Inoltre in questi soggetti ed in quelli con aa multiple anche le cellule epiteliali intestinali si dimostrano deficitarie nella produzione di TGF-β, che invece sono in grado di sintetizzare in condizioni di normalità.

Th1: queste cellule secernono IL-10 che in modo autocrino e paracrino stimola i T3. Sperimentalmente si è osservato che la IL-10 sopprime la risposta antigene-specifica ed è in grado di prevenire la colite allergica dal momento che il topo privato di IL-10 sviluppa la enterocolite cronica. La somministrazione orale di antigeni induce i T linfociti a produrre IL-10. Sembrano esserne interessati soprattutto i linfociti delle PP dal momento che dopo somministrazione orale di β-lattoglobulina Frossard ne ha dimostrato presenza rilevante nelle PP di topi tolleranti ma assenza nelle PP di animali non tolleranti.

T linfociti CD4+CD25+: sono linfociti di derivazione timica; nel fenotipo *naive* hanno scarsa tendenza alla proliferazione e producono prevalentemente IL-2 ma dopo stimolazione antigenica esprimono alti livelli di CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen*) e producono grandi quantità di TGF-β e di IL-10. Queste cellule esprimono anche il FOXP3, un fattore di trascrizione la cui carenza, conseguente a mutazioni del gene, si accompagna ad una grave immunodeficienza (IPEX) caratterizzata anche da poliendocrinopatia ed enteropatia. Nell'unico studio disponibile nel quale è stato analizzato il ruolo dei CD4+CD25+ in corso di aa, Karlsson ha dimostrato che tra i bambini allergici alle PLV sottoposti a *challenge* dopo dieta di eliminazione i soggetti divenuti tolleranti (*challenge* negativo) i livelli di questo tipo cellulare era significativamente maggiore rispetto ai soggetti che non avevano sviluppato tolleranza (*challenge* positivo) (19). Inoltre, i linfociti del sangue periferico dopo rimozione delle cellule CD4+Cd25+ vanno incontro ad intensa proliferazione in risposta alla β-lattoglobulina suggerendo che l'induzione della tolleranza a livello intestinale nell'uomo possa essere riconducibile all'azione della sottopopolazione CD4+CD25+.

La flora intestinale

L'importanza della flora intestinale nell'induzione della tolleranza è nota da tempo e nasce dalle prime osservazioni secondo le quali topi *germ free* non sviluppano tolleranza verso gli antigeni somministrati per os. Questa, tuttavia, può essere ricostituita somministrando bifidobatteri, costituenti fisiologici della microflora intestinale. L'azione della flora batterica commensale avviene attraverso recettori di membrana che stimolano l'immunità innata: i TLRs (*Toll Like Receptors*). Questi riconoscono i PAMP (*Protein-Associated Molecular Patterns*), strutture molecolari espresse sulla parete dei batteri e dei virus, innescando l'attivazione ed il rilascio di citochine proinfiammatorie. I TLRs sono espressi alla superficie di DC, linfociti B e T e sui macrofagi. A seconda del TLR interessato al riconoscimento del PAMP, inducono la produzione di citochine diverse che a cascata condizionano l'infiammazione ed il traffico dei linfociti e delle DC, il coinvolgimento dei B linfociti (per dare una risposta adattiva antigene specifica) e l'attivazione e l'espansione della popolazione di cellule T regolatorie.

Al riguardo, è stato ampiamente dimostrato che la continua stimolazione del TLR4 da parte della microflora intestinale sarebbe in grado di generare una popolazione di T regolatori in grado di modulare, attraverso la secrezione di IL-10, la tolleranza sia verso antigeni orali (con conseguente minor possibilità di sviluppo di aa) sia verso batteri commensali dell'intestino (con minor possibilità di sviluppo di enterocoliti).

Bibliografia di riferimento

Appleman LJ, Boussiotis VA. *T cell anergy and costimulation.* Immunol Rev 2003;192:161-80.

Bashir MEH, Louie S, Shi HN, Nagler-Anderson C. *Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy.* J Immunol 2004;172:6978-87.

Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. *The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3.* Nat Genet 2001;27:20-1.

Chambers SJ, Bertelli E, Winterbone MS, et al. *Adoptive transfer of dendritic cells from allergic mice induces specific immunoglobulin E antibody in naïve recipients in absence of antigen challenge without altering the T helper 1/T helper 2 balance.* Immunology 2004;112:72-9.

Chehade M, Mayer L. *Oral tolerance and its relation to food hypersensitivity.* J All Clin Immunol 2005;115:3-12

Frossard CP, Hauser C, Eigenmann PA. *Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2004;114:377-82.

Frossard CP, Tropia L, Hauser C, et al. *Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:958-64.

Iweala OI, Nagler CR. *Immune privilege in the gut: the estabilishment and manteinance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal microflora.* Immunol Review 2006;213:82-100.

Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. *Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy.* J Exp Med 2004;199:1679-88.

Marth T, Zeitz M, Ludviksson B, et al. *Murine model of oral tolerance. Induction of Fas-mediated apoptosis by blockade of interleukin-12.* Ann N Y Acad Sci 1998;859:290-4.

Perez-Machado MA, Ashwood P, Thompson MA, et al. *Reduced transforming growth factor-β1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy.* Eur J Immunol 2003;33:2307-15.

Sabato 17 aprile 2010 - ore 11,30-13,00

Sala Plenaria

Focus on: Prevenzione delle allergopatie

Conducono
N. Laforgia, G. Rondini

Formule ipoallergeniche nella prevenzione dell'atopia: *facts or fiction*?

V.L. Miniello, M. Capozza, A. Colapietro, A. Colasanto, L. Cortese, L. Diaferio, J. Jablonska, M.A. Lauriero, M.S. Lieggi, P. Lippolis, G. Raimondi, V. Santoiemma, R. Simone
Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico di Bari

Prevenzione dietetica primaria per "lattanti a rischio"

L'allarmante incremento della prevalenza e morbidità delle patologie allergiche, registrato durante gli ultimi decenni in contesti sociali con stile di vita di tipo occidentale, ha polarizzato l'attenzione della comunità scientifica sulla storia naturale dell'atopia e sulle relative strategie di prevenzione.

Classicamente si possono distinguere tre tipi di prevenzione delle malattie allergiche: *primaria*, finalizzata ad evitare la iperproduzione di IgE o di IgE specifiche (sensibilizzazione); *secondaria*, volta a ridurre la comparsa delle manifestazioni allergiche in soggetti già sensibilizzati; *terziaria*, mirata ad escludere gli allergeni e pertanto le riacutizzazioni delle malattie allergiche, dopo che queste sono già comparse.

La *prevenzione primaria* va adottata per i lattanti "ad alto rischio" di sviluppare malattia allergica, in quanto legittimi candidati alle misure preventive. A tal proposito sono stati suggeriti vari markers immunologici (livelli di IgE nel sangue cordonale, IgE specifiche, eosinofilia), ma nessuno di questi parametri ha mostrato sufficiente sensibilità, specificità e/o potere predittivo tali da poter essere adottati.

Una storia familiare positiva per uno dei fenotipi allergici (eczema atopico, allergia alimentare, rino-congiuntivite ed asma) rappresenta a tutt'oggi l'unico parametro attendibile per predire il rischio atopico. Questo diventa più elevato in caso di doppia ereditarietà (entrambi i genitori o un genitore e un fratello) rispetto alla singola familiarità (un parente di primo grado), documentate clinicamente. Non vi è, invece, conformità interpretativa tra le varie Società Scientifiche internazionali sulla connotazione di lattante "ad alto rischio": l'australo-asiatica ASCIA (*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy)* considera tale un soggetto con entrambi i genitori o un genitore ed un fratello affetti da allergia Ig-E mediata, mentre per la statunitense AAP (*American Academy of Pediatrics*) e le europee ESPACI (*European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology*) ed ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) è sufficiente la singola familiarità.

Nell'ambito della prevenzione dietetica primaria, Wahn ha proposto di distinguere un approccio promozionistico (o proattivo) ed un approccio proibizionistico (o restrittivo).

L'*approccio promozionistico*, finalizzato a modulare il sistema immunitario nelle primissime epoche di vita e a dirottarne l'eventuale reattività, verte sulla promozione dell'allattamento al seno e sull'impiego di biomodulatori del microbiota intestinale (prebiotici, probiotici, sinbiotici). Tale approccio rappresenta un capitolo nuovo e decisamente affascinante, nonostante manchino solide evidenze scientifiche sull'efficacia preventiva dei prebiotici (supplementi nei latti formula) e di specifici ceppi batterici probiotici.

L'*approccio proibizionistico*, come il termine sta ad indicare, si propone di evitare il processo di sensibilizzazione allergica, attraverso restrizioni dietetiche quali l'assunzione di formule a base di proteine vaccine idrolisate (ovviamente in caso di indisponibilità del latte materno). Tali misure hanno mostrato efficacia preventiva solo se attuate entro i primi 4-6 mesi di vita; non ci sono evidenze dopo il sesto mese. Inoltre, diete adottate per periodi superiori ai 12-24 mesi hanno sortito risultati analoghi a quelli ottenuti con dieta per 4-6 mesi.

Formule ipoantigeniche

Numerosi trial hanno valutato la valenza preventiva dei "latti" a base di proteine vaccine idrolisate, più comunemente noti con il termine di *formule idrolisate*. Queste si differenziano in base al grado di idrolisi proteica che può essere *parziale* (presenza di proteine intatte e peptidi di peso molecolare tra 6000 e 40.000 dalton) o *estensivo* (la maggior parte dell'azoto si trova sotto forma di aminoacidi liberi e peptidi di peso molecolare < 1500 dalton). Gli idrolisati spinti derivano dalla caseina o dalle sieroproteine mentre gli idrolisati parziali (formule HA) solo da sieroproteine.

La rigida dicotomia che distingue gli idrolisati estensivi (alimenti a fini medici speciali) dagli idrolisati parziali (alimenti per lattanti, secondo la Direttiva 2006/141/CE) patisce di eccessivo schematismo in quanto non c'è una chiara definizione per poterli classificare; inoltre, sotto l'aspetto funzionale, il peso molecolare dei peptidi non necessariamente condiziona l'effetto immunogeno (allergenico o tollerogeno).

In Italia, le formule idrolisate, sia estensive che parziali, sono indiscriminatamente commercializzate con il claim "ipoallergeniche". Tale termine non solo risulta improprio quando riferito ai parziali (in letteratura per *hypoallergenic* si intende una formula a idrolisi estensiva), ma rischia di indurre confusione. Le formule HA continuano a essere definite erroneamente "ipoallergeniche" anche dalle recenti normative Comunitarie (allegato IV della Direttiva Europea 2006/141/CE), nonostante la contraddittoria precisazione: "l'etichetta deve specificare che il prodotto non deve essere consumato da lattanti allergici alle proteine intatte dalle quali è prodotto …".

Gli idrolisati spinti e parziali (formule HA) sono stati utilizzati in trial prospettici e di confronto. In diversi *studi prospettici* l'idrolisato estensivo a base di caseina ha mostrato valenza preventiva sia come intervento dietetico isolato, sia in associazione con altre misure di profilassi dietetica ed ambientale.

I risultati del complesso studio prospettico della Arshad (Studio Isola di White) mostrano che, durante le prime epoche di vita, la ridotta esposizione a trofoallergeni e a pneumoallergeni (profilassi ambientale, trattamento della camera da letto con schiuma acaricida, adozione di coprimaterasso antiacaro) garantisce un significativo effetto protettivo. Nel gruppo profilassato venivano esclusi dalla dieta della nutrice e del lattante (fino al nono mese di vita) latte e derivati, uova, pesce, grano, soia, nocciole; in caso di indisponibilità del latte materno si somministrava un idrolisato estensivo di caseina. Adottando tali strategie, gli Autori riscontrarono all'età di 8 anni una significativa riduzione dell'incidenza di asma bronchiale, dermatite atopica ed allergie alimentari.

Ma il lavoro della Arshad, benché complesso e ben articolato, presenta dei limiti: il trial era in singolo cieco e con scarsa numerosità campionaria; nella prospettiva di trarne vantaggi, i genitori del gruppo controllo avrebbero potuto, di loro iniziativa, adottare le misure preventive dietetico-ambientali destinate al solo gruppo attivo; la metà circa delle madri ha rifiutato il consenso (la compliance a questo genere d'intervento non è facile da ottenere).

L'elevato costo, la scarsa palatabilità ed il sospetto di inadeguatezza nutrizionale degli idrolisati spinti, sia di caseina che di sieroproteine, hanno indotto a valutare l'efficacia preventiva delle formule ad idrolisi parziale (latti HA), decisamente più accettabili per sapore e costo, dando il via ad una serie di studi comparativi.

Le dichiarazioni delle società scientifiche internazionali di quest'ultimo decennio esprimono le evidenze non certo inconfutabili emerse da tali studi e testimoniano posizioni non univoche sull'adozione degli idrolisati parziali quale presidio dietetico nella prevenzione primaria dell'allergia.

Nel 1999 la dichiarazione congiunta ESPACI (Committee on Hypoallergenic Formulas)- ESPGHAN (Committee on Nutrition) accordava solo agli idrolisati estensivi una reale efficacia preventiva ("In bottle fed infants with a documented hereditary atopy risk, the exclusive feeding of a formula with a confirmed reduced allerginicity is recommended"); ma, le successive posizioni dell'AAP ("Infants with high risk for developing allergy, identified by a strong family history of allergy may benefit from exclusive breastfeeding or a hypoallergenic formula, possibly a partial hydrolysate formula") e dell'ASCIA ("… if breast feeding is not possible, a hydrolysed formula is recommended, rather than conventional cow's milk formulas, in high-risk infants only") hanno finito per "sdoganare" l'utilizzo degli idrolisati parziali, pur attribuendo loro una minore efficacia preventiva rispetto agli idrolisati spinti.

Una valutazione comparativa "head to head" tra gli idrolisati è stata realizzata da pochi *studi di confronto* (Jönköping, Terranova, Odense, GINI). In questo ambito merita particolare menzione il trial tedesco prospettico, randomizzato, in doppio cieco GINI (*German Infant Nutritional Intervention*) per la numerosità campionaria dei lattanti arruolati (2252), l'indipendenza relativa al finanziamento, il lungo follow-up (più di sei anni), ancora in corso. Tale periodo di monitoraggio permette di legittimare per una formula idrolisata il claim "Hypoallergenic for Prevention", in accordo con le raccomandazioni espresse dalla Subcommittee on Nutrition and Allergic Diseases dell'American Academy of Pediatrics ("In order to label an infant formula Hypoallergenic for Prevention of milk allergy or atopy, infants from families at high risk for atopy must be fed the product for at least 6 months under the conditions of a blinded, controlled and randomized study. Infants must be followed for at least 4 years after the blinded study and must demonstrate a statistically significant lower prevalence of allergy than infants fed a standard milk-based control formula over the same six-month period…With shorter follow-up periods, formulas can only be said to delay [1 year follow-up] or prevent [2-3 years follow-up] food allergy.")

I lattanti arruolati nello studio, nati a termine e a rischio per atopia (almeno un genitore o un fratello allergici), furono randomizzati per ricevere all'occorrenza, nei primi 4 mesi di vita, una formula standard, un idrolisato parziale di sieroproteine (formula HA), un idrolisato spinto di caseina o un idrolisato spinto di sieroproteine. L'outcome era rappresentato dalla incidenza di dermatite atopica (sinonimo di eczema) e di "allergic manifestation" termine che includeva dermatite atopica, allergia/intolleranza alimentare, orticaria allergica, asma (a partire dai 3 anni) e rinite allergica (a partire dai 4 anni).

A 12 mesi l'incidenza cumulativa delle "allergic manifestations" risultò essere significativamente inferiore (OR 0,51, IC 0,28-0,92) nei lattanti che avevano assunto l'idrolisato spinto di caseina, rispetto al gruppo alimentato con la formula standard. Considerando, invece, soltanto la dermatite atopica, nei gruppi allattati con idrolisato spinto di caseina e con latte HA (anche se in misura minore) fu riscontrata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza dell'eczema (rispettivamente OR 0,42, IC 0,22-0,79 e OR 0,56, IC 0,32-0,99). Dalla subanalisi dei dati emerse che, in presenza di una storia familiare di dermatite atopica, solo l'idrolisato spinto di caseina garantiva un effetto preventivo sull'eczema (OR 0,43, IC 0,17-1,1). Contrariamente alle attese, l'idrolisato spinto di sieroproteine non mostrò alcun effetto protettivo. La differenza funzionale nell'ambito degli idrolisati estensivi potrebbe derivare da tecnologie di produzione industriale non omogenee, a conferma che la valenza preventiva di una formula sembra dipendere più dal processo utilizzato per idrolisare le proteine che dal grado di idrolisi.

Quando si analizzano i dati di uno studio clinico, uno dei fattori che maggiormente incide sull'interpretazione dei risultati è l'entità del drop-out dei pazienti inizialmente randomizzati. Il peso delle perdite di dati durante lo svolgimento dello studio dipende, tuttavia, dal fatto che nell'analisi degli stessi si tenga conto o meno dei soggetti che hanno abbandonato il protocollo. L'analisi statistica dei dati rappresenta, pertanto, uno degli elementi critici degli studi randomizzati. Nell'analisi *intent-to-treat* (ITT) di uno studio clinico vengono valutati tutti i soggetti in base al trattamento assegnato al momento della randomizzazione, indipendentemente dal fatto che abbiano seguito o meno il trattamento fino alla conclusione dello studio. Invece, l'analisi *per-protocol* (PP) viene realizzata solo nel gruppo di intervento, escludendo quindi i soggetti non aderenti e i drop-out. Se il paziente non segue il trattamento assegnatogli, l'analisi ITT permette di valutare l'efficacia del trattamento nelle condizioni reali, mentre l'analisi PP valuta l'efficacia del trattamento in condizioni ideali di compliance.

I dati dell'analisi ITT nel follow-up a 36 mesi del GINI Study evidenziarono efficacia preventiva solo da parte dell'idrolisato spinto di caseina (limitatamente alla prevalenza della dermatite atopica a 12 e 36 mesi, oltre che all'incidenza cumulativa della stessa a 36 mesi). Più modesto, invece, risultò l'effetto della formula HA, limitato tra l'altro alla prevalenza della dermatite atopica a 36 mesi. L'analisi PP, i cui risultati presentano ovviamente una maggiore forza statistica, evidenziò un effetto protettivo sulle "allergic manifestations" sia dell'idrolisato spinto di caseina (incidenza cumulativa a 12 e 24 mesi, prevalenza a 12 mesi) sia, in misura minore, della formula HA (incidenza cumulativa e prevalenza a 12 mesi). Dalla stessa analisi emerse anche una significativa riduzione della incidenza cumulativa e della prevalenza di eczema nei gruppi che assumevano l'idrolisato spinto di caseina (a 12, 24 e 36 mesi) e la formula HA (a 12 e 36 mesi) rispetto al gruppo che assumeva la formula standard. Nessun effetto preventivo veniva dimostrato nel gruppo alimentato con idrolisato spinto di sieroproteine. Ancora una volta, con un'analisi post-hoc, stratificando i bambini in base alla familiarità per eczema atopico, solo l'idrolisato spinto di caseina risultava efficace nel prevenire la dermatite.

Alla fine, nell'analisi *intent-to-treat*, l'idrolisato spinto di caseina e la formula HA garantivano, rispettivamente, una *riduzione relativa del rischio* per dermatite atopica del 29% e del 23%, una *diminuzione assoluta del rischio* del 5% e del 4% e un NNT (numero di pazienti da trattare per conseguire un beneficio aggiuntivo) di 20 e 25.

I risultati del follow-up a 6 anni, di recente pubblicazione, confermano l'azione preventiva a lungo termine delle formule idrolisate in lattanti ad elevato rischio di allergia, ma con qualche sorpresa.

A differenza del precedente follow-up a 36 mesi, in cui l'analisi ITT fu realizzata sia includendo il gruppo di allattati al seno (2252 soggetti) sia escludendoli dall'analisi statistica (1363 soggetti), nel recente follow-up l'analisi ITT ha considerato tutti i lattanti randomizzati inizialmente (2252). In questa analisi il rischio relativo di "allergic manifestations" diagnosticate dal medico, risultò essere 0,82 (95% CI, 0,70-0,96) per la formula HA (idrolisato parziale di sieroproteine), 0,90 (95% CI, 0,78-1,04) per l'idrolisato estensivo di sieroproteine, 0,80 (95% CI, 0,69-0,93) per l'idrolisato estensivo di caseina, sempre comparate con la formula standard. Le corrispondenti figure della dermatite atopica furono rispettivamente 0,79 (95% CI, 0,64-0,97), 0,92 (95% CI, 0,76-1,11) e 0,71 (95% CI, 0,58-0,88). Ancora una volta i dati statistici risultarono significativamente più robusti nell'analisi *per-protocol*. Come già emerso dai risultati a 3 anni, non fu riscontrato ai 6 alcun effetto preventivo degli idrolisati sull'incidenza cumulativa di asma.

I risultati inaspettati del follow-up a 6 anni riguardano, invece, l'effetto preventivo *late-onset* dell'idrolisato estensivo di sieroproteine sulla dermatite atopica e le manifestazioni allergiche nella popolazione *per-protocol*, a cui gli Autori non sanno dare una spiegazione.

Gli ultimi dati del GINI Study confermano l'effetto preventivo persistente dell'idrolisato estensivo di caseina e di quello parziale di sieroproteine (formula HA) sulle "allergic manifestations" e sulla dermatite atopica nelle analisi ITT e PP. Degno di nota "a considerable, although not significant, effect on rhinitis", per il quale gli Autori, con comprensivo atteggiamento di cautela, preferiscono attendere il follow-up a 10 anni.

Le formule a base di soia (proteine isolate integre della soia o idrolisato di soia e collagene suino), utilizzate per il trattamento dell'allergia alle proteine del latte vaccino, non sembrano avere alcuna efficacia preventiva e non sono attualmente raccomandate dalle Società Internazionali né tantomeno nelle dichiarazioni Cochrane ("Feeding with a soy formula cannot be recommended for prevention of allergy or food intolerance in infants at high risk of allergy or food intolerance").

Conclusioni

I risultati dello studio GINI rivestono notevole valenza scientifica nonostante siano state sollevate obiezioni di natura metodologica, come per gran parte dei lavori sulla prevenzione dietetica dell'atopia. Dall'ultimo follow-up a 6 anni emergono informazioni di indubbio rilievo:

1) la conferma dell'attività preventiva di un idrolisato spinto di caseina e, anche se in minor misura, di un idrolisato parziale rispetto alla formula standard, nei confronti della dermatite atopica e probabilmente delle "allergic manifestations";
2) la mancanza di un effetto protettivo delle formule ipoallergeniche sull'asma (consolidata da un periodo osservazionale così lungo);
3) un possibile effetto protettivo nei confronti della rinite allergica che potrebbe essere confermato dal follow-up a 10 anni;
4) l'insufficiente efficacia preventiva sull'atopia delle sole misure dietetiche adottate nelle prime epoche di vita.

Se, come dimostra l'analisi ITT, il numero di pazienti a cui occorre prescrivere una formula ipoallergenica per ottenere la prevenzione di un caso di dermatite atopica è relativamente alto, le strategie preventive dietetiche dovrebbero essere integrate da più complessi e sofisticati interventi che riguardano l'ambiente e la modulazione del sistema immunitario nelle primissime epoche di vita (approccio promozionistico o proattivo).

Le formule a base di soia non sembrano avere alcuna efficacia.

Infine, un aspetto decisamente importante del piano preventivo riguarda la durata delle restrizioni dietetiche. A tutt'oggi non vi sono evidenze che attribuiscono all'allattamento materno e/o ad una formula ipoantigenica alcun vantaggio nella prevenzione dietetica primaria dopo il sesto mese di vita.

Bibliografia di riferimento

Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. *Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:307-13.

Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas.* Pediatrics. 2008;121:183-91.

Halken S, Jacobsen HP, Høst A, et al. *The effect of hypo-allergenic formulas in infants at risk of allergic disease.* Eur J Clin Nutr 1995;49:77-83.

Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. *Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition.* Arch Dis Child 1999;81:80-4.

Kjellman NI. *Prediction and prevention of atopic allergy.* Allergy 1998;53:67-71.

Miniello VL, Brunetti L, Tesse R, et al. *Lactobacillus Reuteri modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2010 (*in press*).

Miniello VL, Francavilla R, Armenio L. *Prevenzione dietetica primaria dell'allergia: ridurre o indurre?* In: Faldella G, Giorgi PL, Miniello VL, Salvioli GP, eds. *Nutrizione e patologie del bambino.* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2007, pp. 165-84.

Miniello VL, Francavilla R, Brunetti L, et al. *Primary allergy prevention: partially or extensively hydrolyzed infant formulas?* Minerva Pediatr 2008;60:1437-43.

Miniello VL, Lieggi MS, Franco C, et al. *Probiotici: quale ruolo nell'allergia.* Minerva Pediatr.2008;60:884-8

Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, et al. *Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis.* Arch Dis Child 1997;77:4-10.

Osborn DA, Sinn J. *Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants.* Cochrane Database Syst Rev 2006;18: CD003664.

Osborn DA, Sinn J. *Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants.* Cochrane Database Syst Rev 2006;18:CD003741.

Prescott SL, Tang ML. *The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children.* Med J Aust 2005;182:464-7.

von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. *GINIplus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI).* J Allergy Clin Immunol 2008;21:1442-7.

von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. *Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:718-25.

von Berg A, Koletzko S, Grubl A, et al. *The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:533-40.

Sabato 17 aprile 2010 - ore 09,00-11,00

Sala 1

Febbre, infiammazione, malattie autoinfiammatorie e autoimmunità

Conducono
R. Penza, M.C. Pietrogrande

LA PFAPA 23 anni dopo: cosa c'è di nuovo?

D. Colazzo
Pediatra di famiglia ASL Bari

Nel 1987 Marshall [1] descriveva, per la prima volta, in un gruppo di 12 pazienti in età pediatrica, una nuova sindrome clinica, caratterizzata da improvvisi attacchi periodici di febbre elevata, della durata di 3-6 giorni, stomatite aftosa e/o faringite e/o linfoadenite laterocervicale. La maggior parte dei sintomi esordivano prima dei 5 anni d'età e si caratterizzavano per l'assenza di sintomatologia riferibile al coinvolgimento delle vie respiratorie e dall'assoluto benessere durante i periodi intercritici che in media duravano 4,5 settimane (range 2-9 settimane). I soggetti avevano un normale accrescimento staturo-ponderale, così come normale risultava lo sviluppo psico-cognitivo. Al di là di una elevazione degli indici di flogosi, esclusivamente durante gli episodi critici, non vi erano altri reperti laboratoristici caratteristici. Gli episodi febbrili abortivano drammaticamente con l'uso di brevi cicli di terapia con prednisone.

Nel 1989 [2] lo stesso Marshall enunciava, in maniera sistematica, i criteri diagnostici della nuova sindrome che acquisiva così individualità nosografica col nome di sindrome di Marshall o più comunemente di PFAPA, acronimo di *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*.

Della sindrome non si parlò più in letteratura per quasi 10 anni, quando, nel 1999, Thomas [3], riportando i dati di uno studio eseguito su un gruppo di 94 pazienti in età pediatrica, con diagnosi di PFAPA e seguiti, per un periodo di 10 anni, con interviste telefoniche, confermò la bontà dei criteri diagnostici enunciati da Marshall nel 1989, suggerendo di aggiungere tra di essi l'esclusione formale della diagnosi di neutropenia ciclica. La sindrome non presentava sequele a lungo termine e 34 degli 83 pazienti seguiti nel follow-up non presentavano più episodi critici dopo circa 4,5 anni di malattia.

La diagnosi differenziale tra le febbri ricorrenti è particolarmente ardua nel bambino, dal momento che possono riconoscere eziologia diversa: infettiva, tumorale, autoimmune, da deficit immunologici congeniti [4]. Dal punto di vista pratico, la distinzione più importante da operare è quella tra cause infettive e non infettive. Circa il 6% della popolazione pediatrica italiana sotto i 6 anni soffre, infatti, di infezioni respiratorie ricorrenti o IRR, come causa frequente di febbre ricorrente, sebbene la maggior parte di questi bambini presenti segni persistenti di infezione nel nasofaringe, adenoidi e tonsille e spesso sia atopica [5]. La distinzione, ad una prima valutazione, può essere difficile, ma la storia familiare, l'origine etnica, la comparsa precoce della sintomatologia nel primo anno di vita, i sintomi concomitanti e il decorso nel tempo possono differenziare questi soggetti da coloro la cui sintomatologia si inserisce fra le sindromi auto infiammatorie (AIS), cui nosograficamente si fa oggi appartenere la PFAPA [6 7].

Dopo la localizzazione del gene MEFV per la febbre mediterranea familiare [8 9] (FMF), del MVK per la sindrome da iper-IgD [10] e il gene TNFRSF1A per la TRAPS [11 12] (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*), il capitolo delle febbri periodiche è entrato nell'era della diagnosi molecolare [13] e questo non è stato scevro da importanti risvolti in tema di inquadramento diagnostico delle AIS.

In un recente studio Gattorno et al. [14] hanno dimostrato che i criteri clinici utilizzati tradizionalmente per la diagnosi della PFAPA sono scarsamente specifici. Infatti, in un gruppo di 369 pazienti sottoposti a screening per i geni MVK, TNFRSF1A e MEFV, 199 soddisfacevano i criteri clinici per PFAPA, 130 di questi erano negativi per tutti e tre i geni, mentre 32 erano positivi per uno dei 3 geni testati. Ciascuno di questi 32 pazienti era quindi affetto da una AIS ereditaria pur in presenza di sintomi PFAPA compatibili.

La disponibilità di test molecolari ha reso certamente più semplice la diagnosi delle AIS ereditarie ma nel contempo ha prodotto un notevole incremento di richieste per indagini molecolari, di per sé laboriose e costose. Nell'ottica di razionalizzare il ricorso a tali esami, si è cercato di individuare alcuni criteri clinici in grado di predire l'eventuale positività al test genetico [15]. L'analisi delle diverse manifestazioni cliniche considerate ha permesso di individuare 6 di queste variabili (età d'esordio, storia familiare positiva, algie addominali, dolore toracico e diarrea nel corso dell'episodio critico, assenza di stomatite aftosa), in grado di identificare i pazienti più ad alto rischio per AIS ereditaria con una sensibilità dell'87% e una specificità del 72%, calcolati su di un gruppo di validazione.

I soggetti affetti da PFAPA presentano una risposta terapeutica immediata ai cortisonici anche in monodose [1]. L'eventualità che la terapia cortisonica, reiterata nel tempo, possa determinare una sorta di tachifilassi e abbreviare i periodi intercritici di benessere, ha condotto gli studiosi alla ricerca di terapie alternative. Tra queste la cimetidina alla dose di 150 mg bid per 6 mesi determinava la scomparsa degli episodi febbrili [3].

Un'altra osservazione riportata da Tasher [16] riguardava il trattamento di nove pazienti con colchicina ad un dosaggio giornaliero di 0,5-1 mg/die per un periodo sovrapponibile a quello del follow-up e variabile da 6 mesi a 4,5 anni. L'intervallo libero aumentava mediamente da 1,7 a 8,4 settimane ($p < 0,006$) in otto dei nove pazienti trattati.

Da citare sono anche le osservazioni riguardanti l'effetto terapeutico apparentemente favorevole della talidomide su di un adulto [17] e la segnalazione di un analogo risultato positivo della profilassi con ketotifene su di una bambina di 4 anni [18].

I risultati clinici dell'approccio chirurgico mediante tonsillectomia hanno trovato ospitalità in varie occasioni nella letteratura medica: Wong [19] riportava risultati positivi in 8 su 9 pazienti entro 3 mesi dalla tonsillectomia; Licameli [20] otteneva analogamente beneficio clinico in 26 su 27 pazienti affetti da PFAPA; Galanakis [21] verificava la completa scomparsa degli episodi critici in tutti i 15 pazienti sottoposti a tonsillectomia. Non mancano peraltro risultati discordanti come quelli di Dahn [22] e Parikh [23].

Va sottolineato che, in tutti gli i lavori citati, il piccolo numero dei soggetti coinvolti, il disegno dello studio e soprattutto il fattore di distorsione, determinato dalla tendenza all'autorisoluzione spontanea della sindrome, rendono qualsiasi valutazione conclusiva difficile [24]. Un tentativo per una definizione finale sull'efficacia della tonsillectomia nella PFAPA è quello di Renko et al. [25] che hanno eseguito uno studio randomizzato controllato su 26 bambini affetti da PFAPA e assegnati a 2 gruppi: uno in cui si eseguiva la tonsillectomia e l'altro in cui i componenti venivano sottoposti semplicemente a follow-up. Tutti i pazienti del primo gruppo e solo la metà degli appartenenti al secondo erano liberi da sintomi dopo 6 mesi. La conclusione è che la tonsillectomia appare efficace nella terapia della PFAPA.

In conclusione, la PFAPA resta ancora una sindrome con eziologia sconosciuta e nella cui patogenesi rientrano complessi fenomeni di disregolazione immunologica, caratterizzati da una continua attivazione di citochine proinfiammatorie e dalla contemporanea soppres-

sione della risposta antinfiammatoria[26]. La diagnosi della PFAPA, in assenza di un test confirmatorio valido, resta esclusivamente clinica. La sua incidenza, difficile da valutare, è secondo alcuni autori italiani[27], di circa 0,4‰. La sua non estrema eccezionalità e la sovrapposizione fenotipica con altre condizioni cliniche, la rendono una sfida diagnostica importante, sia per il pediatra generalista che per quello con competenze specialistiche.

Bibliografia

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. *Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis.* J Pediatr 1987;111:43-4.
2. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. *PFAPA syndrome.* Pediatr Infect Dis J 1989;8:658-9.
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. *Periodic fever syndrome in children.* J Pediatr 1999;135:15-21.
4. Long SS. *Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist.* Pediatr Clin North Am 2005;52:811-35.
5. de Martino M, Ballotti S. *The child with recurrent respiratory infections: normal or not?* Pediatr Allergy Immunol 2007;18(Suppl 18):13-18.
6. Rigante D. *Autoinflammatory syndromes behind the scenes of recurrent fevers in children.* Med Sci Monit 2009;15:RA179-87.
7. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. *Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood.* J Clin Immunol 2008;28:73-83.
8. The French FMF Cosortium. *A candidate gene for familial Mediterranean fever.* Nat Genet 1997;17:25-31.
9. The International FMF Consortium. *Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever.* Cell 1997;90:797-807.
10. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. *Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome.* Nat Genet 1999;22:178-81.
11. McDermott MF, Ogunkolade BW, McDermott EM, et al. *Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13.* Am J Hum Genet 1998;62:1446-51.
12. Mulley J, Saar K, Hewitt G, et al. *Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13.* Am J Hum Genet 1998;62:884-9.
13. Drenth JP, van der Meer JWM. *Periodic fevers enter the era of molecular diagnosis.* BMJ 2000;320:1091-2.
14. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. *Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers.* Pediatrics 2009;124:e721-8.
15. 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.
16. Tasher D, Stein M, Dalal I, et al. *Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes.* Acta Pediatr 2008;97:1090-2.
17. Marque M, Guillot B, Bessis D. *Thalidomide for treatment of PFAPA syndrome.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:306-7.
18. Toplak N, Glavnik V, Kuhar M, et al. *Periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy treated with ketotifen – a case report.* Pediatr Rheumatol 2008;6(Suppl 1):P204.
19. Wong KK, Finlay JC, Moxham JP. *Role of tonsillectomy in PFAPA syndrome.* Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:16-9.
20. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, et al. *Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:136-40.
21. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, et al. *PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy.* Arch Dis Child 2002;86:434-5.
22. Dahn KA, Glode MP, Chan KH. *Periodic fever and pharyngitis in young children.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1146-9.
23. Parikh SR, Reiter ER, Kenna MA, et al. *Utility of tonsillectomy in 2 patients with the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:670-3.
24. Leong SCL, Karkos PD, Apostolidou MT. *Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1841-5.
25. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. *A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome.* J Pediatr 2007;151:289-92.
26. Lierl M. *Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist.* Allergy 2007;62:1349-58.
27. Besoli G. *Incidenza e storia naturale della PFAPA in Friuli Venezia Giulia: una ricerca collaborativa dei PdF.* Medico e Bambino 2001;20:234-8.

Infezione da chlamydia pneumoniae e asma da sforzo

R. Amelio, C. Capristo, M. Conte, C. Tolone, R. Squitieri, F. Decimo, A.F. Capristo
Dipartimento di Pediatria "F. Fede" – Seconda Università di Napoli

S.A. è una bambina di 11 anni e 7 mesi che viene alla nostra osservazione in regime di ricovero diagnostico, per la prima volta in gennaio 2010. Anamnesi familiare: nonna paterna con asma allergico da acari della polvere; zio materno con rinite da acari della polvere; nonno materno con pregressa ulcera peptica complicata da perforazione gastrica. Dall'età di 6 mesi e fino all'età di 1 anno, la piccola ha presentato ricorrenti episodi di wheezing; all'età di 1 anno, per rigurgito persistente, ha praticato visita specialistica gastroenterologica che ha rilevato RGE, trattato con cicli di terapia con anti H2 e farmaci inibitori di pompa e successiva risoluzione dei sintomi. All'età di 6 anni, la paziente ha presentato il primo episodio di broncopolmonite che ha necessitato il ricovero ospedaliero. Nuovo episodio di broncopolmonite in novembre 2008 trattata a domicilio. Nel dicembre 2009, per comparsa di dispnea, la piccola viene condotta a visita dalla Pediatra di Famiglia, che pone nuovamente diagnosi di broncopolmonite. Da tale periodo la paziente inizia a presentare tosse e dispnea dopo esercizio fisico per cui si ricovera presso la nostra struttura per gli approfondimenti diagnostici del caso. L'esame obiettivo generale non rivela nulla di significativo.
Pratica, quindi, prick test, dosaggio delle IgE totali e specifiche, indagini ematochimiche di I livello, test del sudore, ricerca di Ab anti *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, test di funzionalità respiratoria, intradermoreazione alla Mantoux, Rx torace, Ph impedenziometria.
Indagini ematochimiche: nella norma
Ab anti *Mycoplasma pneumoniae*: negativi.
IgE totali: 89.8 kU/l (v.n.0-100 kU/l).
IgE specifiche: negative per i principali pneumoallergeni.
Prick test: negativo per principali trofo e pneumoallergeni.
Intradermoraezione alla Mantoux: negativa.
Esame spirometrico: nella norma; FENO: 11 ppb (v.n. 0-20).
Rx torace: negativo.
Test del sudore: 71 mmol/l NaCl (v.n. 0-60).
Test di provocazione bronchiale da esercizio: IB 18.67% (v.n. 0-12).
Ab anti *Chlamydia pneumoniae*: IgM presenti; IgG assenti; IgA: assenti.
Ph impedenziometria: presenza di esposizione acida patologica in esofago più evidente in clinostatismo. Normale acidificazione intra gastrica. Alla MII presenza di 45 episodi di reflusso liquido e misto (38 acidi) e di 6 episodi di reflusso gassoso (tutti non acidi). Rallentata la clearance esofagea in ortostatismo. La tosse segnalata si correla con i reflussi registrati.
Si decide, pertanto, di ripetere test del sudore con dosaggio di ioni Cl ed iniziare terapia con azitromicina 10 mg/kg/die x 3 gg alla settimana (3 cicli) e omeprazolo 20mg/die per 3 mesi.
La piccola ripete test del sudore con esito negativo (Cl: 24 mmol/L) e pratica nuovamente test di provocazione bronchiale da esercizio fisico dopo 3 settimane della terapia antibiotica prescritta risultato negativo (IB 11,58%).
Diagnosi conclusiva: iperreattività bronchiale da esercizio fisico secondaria ad infezione respiratoria da *Chlamydia pneumoniae* in paziente con MRGE.

Utilizzo del test al mannitolo in bambini con asma bronchiale allergico di grado intermittente e in bambini con rinite allergica

R. Amelio, F. Decimo, C. Capristo, M. Miraglia del Giudice, N. Maiello, A.F. Capristo
Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

L'asma bronchiale di grado intermittente rappresenta una delle forme più diffuse in ambito pediatrico: la gestione diagnostica e terapeutica può risultare problematica per la limitata utilità dei test diagnostici tradizionali e la possibilità di riacutizzazioni di grado severo. D'altra parte è stato dimostrato che anche bambini con rinite allergica presentano frequentemente iperreattività bronchiale. Scopo del nostro studio è stato valutare l'utilità del test al mannitolo nella diagnosi di iperreattività bronchiale in bambini con asma bronchiale allergico di grado intermittente ed in bambini con rinite allergica intermittente con test di provocazione bronchiale da esercizio fisico negativo (I.B. ≤ 12%). Abbiamo reclutato 46 bambini (età 9-16 a; 22 M, 7 F) con asma bronchiale allergico di grado intermittente (n. 26) e con rinite allergica intermittente (n. 20). I soggetti in esame non avevano assunto nelle 4 settimane precedenti lo studio CS inalatori e sistemici, antibiotici e montelukast, nelle 48 ore precedenti LABA e SABA, e antistaminici nei 7 giorni precedenti.
I pazienti hanno effettuato in giorni differenti:

- T0: Prick test, FENO, Spirometria e test di broncodilatazione al salbutamolo (200 mcg);
- T1 (dopo 48 ore): Test di provocazione bronchiale da esercizio fisico su treadmill;
- T2 (dopo 96 ore): Test di provocazione bronchiale al mannitolo;

6 bambini con asma bronchiale sono stati esclusi poiché hanno presentato al test di provocazione bronchiale da esercizio fisico un I.B. ≥ 12%. I risultati ottenuti sono stati sottoposti ad indagine statistica (T student's test).

TAB. I.
Risultati del test al mannitolo per patologia.

Test al Mannitolo	Asma	Rinite
Positivo	18	5
Negativo	2	15

TAB. II.
Valori dei test di funzionalità respiratoria per patologia.

	Sforzo	PD15	RDR	FENO	FEV1	ΔFEV1	FEF
Asma	5,18	330,66*	5,98**	32,91	94,66***	3,66	101,91
Rinite	5,90	499,90*	1,74**	36,36	100,00***	4,63	101,63

*p = 0,05
**p < 0,01
*** p= 0,3

TAB. III.
Valori dei test di funzionalità respiratoria e risultati del test al mannitolo.

	Sforzo	FENO	FEV1	ΔFEV1	FEF
MAN POS	4,41	36,21*	93,85**	3,85	101
MAN NEG	7,27	25,33*	102,55**	5,1	103

* p < 0,05
** p=0,1

I risultati mostrano una maggiore capacità diagnostica del test al mannitolo nell'individuare l'iperreattività bronchiale nei soggetti asmatici ed in quelli con rinite allergica rispetto al test di provocazione bronchiale da esercizio fisico. D'altra parte, l'iperreattività bronchiale al mannitolo è significativamente maggiore nei bambini con asma intermittente rispetto a quelli con rinite allergica intermittente, pur essendo i due gruppi considerati omogenei per funzionalità respiratoria ed indice di broncodilatazione al salbutamolo. In particolar modo abbiamo notato che i bambini positivi al test al mannitolo (asmatici e rinitici) presentano valori di FENO significativamente più elevati rispetto ai bambini con test al mannitolo negativo. In conclusione, il test al mannitolo rappresenta una metodica importante per valutare la reattività bronchiale in bambini atopici.

Efficacia della SLIT nel controllo clinico e nella prevenzione delle malattie allergiche respiratorie

E. Anastasio, M. Aloe, N. Severini
Cattedra di Pediatria, Università Magna Graecia di Catanzaro

L'immunoterapia specifica rappresenta attualmente un importante strumento in grado di modificare la storia naturale delle malattie allergiche respiratorie e di ridurre la progressione verso la polisensibilizzazione ad allergeni inalanti.
L'inizio precoce dell'ITS, specialmente nei soggetti monosensibilizzati, determina una riduzione significativa dei sintomi e dell'uso dei farmaci.
Scopo. Valutare, attraverso uno studio retrospettivo, l'efficacia clinica della SLIT in una coorte di bambini selezionati.
Materiali e metodi. Sono stati reclutati 80 bb, 40M e 40F (range 5-14 aa), trattati per tre anni con SLIT e così suddivisi:
1° gruppo: *30 bb con asma controllato*, di cui il 76,7% monosensibilizzati ad

acaro, il 3,3% a graminacee, il 10% a parietaria, il 10% polisensibilizzati (acaro, graminacee e olivo);
2° gruppo: *20 bb con rinite persistente*, di cui il 60% monosensibilizzati ad acaro, il 15% a graminacee, il 15%a parietaria, il 10% polisensibilizzati (acaro, graminacee ed olivo);
3° gruppo: *20 bb con rinite e asma*, di cui il 50% monosensibilizzati ad acaro, il 5% a graminacee, il 20% a parietaria, il 25% polisensibilizzati (acaro, graminacee ed olivo);
4° gruppo: *10 bb con rinite e dermatite atopica* tutti monosensibilizzati ad acaro.
L'ITS è stata prescritta secondo le indicazioni delle Linee Guida GINA per quanto riguarda l'asma e quelle ARIA per la rinite.
L'efficacia clinica della SLIT è stata valutata attribuendo uno score clinico arbitrario (punteggio da 0 a 3) considerando l'utilizzo di eventuali terapie specifiche durante l'ITS e dopo un periodo di follow-up di 12 mesi dalla sua sospensione.
Risultati. I risultati hanno evidenziato una significativa efficacia della SLIT nell'88,7% di tutti i bambini presi in esame. In questi, lo score clinico era inferiore a 1 (sintomi lievi che non interferiscono con le attività quotidiane e non richiedono l'uso di farmaci) nei controlli previsti ogni 6 mesi. Tale miglioramento è perdurato anche dopo un anno dalla sospensione della SLIT.
Nell'11,3% invece si sono sviluppate nuove sensibilizzazioni e la SLIT non ha modificato l'evoluzione della malattia allergica. Di questi ultimi, il 22,3% erano bambini asmatici già polisensibilizzati (1°gruppo); il 33,3% erano bambini con rinite ed asma, tutti polisensibilizzati e in età adolescenziale al T0 (3°gruppo); il 55% erano bambini con rinite e dermatite atopica (4°gruppo).
Conclusioni. Il nostro studio conferma analogamente ai dati della letteratura come il trattamento con SLIT nei pazienti con asma e rinite riduca significativamente lo score dei sintomi e l'uso dei farmaci, prevenendo anche lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni, specie se avviato precocemente, modificando così la storia naturale della malattia allergica.
Nel gruppo di bambini con associata dermatite atopica non si è riscontrata invece la stessa interferenza nel percorso allergico.
La prosecuzione dello studio ci permetterà di valutare l'effetto a lungo termine della SLIT nel controllo clinico delle malattie allergiche respiratorie.

Bibliografia di riferimento

www.ginasthma.it
www.progetto-aria.it
Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. *Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.* Chest 2008;133:599-609.
Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.* Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.

La neutropenia in età pediatrica: eterogeneità eziologica ed outcome clinico in una coorte di 90 pazienti

G. Angelino[1], L. Folgori[1], A. Scarselli[1], R. Caruso[2], E. Galli[3], A. Finocchi[1]
[1] Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero – Università di Roma Tor Vergata ed Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2] U.O.C. Ematologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [3] Centro Ricerche Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

La neutropenia, definita come la riduzione della conta dei neutrofili (ANC) al di sotto dei valori normali per età ed etnia, è una condizione non infrequente in età pediatrica. A fronte di una definizione semplice basata sui valori emocromocitometrici dei neutrofili (<1000/µL nei lattanti e <1500/µL nei bambini di età superiore ad 1 anno), essa può sottendere un'ampissima varietà di condizioni, differenti per eziologia, sintomatologia, prognosi e necessità di trattamento.
Lo studio, eseguito su 90 pazienti pediatrici neutropenici di età compresa fra 40 giorni e 17 anni, è stato mirato alla caratterizzazione eziologica della coorte, alla valutazione dell'outcome a lungo termine e a verificare il possibile valore predittivo della ANC per l'eziologia, la suscettibilità alle infezioni e la possibilità di risoluzione della neutropenia nel tempo. Sono state escluse le forme secondarie a farmaci, a chemioterapia e a patologie proliferative.
Tra i risultati più interessanti emerge un'ampia eterogeneità eziologica all'interno della coorte in studio: degni di nota sono l'elevata percentuale di forme croniche autoimmuni (n. 18), assai maggiore di quanto riportato in letteratura, nonché il riscontro di rare forme ereditarie propriamente ematologiche, come la Neutropenia Congenita Severa da mutazione del gene ELA-2 (n. 2), e non propriamente ematologiche, come la Sindrome da Iper-IgM (n. 1), la Metilmalonico Aciduria (n. 1) e la Sindrome di Cohen (n. 1). Inaspettata è stata la maggiore frequenza di forme croniche rispetto alle acute, nonché la notevole frequenza di difetti severi (<500/µL). L'outcome clinico è risultato molto variabile, sia per sintomatologia infettiva, sia per possibilità di risoluzione della neutropenia. La ANC può a volte indirizzare verso la possibile diagnosi sebbene non sia stata dimostrata una precisa correlazione: se è vero che le neutropenie croniche severe spesso presentano una ANC < 500/µL è altrettanto frequente che tali valori si osservino in corso di neutropenia post-infettiva transitoria; allo stesso modo una ANC > 500/µL non esclude le forme croniche severe. Inoltre, in base ai nostri dati, la conta dei neutrofili nei pazienti con neutropenia persistente non appare essere predittiva né in termini di suscettibilità alle infezioni né in termini di possibilità di risoluzione.
Obiettivi futuri sono quello di ampliare la coorte in studio e ricercare ulteriori parametri diversi dalla ANC come possibili fattori predittivi per la suscettibilità alle infezioni e per la durata della neutropenia.

Una pizza pericolosa: descrizione di un caso clinico irrisolto

F. Antonelli, D. De Brasi, M. Aschettino, P. Siani
U.O.C. Pediatria – A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

Caso clinico. Descriviamo il caso di Anna, 12 anni, che giunge in pronto Soccorso per orticaria estesa a tutto il mantello cutaneo, angioedema del viso e difficoltà respiratoria. L'esame toracico evidenzia bronco stenosi e la saturazione in aria è di 95%. La paziente viene trattata con broncodilatatore per via inalatoria, antistaminico e cortisonico per via endovenosa con rapida regressione della sintomatologia. L'anamnesi rivela che la paziente aveva mangiato circa 30 minuti prima dell'insorgenza dei sintomi una pizza margherita al ristorante. Durante il ricovero pratichiamo il dosaggio delle IgE sieriche specifiche per alimenti. La ragazza viene dimessa prima dell'acquisizione del suddetto risultato e dopo alcuni giorni torna nello stesso ristorante e mangia la stessa pizza. Dopo circa venti minuti presenta rinorrea, lacrimazione e modica difficoltà respiratoria con risoluzione spontanea nel giro di un'ora. Il dosaggio delle IgE sieriche specifiche(CAP-System Pharmacia) mostra il seguente risultato: granoturco 62,2 kUA/l, grano 9,35 kUA/l, grano saraceno 5,34 kUA/l. I prick test (estratto commerciale Lofarmxcela) evidenziano positività per frumento (diametro medio 6 mm), dermatophagoides pt (10 mm), graminacee (10 mm); parietaria (7 mm). Vengono eseguiti prick by prick con mais (positivo 8 mm) e grano saraceno (positivo 7 mm). Viene proposto TPO con mais e grano saraceno, che i genitori rifiutano per i potenziali rischi della procedura.
Discussione e conclusioni. Il caso descritto si dimostra particolarmente interessante, in quanto pone molti dubbi sulla reale diagnosi. La paziente aveva sempre assunto grano in forma di pasta e pane ed aveva già mangiato la pizza senza presentare alcuna sintomatologia. La particolare cottura della pizza potrebbe avere un ruolo. La proteina presente sia nel grano, che nel mais è l'inibitore dalle alfa-amilasi, che sembra essere termostabile ed idrosolubile. È ipotizzabile inoltre che per l'impasto della pizza possano essere state usate farine miste (mais, grano saraceno), A tale proposito esiste una segnalazione in letteratura di reazione anafilattica a una pizza in cui vi era grano saraceno [1]. Ipotesi percorribile è inoltre la contaminazione da acaro. Recenti studi dimostrano infatti come sia frequente la contaminazione di alimenti da parte di acari della polvere [2].

Bibliografia

1 Heffler E, Guida G, Badiu I, Nebiolo F, RollaG. *Anaphyilaxis after eating italian pizza containing buckwheath as the hidden food allergen.* J InvestigAllergol Clin Immunol 2007;17:261-3.
2 Tomoaki M, Ayumi S. *The occurrence of mite containing wheat flour.* Pediatr Allergy Immunol 2004;15:469-71.

IRIS: una diagnosi ancora difficile

A. Aquilani [1], V. Santilli [1], N. Mora [1], E. Manno [1], E. Galli [2]
[1] Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Università di Roma Tor Vergata ed Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2] Centro Ricerche Ospedale S. Pietro FBF, Roma

L'infezione da HIV nel bambino determina un'immunodeficienza acquisita che si giova di una terapia antiretrovirale combinata (HAART), in grado di determinare soppressione della carica virale e immunoricostituzione. Una delle complicanze della HAART è costituita dalla Sindrome Infiammatoria da Immunorico stituzione(IRIS). Si tratta di una reazione infiammatoria patologica del sistema immune diretta verso infezioni latenti, occulte o pregresse: in un terzo dei casi sono implicate infezioni da micobatteri. Tale risposta può manifestarsi con un

ampio spettro di condizioni cliniche e non esistono test di laboratorio e criteri diagnostici specifici per la IRIS, che rimane una diagnosi di esclusione.
Presentiamo il caso di un bambino di 10 anni con infezioni orizzontali da HIV-HBV-HCV, naive alla terapia antiretrovirale, giunto alla nostra osservazione per febbre persistente da 2 mesi resistente agli antibiotici, con un quadro di immunodeficienza severa (linfopenia,T CD3 60%,T CD4 2%=9cell/mm^3,TCD8 57%), elevata replicazione virus HIV (>500.000 copie/ml) e infezione disseminata da Mycobacteriun Avium (MAC). Viene iniziata subito terapia anti-micobatterica, ma, dal momento che un miglioramento dello stato immunologico è indispensabile per il controllo della MAC disseminata, si decide di iniziare un potente trattamento antiretrovirale 2 settimane dopo l'avvio della terapia anti-micobatterica per ridurre il rischio di IRIS.
Si assiste ad un graduale miglioramento delle condizioni generali del bambino con scomparsa della febbre, rapida riduzione della carica virale dell'HIV e lento incremento del numero dei linfociti CD4+.
Tuttavia, dopo un mese di benessere, ricompare febbre associata a vomito e sudorazione profusa.
La diagnosi differenziale viene posta tra: una recidiva dell'infezione da MAC o IRIS.
Gli esami ematici mostravano anemia, basso numero di reticolociti e severa linfopenia. Le emocolture per aerobi, anaerobi, miceti risultano negative; escluse altre cause infettive virali. Dal momento che le emocolture per micobatteri risultavano negative e il fenotipo T cellulare mostrava un aumento dei markers di attivazione, viene fatta diagnosi di IRIS. Si inizia quindi terapia long-term con corticosteroidi.
Il bambino viene dimesso dopo due mesi in buone condizioni cliniche.
Nonostante la IRIS resti una diagnosi di esclusione, basso numero di TCD4+ pre-HAART, riduzione significativa >2log10 dell'HIV-load entro i primi 12 mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale e la presenza di una infezione disseminata possono essere considerati fattori di rischio per lo sviluppo di tale condizione e quindi fondamentali nell'iter diagnostico-terapeutico.

Caratterizzazione clinica, molecolare e immunologia di 24 pazienti affetti da APECED

R. Badolato, F. Ortolani, M. Brusati, M. Antolini, C. Bertulli

Introduzione. La poliendocrinopatia autoimmune – candidiasi – distrofia ectodermica (APECED) è una rara malattia autosomica recessiva, dovuta a mutazione del gene AIRE. Le manifestazioni cliniche maggiori sono: candidiasi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo e morbo di Addison. La diagnosi clinica è data dalla presenza di almeno due di questi tre sintomi. La base fisiopatologica sarebbe un'anomalia della tolleranza immunologica, che comporta la formazione di anticorpi contro specifici enzimi tissutali.
Obiettivo dello studio. Confrontare i dati clinici, ematochimici e genetici di pazienti, la cui diagnosi molecolare è stata effettuata presso il "Laboratorio A. Nocivelli" della Clinica Pediatrica dell'A.O. Spedali Civili di Brescia, con quanto appreso finora dalla letteratura.
Metodi. I nostri 24 pazienti hanno un'età compresa tra i 2 e i 41 anni e nessuno di loro proviene dalle popolazioni più a rischio.
Risultati. Nella nostra casistica la mutazione più frequentemente riscontrata è la R257X (42%), seguita dalle mutazioni W78R (17%), 967-979 del 13 bp (17%), R139X (4%).
La prima manifestazione della malattia è stata evidenziata all'età media di 4 anni e, nell'83% dei casi, essa fa parte della triade sintomatologica. L'ipoparatiroidismo e la candidiasi mucocutanea sono state, in ordine, la prima manifestazione endocrina e non endocrina (con un picco d'insorgenza rispettivamente nel primo e nel sesto anno di vita). Nel tempo, l'83% dei nostri pazienti ha soddisfatto i criteri classici di diagnosi. Una paziente presenta solo ipoparatiroidismo come manifestazione maggiore, preceduto da insufficienza ovarica. Un'altra paziente con insufficienza ovarica ha presentato anch'essa ipoparatiroidismo associato a candidiasi solo occasionale. In entrambe è stata riconosciuta la stessa caratteristica genetica (difetto di splicing). Un caso mostra solo candidiasi come unico quadro maggiore, mentre un altro manifesta solo sintomi minori. Nei pazienti con morbo di Addison, in cui sono stati testati gli anticorpi anti-surrene, è stata riscontrata la positività di almeno uno dei 3 autoanticorpi. Anche nei pazienti con epatite autoimmune si è evidenziata positività per almeno uno dei 3 autoanticorpi epatici. Una notevole discrepanza tra la positività autoanticorpale e la presenza del sintomo si è osservata per quanto riguarda gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche, positivi solo in un paziente con anemia perniciosa, ma addirittura nel 29% dei pazienti totali, nonostante essi non abbiano ancora manifestato tale sintomo. Allo stesso modo l'IDDM è comparso solo nell'8% dei casi, nonostante gli autoanticorpi testati siano risultati positivi nel 25% dei nostri pazienti.
Conclusioni. Sebbene 4 dei nostri pazienti non soddisfino nemmeno i criteri classici di diagnosi, l'analisi genetica evidenzia mutazioni di AIRE. Questo sottolinea l'importanza di una eventuale revisione dei criteri diagnostici. L'analisi della mutazione del gene AIRE può essere utile per riconoscere quei pazienti che non hanno ancora manifestato la classica triade sintomatologica, selezionando i casi che necessitano di un follow-up più stretto. Il riscontro della positività autoanticorpale ha un sicuro significato predittivo di insorgenza della manifestazione solo nel caso degli autoanticorpi anti-surrene (che hanno come target anche l'ovaio, il testicolo e la placenta), mentre, ad oggi, non ci sono evidenze certe per quanto riguarda gli altri autoanticorpi.

Allergia al pistacchio: descrizione di 4 casi clinici nel bambino

S. Barni, S. Contestabile, F. Mori, N. Pucci, M.E. Rossi, E. Novembre
Centro di Allergologia, Ospedale A. Meyer, Firenze

Allergia al pistacchio. La frutta secca è causa nota di allergia alimentare; colpisce l'1-2% della popolazione del Regno Unito e degli Stati Uniti. La più prevalente è la noce seguita da anacardio, mandorla, noce americana e pistacchio. Il pistacchio (famiglia delle Anacardiaceae, genere Pistacia) comprende la specie Pistacia vera L., o pistacchio. Il frutto è una drupa con un endocarpo ovale a guscio sottile contenente il seme, chiamato pistacchio, di colore verde vivo con buccia viola. Insieme al mango e all'anacardio fa parte della famiglia delle Anacardiaceae. Sono state descritte reazioni IgE mediate al pistacchio: anafilassi, sindrome orale allergica e angioedema, anafilassi sforzo-cibo dipendente, reazioni allergiche tra i membri della famiglia delle Anacardiaceae e cross reazioni tra pistacchio e Parietaria, una urticacea, e tra pistacchio e Artemisia.
Gli allergeni del pistacchio (immunoblotting), il Pis v1, il Pis v2 e il Pis v3, rispettivamente della famiglia della 2S albumina,11S globulina e delle 7 viciline, hanno un'omologia con gli allergeni dell'anacardio Ana o 3, Ana o 2 e Ana o 1. Ciò spiega la possibile cross reazione tra pistacchio e anacardio. La 2S albumina, la 7S globulina e la 11S globulina sono proteine di riserva del seme, appartenenti a due differenti superfamiglie: le Cupine e le Prolamine. La 7S e 11S globulina appartengono alle Cupine mentre la 2S albumina appartiene alle Prolamine. La 2S albumina è la molecola più stabile delle proteine di riserva e per questo è la più importante dal punto di vista clinico.
Casistica. Nello scorso anno 2009 abbiamo osservato quattro bambini, una femmina e tre maschi, di età media 8,5 anni, risultati allergici al pistacchio. I bambini hanno eseguito una valutazione allergologica comprendente l'esecuzione dei prick test per i comuni allergeni alimentari ed inalanti i prick by prick con la frutta secca e con il mango e la determinazione delle IgE specifiche per i diversi tipi di frutta secca e mango. I sintomi che hanno presentato con il pistacchio sono stati orticaria (un paziente), angioedema (due pazienti), sindrome orale allergica (due pazienti) e nausea (un paziente). Non ci sono stati casi di anafilassi. Il diametro medio del PbP con il pistacchio è stato di 4,5/9,5 cm (pomfo/eritema). Il valore medio delle IgE specifiche nei confronti del pistacchio è di 5.86 KU/l. I pazienti hanno presentato, inoltre, sintomi clinici con altra frutta secca tra cui noce(due pazienti), nocciola(due pazienti), pinolo (due pazienti) e anacardio (un paziente). Quando i soggetti con allergia al pistacchio sono stati comparati con i soggetti con allergia a altri tipi di frutta secca ma non al pistacchio, non si evidenziava né differenza nel diametro del ponfo per il pistacchio, né allergie crociate significativamente diverse. Inoltre non poteva essere evidenziata una cross reazione fra pistacchio e artemisia o parietaria.

Valutazione del gene Bob1 come gene candidato responsabile della difettosa maturazione dei linfociti B nella Immunodeficienza Comune Variabile (CVID)

M. Baronio, M. Vitali, G. Tampella, S. Chiappa, M. Brusati, V. Folsi, S. Bolognini, A. Soresina, R. Badolato, V. Lougaris, A. Plebani
Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Laboratorio di Medicina Molecolare "A. Nocivelli"

Obiettivi. La maturazione dei linfociti B avviene a livello delle strutture linfoidi secondarie. Dopo l'incontro con l'antigene, l'interazione cellulare T-B con la mediazione di varie citochine come IL4, IL10, termina con la formazione di cellule B di memoria e plasma cellule. L'Immunodeficienza Comune Variabi-

le è l'immunodeficienza umorale sintomatica più frequente caratterizzata da bassi valori delle immunoglobuline sieriche dovuti a incapacità dei linfociti B a maturare a linfociti di memoria e a differenziarsi in plasmacellule. Diversi fattori trascrizionali sono stati identificati negli ultimi anni che giocano un ruolo fondamentale nelle fasi terminali della differenziazione dei linfociti B, tra cui Bob1 (OCA-B, OBF1). Il modello murino knock-out per Bob1 ha evidenziato un difetto maturativo terminale dei linfociti B con riduzione dei valori sierici delle immunoglobuline IgG1, IgG2a, IgG2b e IgA. Tenendo in considerazione la somiglianza del fenotipo immunologico tra modello knock-out per Bob1 e CVID, abbiamo deciso di valutare questo fattore trascrizionale nei pazienti con CVID.
Metodi. Settantatre pazienti affetti da CVID sono stati inclusi in questo studio. I criteri diagnostici sono quelli disponibili su www.esid.org. Tutti i pazienti erano in trattamento sostitutivo con immunoglobuline. Il gene codificante Bob1 è stato valutato mediante sequenziamento diretto delle regioni codificanti su DNA genomico utilizzando un ABI Genetic Analyzer (Applied Biosystems).
Risultati. La variante D243N è stata identificata in tre pazienti in eterozigosi. Questa variante comporta la sostituzione di un acido aspartico con una asparagina a livello del codon 243. Un'altra variante, in questo caso sinonima e mai descritta precedentemente è stata osservata in un singolo paziente. Studi funzionali sono in corso per valutare l'effetto biologico della variante D243N e la sua ricorrenza nella popolazione generale.
Conclusioni. In questo studio abbiamo valutato il gene Bob1 come gene candidato per la patogenesi della CVID in 73 pazienti. Abbiamo riscontrato la variante D243N in tre pazienti, il cui significato biologico è attualmente sotto studio mediante valutazioni funzionali.

Caratterizzazione genetica di pazienti pediatrici con ipogammaglobulinemia

A. Barroeta[1], M. La Rocca[2], F. Conti[3], S. Graziani[2], L. Chini[1 2], S. Corrente[2], M.L. Yammine[2], R. Silenzi[2], A. Finocchi[1 3], C. Cancrini[1 3], V. Moschese[1 2], G. Di Matteo[1]
[1]Dipartimento di Sanità Pubblica e Biologia Cellulare, Università di Tor Vergata, Roma; [2]Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Pediatria Specialistica, Policlinico Tor Vergata, Roma; [3]Dipartimento di Immunoifettivologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'ipogammaglobulinemia, è la caratteristica immunologica più comune tra le Imunodeficienze Primitive, di cui l'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) è la più frequente. La CVID è caratterizzata da alterazioni qualitative e quantitative nella funzione umorale, con un eterogeneo profilo clinico ed immunologico. La maggior parte dei casi di CVID è sporadica, ma circa il 20% è familiare con una predominanza della forma autosomica dominante. Mutazioni bialleliche di uno dei 4 geni: *ICOS*, *CD19*, *TNFRSF13C* (*BAFF-R)* e *TNFRSF13B* (TACI) sono la causa della forma recessiva di CVID. Recentemente mutazioni eterozigoti del gene *TNFRSF13B* sono state associate ad un aumentato rischio di CVID.
Obbiettivo del nostro studio è stato valutare la frequenza di mutazioni nel gene *TNFRSF13B* in una coorte di 17 pazienti con una diagnosi iniziale di Ipogammaglobulinemia (range età: 30-276 mesi) e valutare la correlazione tra la presenza di mutazioni ed il fenotipo clinico ed immunologico. Dei 17 pazienti, 9 (53%) presentano una mutazione del gene TACI (TACI+). Sulla base dei criteri dell'ESID in 6/9 (66%) pazienti TACI+, la diagnosi di CVID è stata stabilita. In 4/9 (44%) pazienti TACI+ la mutazione C104R nell'esone 3 è stata trovata in eterozigosi, e in 2/9 (22%) in omozigosi. I rimanenti 3 pazienti TACI+ presentavano le mutazioni: I87N nell'esone 3, L171R nell'esone 4 e P251L nell'esone 5 (1/9;11% rispettivamente).
I pazienti TACI+ mostravano una maggiore frequenza di malattie gastrointestinali (88%), di infezioni respiratorie delle basse ed alte vie aeree (55%) rispetto ai pazienti TACI- (rispettivamente 50%,12,5% e 37,5%), mentre le manifestazioni autoimmuni e le infezioni gravi sono risultate più frequenti nei pazienti con ipogammaglobulinemia TACI- rispetto ai TACI+.
L'analisi dell'immunofenotipo B non ha mostrato differenze significative nella frequenza delle cellule IgM memory e switched memory tra i pazienti TACI- e TACI+.
Il nostro studio riporta la prima caratterizzazione molecolare di TACI in una coorte di pazienti pediatrici italiani con diagnosi iniziale di Ipogammaglobulinemia. L'aumentata frequenza della mutazione C104R nella nostra popolazione pediatrica rispetto ad altri studi, rafforza il dato dell'associazione di questa alterazione con l'aumentato rischio di CVID e pone la base per una potenziale correlazione genotipo-fenotipo.

Orticaria cronica autoimmune: prevalenza in età pediatrica e associazione con polimorfismi dell'interleuchina-10 e antigeni del sistema HLA

S. Braccio, R. Tesse, L.G. Semeraro, R. Micieli, G. Tedeschi, L. Brunetti, L. Armenio
Clinica Pediatrica "Maggiore", Università di Bari

Premesse. L'orticaria cronica (CU) è caratterizzata da una durata di almeno 6 settimane con fasi di riacutizzazione che si presentano in modo imprevedibile per mesi o anni. In più della metà dei casi di CU non è riconoscibile un fattore eziologico, per cui si parla di orticaria cronica idiopatica (CIU). Recentemente nella gran parte delle CIU è stata riconosciuta una eziologia autoimmune. Inoltre diversi Autori hanno suggerito il ruolo dell'interleuchina(IL)-10 nella patogenesi di diverse malattie autoimmuni, per le quali spesso è stata anche riconosciuta un'associazione con antigeni HLA di classe II. Obiettivi del nostro studio sono stati; (1) valutare la prevalenza dell'AIU nella nostra popolazione di bambini con CIU; (2) verificare l'eventuale associazione tra i polimorfismi dell'IL-10 e l'AIU e (3) tipizzare per gli antigeni HLA di classe II i pazienti con CU.
Metodi. Sono stati reclutati 93 bambini affetti da CU [(41 F, 52 M; età media 7.8 anni (range 9 mesi-16 anni) e 60 controlli sani di pari distribuzione per sesso ed età. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intradermoreazione di siero autologo (ASST) e al test di rilascio di istamina dai basofili in vitro (HR test). Il DNA dei soggetti arruolati è stato studiato per la presenza di tre polimorfismi del promotore del gene dell'IL-10, -1082 (A/G), -819 (C/T) e -592 (C/A), e per gli antigeni più comuni del sistema HLA. La tipizzazione genomica è stata effettuata mediante tecnica *Polymerase Chain Reaction* e digestione con enzimi di restrizione.
Risultati. In 49 bambini (53%) [30 M (61%); età media 6.1 (range 1.2-16.6 anni)] si è posta diagnosi di CIU. Di questi, 33 (67%) hanno presentato ASST e/o HR tests positivi e quindi risultavano affetti da AIU. La percentuale di CIU si riduceva quindi dal 53 al 17%. La combinazione allelica dei 3 polimorfismi del gene dell'IL-10 dava origine a 3 aplotipi nella popolazione studiata: GCC, ACC, ATA. I pazienti AIU erano portatori (in omo e/o eterozigosi) dell'aplotipo GCC e ACC in percentuale significativamente più elevata rispetto ai controlli (73% *vs.* 31%, p<0.01); l'aplotipo ATA, invece, era più frequente tra i controlli rispetto ai pazienti AIU (69% *vs.* 26%, p<0.01). Inoltre si è osservato nella nostra popolazione con AIU un'elevata frequenza dell'aplotipo DR3 del sistema HLA rispetto alla popolazione generale (32% *vs.* 13%, p= 0.02).
Conclusione. Il nostro studio suggerisce che la prevalenza delle forme autoimmuni tra le CIU in età pediatrica è elevata. I pazienti AIU presenterebbero con maggiore frequenza gli aplotipi del gene dell'IL-10 correlati in letteratura con alta produzione della citochina, e l'aplotipo HLA DR3, rispetto ai controlli.

Allergia alimentare e qualità di vita nei bambini in età prescolare e scolare

S. Caggiano[1], L. Indinnimeo[1], C. Celani[1], A. Rugiano[1], G. Giancane1, G. Penserini[2], L. Baldini[2], M. Duse[1]
[1]Servizio Speciale di Immunologia ed Allergologia Pediatrica-Dipartimento di Pediatria, Policlinico "Umberto I" - Sapienza, Università di Roma; [2]Dipartimento di psicologia Sapienza, Università di Roma

Background. Le allergie alimentari impongono un regime dietetico rigido, accompagnato da una scrupolosa osservanza delle prescrizioni mediche. Nei bambini e negli adolescenti le diete di esclusione possono causare ansia, frustrazioni, scarsa autostima e influenzare negativamente la loro qualità di vita.
Scopo dello studio. Analizzare la qualità della vita dei bambini con allergia alimentare a dieta di esclusione.
Materiali e metodi. Sono stati selezionati, nell'Ambulatorio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, 51 bambini di età compresa tra 7 mesi e 10,5 anni (età media 4.3 aa), con allergia alimentare (39% uovo, 42% latte, 5% kiwi, 6% pesce, 4% soia, 4% pomodoro) testata con i prick test e a dieta di eliminazione. Ai genitori è stato somministrato da uno psicologo il questionario sulla qualità della vita (FAQoL-PF per bambini di età 0-12 aa di DunnGalvin; sono considerati critici valori ≥ 3), composto da domande specifiche, diverse a seconda dell'età dei bambini (0-3 aa; 4-6 aa; 7-12 aa).
Risultati. Dei 51 bambini, 28 (54%) maschi, il 56% è poliallergico.
Nella fascia 0-3 aa (49% del campione) i valori QdV rientrano nella norma. I bambini di 4-6 aa hanno maggiori limitazioni sociali e alimentari con una QdV peggiore rispetto a quelli di 7-12aa (p<0,05); i bambini di 7-12 anni hanno maggiore preoccupazione per il cibo per la paura di avere reazioni. Il livello di ansia indotto dalla dieta è maggiore non solo nei bambini più grandi, ma anche nel sesso femminile, in cui la QdV è significativamente più compromes-

sa rispetto ai maschi (p<0,01). Come ovvio, i bambini con shock anafilattico e bambini pluriallergici presentano maggiori livelli di ansia rispetto al cibo a confronto del gruppo senza anafilassi (p<0,01) e ai monoallergici (p<0,05).
Conclusioni. Nella fascia di età 0-3 aa la dieta di esclusione non influenza la QdV: probabilmente i pazienti sono molto piccoli e inconsapevoli delle limitazioni alimentari e sociali. Nella fascia 4-6aa la QdV è influenzata negativamente dal senso di frustrazione e impotenza per le limitazioni connesse alla dieta anche in conseguenza del maggior controllo esercitato dai genitori nei loro confronti. Al contrario i bambini più grandi soffrono meno la limitazione della dieta, questo può essere imputabile alla gestione autonoma della relazione tra le esigenze della malattia e quelle dell'attività quotidiana, ma può essere anche legata all'esiguità numerica dei pazienti studiati a quest'età (4).

Un test spirometrico pericoloso

S. Caimmi, D. Caimmi, A. Marseglia, E. Borali, P. Bulzomì, E. De Sando, L. Artusio, I. Brambilla,, I. Brambilla, G. Masa, G.L. Marseglia
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia

L'asma è la causa più frequente delle malattie croniche dell'infanzia ed è al primo posto tra le malattie croniche responsabili dell'ospedalizzazione dei bambini e dell'assenteismo a scuola.
Presentiamo il caso di due pazienti afferenti all'ambulatorio di immunoallergologa pediatrica e malattie dell'apparato respiratorio della clinica pediatrica di Pavia affetti da asma. sottoposti a spirometria con test di broncodilatazione farmacologica. La spirometria è il sistema classico di misurazione della funzionalità delle viee aeree. Un incremento del FEV di almeno il 12%, dopo somministrazione di un broncodilatatore, è un indice significativo di asma.
Entrambi i nostri pazienti sono stati broncodilatati con salbutamolo, che è un beta2- adrenorecettore agonista e presenta potenti proprietà rilassanti sul muscolo liscio. È usato su larga scala come broncodilatatore nel trattamento delle patologie reattive delle vie aeree, come asma e patologie croniche ostruttive polmonari. I beta2-agonisti, incluso il salbutamolo, sono i broncodilatatori più efficaci e disponibili per il trattamento dell'asma.
Entrambi i nostri pazienti (una ragazza di 12 anni e un bimo di 8 anni) dopo 15 minuti dall'assunzione dello stesso hanno presentato una broncocostrizione rispettivamente del 23% e del 18 %, risoltasi con l'ausilio di ossigeno.
Il broncospasmo paradosso è un effetto avverso del salbutamolo e può essere pericoloso per la vita del paziente. È stato infatti dimostrato che può aumentare la reattività bronchiale e promuovere un'eccessiva contrazione della muscolatura liscia. I meccanismi proposti per tale effetto paradossale includono il broncospasmo secondario ad altre componenti presenti nella soluzione come il benzalconio cloruro, il clorofluorocarbone (usato come propellente) e l'acido oleico o la presenza dell'S-salbutamolo nella preparazione dell'albuterolo. È pertanto di fondamentale importanza per il clinico essere a conoscenza di tale effetto avverso, al fine di interrompere prontamente la somministrazione di tale farmaco.
L'azione del salbutamolo, nonostante il possibile effetto avverso in alcuni bambini, è una chiara indicazione della presenza di recettori beta adrenergici nelle vie aeree; inoltre fattori come l'edema, l'infiammazione, beta recettori insufficienti od inefficaci o una riduzione del tono della muscolatura liscia delle vie aeree possono contribuire all'effetto avverso in questione.
In conclusione se l'effetto paradosso del salbutamolo può essere possibile nei bambini, sarebbe utile disporre dei mezzi per identificare tali pazienti. Sarebbe infatti opportuno, nei bambini con wheezing, misurare la saturazione transcutanea durante la somministrazione di salbutamolo, e se necessario ricorrere alla somministrazione di ossigeno in caso di risposta paradossa al broncodilatatore.

Prurito: il ruolo eziopatogenetico delle parassitosi

S. Caimmi, D. Caimmi, A. Marseglia, I. Possenti, L. Artusio, I. Brambilla, P. Bulzomì, E. De Sando, G. Masa, G.L. Marseglia
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia

Numerosi quadri morbosi sono responsabili di prurito cutaneo.
La scabbia e la toxocariasi, ad esempio, sono infestazioni parassitarie, trasmissibili per contatto interumano e caratterizzate da elevata incidenza nella popolazione pediatrica, che possono indurre le medesime manifestazioni sintomatologiche, quali prurito e rash cutaneo.
Riportiamo il caso clinico di una bimba di 10 anni, giunta alla nostra attenzione per accertamenti in merito a persistenza di febbre elevata ed esantema cutaneo intensamente pruriginoso: la piccola è risultata affetta dalla inusuale associazione di scabbia e toxocariasi.
Quanto riportato sottolinea l'importanza, ai fini di un corretto iter diagnostico, non soltanto della storia clinica, da raccogliere in maniera comunque dettagliata, ma altresì di una attenta valutazione di segni e sintomi e di una mirata esecuzione di esami strumentali, che devono avere luogo anche dopo un periodo di terapia, per gettare luce su una nuova eventuale patologia.

Patologie professionali nell'infanzia

S. Caimmi, A. Marseglia, D. Caimmi, M. Re, E. De Sando, L. Artusio, I. Brambilla, P. Bulzomì, G. Masa, G.L. Marseglia
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia

L'allergia al sesamo e alla frutta secca in età pediatrica è in progressivo aumento in molti Paesi, rappresentando in particolare il 2-4% delle allergie alimentari nei Paesi europei, in quanto negli ultimi anni si è assistito ad un incremento dell'uso del sesamo nell'alimentazione occidentale e gli alimenti contenenti sesamo stanno diventando ubiquitari. Il sesamo è molto utilizzato nei prodotti da forno, nei ristoranti etnici e nei piatti vegetariani ed è inoltre raccomandato in caso di malattia celiaca per la scarsa presenza di glutine e un alto contenuto di sostanze nutrienti. Sembra quindi che l'aumento del consumo del sesamo sia alla base dei crescenti casi di reazioni allergiche sesamo-indotte.
Tra i maggiori allergeni del sesamo vi sono Ses i 1, Ses i 2 e Ses i 3 che presentano un'importante omologia con allergeni maggiori di altri alimenti, questo spiega perché la sensibilizzazione al sesamo è associata alla sensibilizzazione all'arachide nell'84,3% dei casi e ad altra frutta secca nel 55,3% dei casi, in particolare il 26,8% dei soggetti sensibilizzati al sesamo presenta una sensibilizzazione anche per la noce brasiliana e l'anacardio, il 29,2% per la mandorla e il 31,7% per la noce e la nocciola.
I dati ottenuti in alcuni studi indicano che l'allergia al sesamo tende a manifestarsi precocemente, in età infantile, e persiste nell'età adulta nell'80% dei casi, solo il 20% dei pazienti sviluppa tolleranza, ne consegue quindi che l'allergia al sesamo appartiene al gruppo delle allergie alimentari come quella al pesce e all'arachide che hanno un basso tasso di sviluppo della tolleranza, a differenza delle allergie alle proteine del latte vaccino e all'uovo in cui un'alta percentuale di bambini acquisisce la tolleranza entro i 3 anni di età.
Presentiamo il caso di una bimba in cura dall'età di 4 anno presso l'ambulatorio di malattie dell'apparato respiratorio della Clinica Pediatrica di Pavia per un'asma instabile e mal controllato fino all'età di 7 anni, quando, in seguito a riscontro di IgE specifiche per il sesamo a livello sierico e ad esclusione dalla dieta di tale alimento, la paziente ha presentato netto miglioramento clinico della sintomatologia, con un buon controllo della malattia. Ai prick test la paziente ha mostrato positività per nocciola, arachide e sesamo.
La sensibilizzazione al sesamo può essere acquisita per contatto, per ingestione e per via inalatoria e proprio quest'ultima è probabilmente la via attraverso cui la piccola si è sensibilizzata al sesamo, in quanto i genitori sono panettieri.
Le caratteristiche cliniche e la severità dei sintomi non sono predittive per lo sviluppo della tolleranza, così come non lo sono né l'età di insorgenza, né un'anamnesi personale positiva per allergia ad altri alimenti e né un'anamnesi familiare positiva per allergia.

L'immunoterapia sublinguale in bambini affetti da dermatite atopica estrinseca, allergici agli acari della polvere. Studio randomizzato sulla prevenzione della comparsa di asma e rinite

L. Caminiti, G. Crisafulli, D. Vita, V. Chirico, Giovanni Pajno
U.O. Allergologia Pediatrica-Policlinico Universitario-Università di Messina

Introduzione. L'immunoterapia allergene specifica, utilizzata attualmente per il trattamento delle malattie respiratorie allergiche IgE mediate, di recente è stata sperimentata anche per la terapia di altre patologie come l'Allergia Alimentare o la Dermatite Atopica estrinseca.
Il nostro studio è il primo trial con l'immunoterapia sublinguale(SLIT) condotto per valutare l'effetto preventivo sulla comparsa di asma e/odi rinite in bambini affetti da Dermatite Atopica estrinseca (DAE), IgE mediata, allergici agli acari della polvere di casa.
Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 38 bambini di età compresa tra 4 e 8 anni, di questi 30 sono stati considerati idonei per partecipare allo studio; essi sono stati randomizzati e divisi in due gruppi:15 bambini hanno praticato

la SLIT- Mix Dermathophagoides Pteronyssinus e Dermathophagoides Farinae –Staloral300 IR- Stallergenes.
La concentrazione utilizzata è stata la seguente 60 microgrammi/ml di Derp1 e 12/ml di Derp2: D. Pteronyssinus. 150microgrammi/ml di Derf1. D. Farinae.
Il secondo gruppo di 15 bambini ha praticato terapia farmacologia: emollienti, steroidi topici.
Antistaminici ed antibiotici per via generale al bisogno.
Il periodo di osservazione è durato 4 anni(2005-2008).Tutti i bambini erano affetti da Dermatite Atopica lieve-moderata- Scorad Index ≤ 40.
Risultati. Ventotto bambini hanno completato lo studio (SLIT n. 15, Gruppo di Controllo n. 13).
N. 2 (13%) pazienti dei 15 soggetti appartenenti al gruppo SLIT hanno presentato asma durante i quattro anni di trattamento.
N. 8 (61%) pazienti dei 13 soggetti appartenenti al gruppo di controllo hanno presentato asma o rinite durante il periodo dello studio (p<0.005).
Tra questi ultimi la maggior parte (n. 5) ha presentato la sintomatologia respiratoria durante il terzo anno di follow-up; tre pazienti durante il quarto anno.
Durante lo studio 4 bambini trattati con l'immunoterapia hanno presentato effetti indesiderati di grado lieve- moderato:prurito e/o bruciore alla bocca, dolori addominali, orticaria.
Questi pazienti hanno ridotto temporaneamente la dose e alla ripresa della dose normale 5 gocce al giorno x 5 giorni la settimana non hanno evidenziato la ricomparsa degli effetti indesiderati.
Conclusioni. In questo studio condotto in bambini con DAE nonostante il campione di popolazione studiato sia stato limitato, è stata evidenziata la possibilità di "ostacolare" la marcia atopica, dalla Dermatite Atopica all'Asma Bronchiale nel gruppo trattato con SLIT rispetto al gruppo di controllo.
Pertanto un effetto preventivo per la comparsa di patologia respiratoria può essere ottenuto in bambini con DAE, allergici agli Acari della polvere.

Come cambia la qualità della vita dopo una dopa?

S. Carraro[1], A.C. Frigo[2], M. Perin[1], S. Stefani[1], C. Cardarelli[1], E. Baraldi[1], S. Zanconato[1]
[1]Dipartimento di Pediatria, Unità di Allergologia e Pneumologia; [2]Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università di Padova

Background. I bambini affetti da allergia alimentare presentano un'alterazione della qualità della vita che si riflette su tutta la famiglia. Scopo dello studio è stato valutare la qualità di vita in bambini con allergia IgE-mediata al latte vaccino, prima e dopo la liberalizzazione del latte vaccino nella dieta, ottenuta tramite un protocollo di desensibilizzazione orale (DOPA).
Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio 30 bambini (età 3-12 anni) in dieta di eliminazione per allergia IgE-mediata al latte vaccino, con storia di pregressa reazione immediata, sottoposti a protocollo DOPA.
È stato utilizzato un questionario di valutazione della qualità di vita specifico per bambini affetti da allergia alimentare, compilato dai genitori (DunnGalvin et al., Clin Exp Allergy 2008;38:977-86). Il questionario è stato somministrato prima di iniziare la DOPA per il latte e al termine della stessa. Il questionario è costituito da domande che indagano 3 aspetti (emotivo [E], relativo all'ansia [A] e sociale [S]). Il numero di domande è diverso a seconda della fascia di età alla quale appartiene il bambino (< 4 anni, da 4 a 6 anni, da 7 a 12 anni). In ciascun bambino, il punteggio è stato espresso come percentuale rispetto al massimo punteggio ottenibile per la fascia di età, e la differenza tra i questionari pre e post è stata espressa come variazione percentuale rispetto al punteggio pre-DOPA. I dati sono stati riportati come mediana e range interquartile (IQR).
Risultati. Il nostro studio dimostra un miglioramento significativo in tutti gli aspetti della qualità della vita indagati (E +29.3% [0;+52.0]; A +59.8% [+23.3;+75.0]; S +63.8% [+35.5;+84.2]; p<0.001 per ciascun aspetto]. Confrontando tra loro le diverse fasce di età, per la componente dell'ansia è emersa una tendenza a un miglioramento più marcato con l'aumentare del'età (<4aa +39.3% [-10.0;+68.7]; 4-6aa +57.1.9% [41.9;+65.2]; 7-12aa +76.7% [+37.8;+81.6]).
Conclusioni. Il nostro studio dimostra che la reintroduzione del latte mediante protocollo DOPA in bambini allergici precedentemente a dieta di esclusione, consente di ottenere un significativo miglioramento nelle diverse aree della qualità della vita. Emerge inoltre che la componente dell'ansia tende a migliorare in modo più marcato con l'aumentare dell'età, suggerendo che l'ansia relativa all'allergia e alla necessità di seguire una dieta di eliminazione pesa soprattutto nei bambini più grandi.

Marcia atopica in una popolazione selezionata di bambini a rischio

C. Celani, D. Zappalà, A. Rugiano, S. Caggiano, G. Giancane, L. Leonardi, E. Bonci, M. Duse
Servizio Speciale di Immunologia ed Allergologia Pediatrica-Dipartimento di Pediatria- Policlinico Umberto I°, Sapienza - Università di Roma

Background. Con il termine di "marcia atopica" si intende l'evoluzione delle malattie allergiche che esordiscono con patologia cutanea o gastrointestinale, a cui poi seguono manifestazioni di allergia respiratoria. L'allergia alimentare è considerata il primum movens della successiva comparsa di ulteriori sensibilizzazioni e di sintomi allergici a carico delle alte e basse vie respiratorie.
Scopo dello studio. Valutare in un gruppo di bambini cutipositivi ad alimenti nella prima infanzia l'evoluzione della sensibilizzazione agli allergeni alimentari e inalanti e lo sviluppo delle malattie delle alte e basse vie respiratorie in età scolare.
Materiali e metodi. Lo studio è retrospettivo-prospettico. 363 bambini sensibilizzati a trofoallergeni entro i primi 3 anni di vita sono stati selezionati e richiamati a più o meno 10 anni di distanza per: compilare un questionario sui sintomi correlati all'allergia, eseguire skin prick test e spirometria prima e dopo broncodilatatore. 130 hanno compilato il questionario e 78 hanno completato il protocollo.
Risultati. Un gruppo con originaria positività allergica solo ad alimenti, (il 37,2%, 29/78), che aveva principalmente manifestazioni cutanee e gastrointestinali; un secondo gruppo positivo già al reclutamento anche ad inalanti, (il 62,8%, 49/78). A 7-10 anni di distanza, gli allergici solo ad alimenti si sono ridotti all'1,5%, gli allergici solo ad inalanti sono il 41%, quelli ad inalanti ed alimenti il 33,5%; il 23,1% si è negativizzato.
Conclusioni. I risultati del nostro studio confermano che nei soggetti positivi ad alimenti nei primi anni di vita, rivalutati a 7-10 anni, il 64,9% presenta sintomatologia rinitica, il 50,6% fa uso di spray o aereosol per migliorare la respirazione, il 36,4% ha ricevuto diagnosi di asma ed il 12,8% presenta dilatazione significativa dopo somministrazione di broncodilatatore. Di questi altri con broncoreattività, l'80% era precocemente sensibilizzato anche ad inalanti (p<0,01). In conclusione, terapia preventiva e misure ambientali andrebbero applicate ai bambini con IgE specifiche per alimenti ed inalanti nei primi anni di vita.

Progressione nel tempo del deficit selettivo di IgA (SIgAD) verso la ipogammaglobulinemia comune variabile (CVID)

S. Chiappa, M. Brusati, V. Folsi, M. Baronio, M. Vitali, G. Tampella, S. Bolognini, A. Soresina, R. Badolato, V. Lougaris, A. Plebani
Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Laboratorio di Medicina Molecolare "A. Nocivelli"

Il difetto selettivo di IgA (SIgAD) rappresenta la forma di immunodeficienza umorale più frequente, con una incidenza variabile tra 1:250 e 1:400 a seconda delle popolazioni incluse nei vari studi. Tipicamente, i pazienti affetti da SIgAD possono presentare una storia di infezioni respiratorie ricorrenti soprattutto in età scolare. Inoltre, questi pazienti possono presentare un'aumentata incidenza di malattie atopiche e/o autoimmuni. Nel 10% dei casi si riscontra presenza di SIgA in più componenti l'albero genealogico, inoltre, all'interno della stessa famiglia, vi possono esser casi di SIgAD e di ipogammaglobulinemia comune variabile, suggerendo che queste due forme di immunodeficienza possano rappresentare due espressioni fenotipiche differenti di uno stesso difetto genetico. Al riguardo non è infrequente osservare come pazienti esorditi con un deficit selettivo di IgA possano evolvere nel corso del tempo verso una ipogammaglobulinemia comune variabile. Riportiamo il caso di una paziente che esordita con difetto selettivo di IgA è in seguito evoluta verso una ipogammaglobulinemia comune variabile.
Metodi. La paziente D.M. è giunta alla nostra osservazione all'età di 5 anni per infezioni repsiratorie ricorrenti. La valutazione immunologica ha evidenziato un difetto assoluto di IgA (IgG: 980 mg/dl; IgA: <5 mg/dl; IgM: 76 mg/dl) in presenza di normali sottopopolazioni linfocitarie e valida risposta anticorpale alle vaccinazioni eseguite. D.M. ha eseguito regolarmente dei controlli annuali presso la nostra unità nel corso degli anni.
Risultati. Dopo 10 anni di follow-up, D.M. ha presentato una progressiva riduzione delle IgG e IgM sieriche (ultimi valori: IgG: 360 mg/dl; IgM: 12 mg/dl) con perdita della risposta anticorpale specifica. La storia clinica negli ultimi due anni si è complicata con astenia ed un aumento delle infezioni della basse vie respiratorie. L'immunofenotipo periferico ha evidenziato una riduzione delle

cellule B di memoria e assenza di plasmacellule. È stata posta quindi diagnosi di CVID. Sequenziamento del gene TACI, il gene più frequentemente mutato nei pazienti con CVID, non ha evidenziato mutazioni associate alla malattia.
Conclusioni. Il difetto selettivo di IgA viene spesso considerato come una immunodeficinenza umorale benigna senza rischi particolari. Considerata la reale possibilità della progressione di SIgAD in CVID, si rende necessario un follow-up clinico nel tempo di questi pazienti per meglio definire l'evoluzione del difetto immunologico inizialmente identificato ed instaurare quindi la terapia adeguata.

Childhood Asthma Control Test e asma da sforzo: studio su 92 bambini asmatici

I. Chinellato[1 2], A. Bodini[1], D. Peroni[1], G.L. Piacentini[1], A. L. Boner[1]
[1]Clinica Pediatrica - Università di Verona; [2]Clinica Pediatrica S. Maggiore - Università di Bari

Introduzione. Il controllo dell'asma è l'elemento più importante nella gestione del bambino asmatico. Tuttavia, sia i bambini asmatici che i loro genitori non hanno una buona percezione del controllo della malattia.
Oggetto dello studio. Stabilire una correlazione tra la bronco-ostruzione indotta dall'esercizio fisico (EIB) e la sua percezione attraverso le risposte soggettive al *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT).
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 92 bambini affetti da asma e afferiti c/o il nostro ambulatorio di pneumologia pediatrica. Tutti i pazienti hanno compilato la versione tradotta in italiano del C-ACT ed eseguito un test da sforzo (linee guida ATS/ERS), considerando positiva una caduta in percentuale del FEV_1 (ΔFEV_1) ≥ 13. Quindi, abbiamo messo in relazione le risposte al C-ACT con il ΔFEV_1% e con i livelli di controllo dell'asma secondo le linee guida GINA.
Risultati. Considerando l'intera popolazione di studio, 34 pazienti (36.9%) hanno uno score ≤ 19 o $\Delta FEV_1 \geq 13\%$. Solo in 6 (17.6%) bambini c'è una concordanza tra la positività al test da sforzo e risposta al questionario. Inoltre, non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra la risposta alla seconda domanda (QC2) relativa ai sintomi da sforzo fisico e il ΔFEV_1 (p=0.396) (Fig. 1), anche dopo un'analisi multivariata per fattori confondenti quali età, trattamento e sensibilizzazione allergica; mentre esiste una correlazione significativa (r=0.430, p<0.01) tra l'intero questionario per C-ACT score >19 e ΔFEV_1. In considerazione della discrepanza tra la risposta alla domanda QC2 e il test da sforzo, e della validità globale del C-ACT, abbiamo analizzato il "peso" di ogni domanda nel predire la EIB. I quesiti 4 della sezione del bambino (QC4) e 3 della sezione della mamma (QP3) relativi ai sintomi d'asma notturni sono risultati i più informativi in tal senso. In particolare, esiste una correlazione significativa tra ΔFEV_1 and QC4 ($\eta^2 = 0.105$, p=0.0057) e tra ΔFEV_1 and QP3 ($\eta^2 = 0.065$, p=0.0298). Inoltre, l'area sotto la curva ROC per la somma dei punteggi di QC4 e QP3 mostra un potere discriminante pari a 0.74 (95% CI: 0.61-0.85) quasi sovrapponibile a quello dell'intero questionario pari a 0.76 (95% CI: 0.81-0.94), dimostrando come il potere discriminante del C-ACT è quasi attribuibile interamente alla domanda QC4 e QP3.
Conclusioni. I nostri risultati confermano che il C-ACT è uno strumento valido nella gestione del bambino asmatico e suggeriscono che i quesiti sui sintomi d'asma notturni sono in grado di riflettere il livello di EIB, mentre la domanda specifica sulla EIB è associata ad un alto numero di falsi positivi e negativi.

Una strana reazione avversa alla SLIT: colpa della SCIT? Descrizione di un caso clinico

I. Chinellato, F. Cristofori, M. Berardi, T. Tronci, A. Dellino, V.P. Logrillo, S. Muro, M.S. Loffredo, M.F. Mastrototaro, F. Cardinale, L. Armenio
Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Università di Bari

Le reazioni locali sono le più comuni dopo la somministrazione di immunoterapia specifica sottocutanea (SCIT) e sublinguale (SLIT): dolore nel punto di inoculo, prurito ed edema per la SCIT e prurito orale, rinite e edema periorale per la SLIT.
Di seguito riportiamo il caso di una insolita reazione avversa alla SLIT.
La piccola M. di anni 11 è giunta alla nostra osservazione per la prima volta ad Ottobre 2009. Dall'età di 3 anni circa, la piccola aveva presentato rinite persistente per cui all'età di sei anni aveva eseguito SPT che documentavano una positività per D. Pteron (diametro medio 10 mm) e D. Farinae (diametro medio 9.5 mm). Pertanto ad Aprile 2007, aveva cominciato SCIT per acari. Ad Aprile 2009, a seguito della comparsa di reazioni locali accentuate (braccio destro), la SCIT veniva interrotta.
Per il persistere della sintomatologia rinitica, ad Ottobre 2009 è stata condotta c/o la nostra Clinica ove ha eseguito SPT, sovrapponibili ai precedenti, RAST con metodo UniCAP (D. Pteron 15.0 KUA/l; D. Farinae 8.91 KUA/l), ECP e spirometria risultati nella norma. Confermata la diagnosi di rinite severa persistente, iniziava SLIT per acari. Ad un mese dall'inizio della SLIT (dose 4 gtt/die), la piccola M. presenta lieve edema del labbro inferiore, regredito spontaneamente, associato a modica iperemia del braccio destro nella sede della pregressa iniezione sottocutanea. Il giorno dopo, a seguito di una manifestazione orticarioide nella stessa sede, con comparsa di pomfi sparsi sui vari punti di inoculo della SCIT (foto 1), i genitori conducono la piccola in ambulatorio, per cui viene prescritta terapia antistaminica e riduzione della dose a 3 gocce/die per un settimana. Alla sospensione dell'antistaminico, in seguito alla somministrazione della dose di SLIT, comparsa di lesione eritemato-edematosa dolente (foto 2) nel punto incriminato: si consiglia sospensione della SLIT.
Non sono stati descritti in letteratura casi analoghi. Questa reazione nel punto di inoculo della SCIT potrebbe essere una risposta di recall provocata dalla SLIT, sebbene i possibili meccanismi patogenetici implicati rimangano ancora incerti.

Concentrazione di vitamina D nel siero, funzionalità respiratoria e livelli di controllo dell'asma in 75 bambini asmatici

I. Chinellato[1 2], Diego Peroni[1], Alessandro Bodini[1], Giorgio L. Piacentini[1], Attilio L. Boner[1]
[1]Clinica Pediatrica - Università di Verona; [2]Clinica Pediatrica S. Maggiore - Università di Bari

Introduzione. Studi epidemiologici hanno dimostrato una correlazione tra bassi livelli di vitamina D nel siero e ridotta funzionalità repiratoria nell'adulto, e epoca di comparsa e severità dell'asma nel bambino. Solo uno studio ha valutato la associazione tra livelli di vitamina D nel siero e markers di severità dell'asma.
Oggetto dello studio. Valutare l'associazione tra i livelli di vitamina D nel siero, funzionalità respiratoria e livelli di controllo dell'asma nei bambini.
Materiali e metodi. Abbiamo studiato la correlazione tra la concentrazione di 25-idrossivitamina D (25[OH]D) nel siero, spirometria basale e livelli di controllo dell'asma, valutati secondo le linee guida GINA e con il Childhood Asthma Control Test (C-ACT), in 75 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 11 anni (età media 9.6 ± 1.7) afferiti al nostro centro.
Risultati. Dei 75 bambini, solo 7 (9.33%) presentano valori desiderabili di vitamina D nel siero (≥ 30-40ng/ml), 28 (37.33%) valori insufficienti (tra 20 e 30 ng/ml) e 40 (53.34%) valori deficienti (<20 ng/ml). È stata trovata una significativa correlazione inversa tra FVC% del predetto e livelli sierici di 25[OH]D (p<0.0013); abbiamo dimostrato la stessa correlazione, ai limiti della significatività statistica (p=0.09), tra FEV_1 e livelli di 25[OH]D. I soggetti con asma ben controllato (46.7%) presentano livelli maggiori di 25[OH]D nel siero rispetto ai bambini parzialmente (46.7%) e non controllati (6.6%) con valori rispettivamente pari a [mediana (Q1;Q3)] 22.3 (16.3;25.4), 17.8 (11.8;21.1), and 18.1 (15.0;18.5) (p=0.0015). Esiste, inoltre, una correlazione positiva tra livelli di 25[OH]D nel siero e C-ACT (r=0.37; p<0.002).
Conclusioni. I nostri risultati indicano che l'ipovitaminosi D è frequente in questa coorte di pazienti asmatici che vivono nel Nord dell'Italia. Inoltre, abbiamo osservato che in questi bambini bassi livelli di vitamina D sono associati ad una riduzione della funzionalità respiratoria e, soprattutto, ad un ridotto controllo dell'asma.

Allergia al veleno di imenotteri: sicurezza ed efficacia dell'immunoterapia specifica

F. Cipriani, G. Ricci, M. Torricelli, A. Giannetti, V. Piccinno, F. Bellini, M. Masi
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

Introduzione. L'allergia al veleno di imenotteri rappresenta una causa importante di anafilassi ed incide negativamente sulla morbilità e sulla qualità della vita dei pazienti affetti. L'immunoterapia specifica rappresenta l'unica terapia in grado di prevenire reazioni sistemiche severe.
Obiettivi. Obiettivo dello studio è quello di determinare la sicurezza e l'efficacia dell'ITS desensibilizzante, effettuata su pazienti pediatrici secondo la via classica sottocutanea.
Metodi. Sono stati esaminati i parametri clinici e di laboratorio di 9 pazienti in terapia con ITS per veleno di imenotteri, effettuata con metodo convenzionale s.c., da almeno 12 mesi. Di ogni paziente sono stati determinati i livelli di IgEs all'inizio dell'ITS e ad intervalli regolari dopo l'inizio della terapia ed è stato calcolato l'*indice di decremento mensile* sulla base del valore iniziale e dell'ultimo valore rilevato.

Risultati. Tra i 9 pazienti presi in esame (età 6-17 anni), 4 sono risultati atopici e 5 non atopici (senza altre allergie con normali livelli di IgE totali). Tra i non atopici 2 pazienti sono figli di apicoltori e 3 vivono in campagna, mentre tra gli atopici 3 vivono in città e solo uno in campagna. Tutti hanno manifestato una reazione generalizzata prima dell'ITS a seguito della puntura. L'ITS è stata effettuata per *Apis mellifera* in 5 pazienti, in 2 pazienti per *Vespula spp.* e in 2 per *Polistes spp.* Reazioni locali dopo la somministrazione del vaccino sono state osservate per 5 pazienti su 9 (55,6%), un solo paziente ha manifestato reazione generalizzata (orticaria) durante l'ITS (11,1%). A distanza variabile (6-24 mesi) dall'inizio della terapia 4 pazienti sono stati nuovamente punti dalla stessa specie di imenottero e nessuno di loro ha manifestato reazioni generalizzate, ma solo gonfiore ed eritema locali. Il trend dei livelli di IgEs ha mostrato un calo nel primo anno di ITS e l'*indice di decremento mensile* aumenta con l'aumentare del livello di IgEs pre-ITS e diminuisce con l'aumentare dell'età del paziente.

Conclusioni. L'ITS desensibilizzante effettuata con metodo convenzionale s.c. in pazienti pediatrici con allergia al veleno di imenotteri si è rivelata una terapia con scarsi effetti collaterali sistemici e con buona efficacia (nessuna reazione severa nei 4 soggetti di nuovo punti). I pazienti ad alto rischio di sviluppare allergia al veleno di imenotteri, perché figli di apicoltori o perché vivono in ambienti a rischio, sono per la maggioranza non atopici (5/6, 83,3%). A distanza di 12 mesi dall'inizio dell'ITS è possibile rilevare un trend in calo dei livelli di IgEs, con un *indice di decremento mensile* proporzionale al livello iniziale pre-ITS ed inversamente proporzionale all'età del paziente.

Alterazioni gastrointestinali in pazienti affetti da sindrome di DiGeorge

E. Cirillo, A. Fusco, V. Gallo, F. Maio, I. Vigliano, G. Giardino, L. Valentino, G. Aloj, C. Pignata

Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

La sindrome di DiGeorge (DGS) rappresenta la più comune sindrome da microdelezione con frequenza approssimativa stimata intorno a 1:4000 nati vivi. Le caratteristiche principali del disordine sono la tetania ipocalcemica neonatale, l'immunodeficienza, le alterazioni cardiache e le anomalie facciali. Disturbi gastrointestinali sono stati generalmente descritti nel primo anno di vita. Sinora sono stati descritti difficoltà di alimentazione, stipsi cronica, scarso incremento ponderale, atresia esofagea, ernia diaframmatica, malformazioni anali. Scopo di questo studio è stato valutare la prevalenza dei disordini gastrointestinali ed esaminare gli eventuali meccanismi patogenetici che sottendono il danno intestinale in una coorte di 15 bambini DGS di età superiore ad 1 anno seguiti presso il nostro Centro. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinico-anamnestica e laboratoristica per i principali markers di danno intestinale quali anticorpi anti-gliadina (AGA), anti-transglutaminasi (TGasi), anti-endomisio (EMA), calprotectina fecale al fine di identificare segni di enteropatia. Il 46% dei pazienti presentava segni clinici di coinvolgimento gastroenterico. In particolare il 33% presentava disordini funzionali (malattia da reflusso gastroesofageo, stipsi, dispepsia), mentre il 13% storia di diarrea cronica. In un solo caso veniva riscontrato un quadro di atresia duodenale con megacolon agangliare. Alla diagnosi e durante il follow-up il 53% dei pazienti presentava persistente positività per AGA IgA e IgG. In nessun caso veniva riscontrata positività per TGasi IgA o EMA. In 2 pazienti veniva riscontrata positività per TGasi IgG. L'analisi immunoistochimica praticata su biopsie duodenali in due pazienti permetteva di identificare in un solo paziente un lieve aumento di linfociti intraepiteliali (IEL) CD3+ (38%, VN<34%), TCRgd+ (5.6, VN<3.4%), CD25+ (7%, VN<4%). I valori di calprotectina fecale risultavano persistentemente elevati nel 16% dei pazienti. In conclusione, i nostri dati indicano che, anche in assenza di un quadro clinico conclamato, vi sia nella Sindrome di DiGeorge un coinvolgimento intestinale. Tuttavia la negatività di biomarkers di malattia celiaca suggerisce l'ipotesi di un quadro di enteropatia di diversa patogenesi.

Dress syndrome indotta da assunzione di mesalazina e riattivazione di HHV-6

F. Conti[1], V. Santilli[1], A. Scarselli[1], S. Corrente[1], S. Sinibaldi[1], E. Galli[2], C. Cancrini[1]

[1]Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Università di Roma Tor Vergata ed Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Centro Ricerche Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

La Dress syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and systemic symptoms) è una reazione da ipersensibilità rara e severa che si sviluppa 2-6 settimane dopo esposizione a farmaci quali antiepilettici, allopurinolo, amminocicline e sulfonamidi. Si caratterizza per un coinvolgimento multisistemico, eosinofilia nel 90% dei casi e presentazione clinica variabile. In molti pazienti si osserva un'infezione o una riattivazione da HHV-6, probabilmente coinvolta nella patogenesi della malattia. La diagnosi è posta sulla base della presenza di almeno 3 dei seguenti criteri: esantema, anomalie ematologiche (eosinofilia >1.5x10^9/l e/o presenza di linfociti atipici nel sangue periferico), coinvolgimento sistemico con linfoadeomegalia o epatite, nefrite interstiziale, polmonite interstiziale e cardite.

Descriviamo il caso di un bambino di 7 anni venuto alla nostra osservazione per rash maculopapuloso e febbre (40°C) affetto da deficit di IgA e colite ulcerosa aspecifica in trattamento da 4 settimane con mesalazina. L'esame obiettivo all'ingresso evidenziava elementi papulosi rosso-vinosi confluenti al volto e al tronco, edema del volto, epatosplenomegalia e linfoadenopatia laterocervicale, ascellare ed inguinale. Le lesioni cutanee diffuse sono andate incontro a risoluzione per desquamazione furfuracea.

Gli esami ematici hanno mostrato leucocitosi, linfocitosi, eosinofilia, incremento degli indici di funzionalità epatica e di colestasi e presenza di linfociti attivati nello striscio di sangue periferico. Indagini microbiologiche hanno escluso le cause infettive di linfadenopatia ed epatite. È stata evidenziata una positività su sangue e saliva per HHV-6. Il riscontro di tali elementi clinici e di laboratorio in associazione al dato anamnestico di terapia con Mesalazina hanno permesso di porre diagnosi di Dress syndrome associata a somministrazione di Mesalazina e riattivazione di HHV-6, escludendo Steven Johnson syndrome, Lyell syndrome, Staphylococcal-Scalded Skin syndrome. Il paziente è stato pertanto trattato con terapia steroidea, con risoluzione rapida del quadro clinico, senza presentare alcuna sequela a lungo termine.

In conclusione, poiché le "sindromi da ipersensibilità a farmaci" sono caratterizzate da elevate morbilità e mortalità dovrebbero essere sempre considerate in presenza di una reazione cutanea grave con anamnesi positiva per assunzione di farmaci specifici, al fine di consentire una corretta gestione clinico-terapeutica. In particolare il riscontro di eosinofilia, il coinvolgimento sistemico e l'infezione da HHV-6 orientano verso la diagnosi di Dress syndrome.

Corea: sintomo iniziale di di Lupus eritematoso sistemico?

A. Cirisano[1], P. Comberiati[2], F. Paravati[1]

[1]U.O.C di Pediatria, Ospedale S. Giovanni di Dio, Crotone; [2]Clin. Ped. Sapienza, Università Roma

Il Lupus eritemoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica che colpisce diversi organi e tessuti compreso il SNC.

La corea è una malattia del SNC che può essere primitiva o secondaria. È caratterizzata da movimenti rapidi, irregolari e afinalistici a carico di quasi tutti i distretti corporei a livello dei quali si susseguono in maniera non stereotipata.

M. è una ragazza di 13 aa giunta alla nostra osservazione nel novembre 2009, perché presentava da alcuni giorni una sintomatologia ingravescente caratterizzata da movimenti involontari ai quattro arti, difficoltà al mantenimento della stazione eretta e della deambulazione.

All'ingresso la ragazza era vigile, orientata ma disartrica, atassica con tremori posturali degli arti, del tronco e del capo. Negativa l'anamnesi prossima e remota per patologie infettive. L'esame clinico deponeva per una corea, abbiamo indirizzato le indagini su tutte le patologie correlate ad essa ed iniziata terapia con carbamazepina e tetrabenazina.

Sono stati eseguiti esami di laboratorio, strumentali TAC, RMN encefalo, rachicentesi, ecocardio e ricerche genetiche (corea di Huntington, neuroacantocitosi, etc) che hanno fatto escludere lesioni vascolari, disordini metabolici, patologie endocrine quali l'ipertiroidismo, cardiopatie, policitemie e malattia reumatica.

Le alterazioni di laboratorio riscontrate sono state una ipocomplementemia, ipergammaglobulinemia e la positività degli anticorpi anti DNA, antinucleo e anti LKM.

Dopo la prima settimana di trattamento si è avuto un miglioramento clinico progressivo, dopo circa tre settimane di degenza la ragazza veniva dimessa in terapia con tetrabenazina.

Nei due mesi seguenti la ragazza ha continuato a migliorare ricuperando il completo controllo dei movimenti, gli esami hanno confermato le alterazioni di laboratorio precedentemente descritte ed anche la positività degli anticorpi antifosfolipidii. Ad oggi, la ragazza, avviata ad uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio, non ha manifestato una ripresa della sintomatologia neurologica nonostante la riduzione al minimo dosaggio della tetrabenazina. Viene

segnalato questo caso, per la possibilità, descritta in letteratura, che la corea rappresenti un sintomo isolato di esordio del LES.

Bibliografia di riferimento

Kukla LF, Reddy C, Silkalns G, Prasad M. *Systemic lupus erythematosus presenting as chorea.* Arch Dis Child 1978;53:345-7.

Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. *Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus.* Clin Rheumatol 2004;23:395-9.

Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR. *Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus.* J Child Neurol 2000;15:803-7.

Dermatite non solo atopica: descrizione di due casi di sindrome da Iper IgE (HIES)

S. Corrente[1], R. Moretti[3], F. Angelini[3], A. Finocchi[3], A. Scarselli[3], F. Conti[3], E. Freda[3], S. Graziani, . Silenzi[1], M.L. Yammine[1], V. Moschese[1], L. Chini [1], C. Cancrini[3]

[1] Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico di Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; [2] Dip. Sanità Pubblica e Biologia cellulare, Università di Roma Tor Vergata; [3]D.P.U.O., Opsedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'eczema atopico è una manifestazione cutanea spesso espressione di malattia allergica. Tale condizione, se associata ad altri sintomi potrebbe essere l'espressione di un immunodeficit.

Descriviamo la storia di GP e BL di 15 e 10 anni, giunti alla nostra osservazione per eczema atopico grave insorto nel primo mese di vita e poco responsivo ai trattamenti convenzionali. Entrambi presentavano valori elevati di IgE totali (>2000 UI/ml), eosinofilia, prick test positivi per alimenti ed inalanti e una anamnesi positiva per infezioni ricorrenti della cute e vie respiratorie.

In particolare GP aveva presentato una polmonite con pneumatocele, ascessi cutanei e dentari ricorrenti, calazi e fratture delle ossa lunghe.

Le indagini immunologiche eseguite (dosaggio Immunoglobuline, sottoclassi IgG, sottopopolazioni linfocitarie e risposta anticorpale specifica per *H. Influenzae, S. Pneumoniae* e tossina del *C. Tetani*) erano nella norma.

Viste le manifestazioni cliniche e gli elevati valori di IgE, abbiamo sospettato una Sindrome da Iper IgE (HIES) e utilizzato lo score diagnostico proposto da B. Grimbacher et al. I punteggi sono stati 64 per GP (diagnosi certa) e 40 per BL (diagnosi probabile).

In letteratura è stato riportato che la mutazione del gene STAT3 è responsabile di alcune forme di HIES e che questi pazienti hanno una riduzione dei linfociti Th17 e IL-17. Pertanto nei nostri pazienti abbiamo studiato sia la mutazione del gene STAT3 sia la produzione di IL-17 attraverso saggi funzionali stimolando PBMC autologhi con mitogeni, antigeni batterici e fungini.

In GP (*STAT3* mutato), la produzione di IL-17 era assente mentre in BL (*STAT3* wild-type) era simile a quella dei controlli sani age-matched. In entrambi i pazienti rimaneva conservata la produzione di INF-gamma.

In conclusione di fronte a dermatite atopica grave ad esordio precoce, associata ad altri sintomi non giustificati dalla sola atopia, bisogna sospettare un immunodeficit. In particolare, nel sospetto di HIES potrebbe essere utile indagare la produzione di IL-17 *in vitro*, al fine di discriminare i pazienti con probabile difetto della pathway STAT3-IL17, prima di avviare l'indagine genetica.

Effetti di *Lactobacillus gg* sul tempo di acquisizione della tolleranza in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino

L. Cosenza, R. Nocerino, M. Tardi, A. Coruzzo, M. Di Costanzo, G. Terrin, A. Passariello, S. Ruotolo, R. Berni Canani

Dipartimento di Pediatria e Laboratorio Europeo per la Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università "Federico II", Napoli.

Background. *Lactobacillus GG* (LGG) modula alcune funzioni del sistema immunitario ed è stato proposto nella prevenzione e trattamento delle malattie allergiche dell'età pediatrica. Abbiamo valutato se l'aggiunta di LGG ad un idrolisato spinto di caseina (ISC) è in grado di influenzare il tempo necessario al raggiungimento dell'acquisizione della tolleranza in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV).

Metodi. Bambini di età compresa tra 1-36 mesi con diagnosi di APLV IgE- o non-IgE-mediata, confermata tramite test di provocazione orale (TPO), sono stati assegnati in maniera random al momento della diagnosi a due diversi interventi dietetici: gruppo 1, ISC; gruppo 2, ISC contenente LGG ($2.1x10^4$ CFU/g polvere). L'acquisizione della tolleranza è stata valutata mediante TPO eseguito da pediatri non edotti sul tipo di intervento nutrizionale praticato dopo sei mesi dall'inizio dell'intervento nutrizionale.

Risultati. Sono stati arruolati 50 pazienti, 25 per gruppo, (30 maschi, 60%; età 8.6 m, 6-11 95%CI; peso 9.9 kg, 9-11 95%CI; APLV IgE-mediata 21, 42%). Alla diagnosi i sintomi di APLV erano gastrointestinali (63.9%), cutanei (44.2%) e respiratori (21.3%). Dopo sei mesi dall'inizio della dieta di esclusione la tolleranza è stata acquisita in 6 su 25 bambini nel gruppo 1 (24%) ed in 15 su 25 nel gruppo 2 (60%) (p=0.01). L'analisi di regressione lineare ha rilevato che il risultato è influenzato positivamente dalla presenza di sintomi gastrointestinali (B+2.2, p=0.26), ma non dall'età alla diagnosi, sesso, presenza di sintomi extra-intestinali e meccanismo IgE o non-IgE-mediato.

Conclusioni. L'aggiunta di LGG ad un ISC riduce significativamente il tempo di acquisizione della tolleranza nel bambino con APLV. Ulteriore studi sono in corso per determinare i meccanismi alla base di questo effetto.

Peculiarità della composizione plasmatica degli acidi grassi nel bambino affetto da allergia alimentare

L. Cosenza[1], S. Ruotolo[1], E. D'Auria[3], G. Terrin[1], M. Tardi[1], A. Coruzzo[1], C. Agostoni[4], E. Riva[3], M. Giovannini[3], R. Troncone[1 2], R. Berni Canani[1 2]

[1]Dip. Pediatria e [2]Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie indotte da Alimenti, Università "Federico II", Napoli; [3]Dip. di Pediatria, Università di Milano; [4]Dip. Scienze Materne e Pediatriche, Università di Milano, Fondazione IRCCS C. Granda Osp. Maggiore Policlinico, Milano

Background. La dietoterapia è l'unica strategia terapeutica per bambino affetto da allergia alimentare (AA). Un apporto appropriato di acidi grassi essenziali (EFA) è cruciale per la salute del bambino. Una dietoterapia non corretta può incidere non solo sul corretto apporto di calorie totali ma anche su quello degli EFA.

Scopi. Valutare la composizione plasmatica degli EFA nel bambino con AA in corso di dietoterapia.

Metodi. Studio prospettico, multicentrico su bambini con AA (età 6-36 m) in dietoterapia da almeno 30 gg e controlli sani. Composizione plasmatica degli EFA valutata, dopo estrazione lipidica con il metodo di Folch, con gas-cromotografia all'arruolamento (T0) e dopo 6 mesi dall'inizio di una consulenza dietetica (T1).

	Controlli T0	Bambini con AA T1
Saturi	34.0 (33-37)	33.0 (32-36) 35.0 (31-36)°
Monoinsaturi	22.0 (20-23)	28.0 (27-33)* 30.0 (29-32)
Polinsaturi	42.0 (40-43)	37.4 (35-38)* 34.0 (31-35)°
18:2n-6 (linoleico)	30.0 (29-31)	25.0 (24-28)* 23.0 (21-24)°
20:3n-6 (homoγ-linolenico)	1.6 (1.4-2.0)	1.2 (1.0-1.7)* 1.4 (1.3-1.9)°
20:4n-6 (arachidonico)	6.9 (5.7-7.2)	5.7 (5.4-6.3)* 6.4 (5.0-7.1)
18:3n-3 (α-linolenico)	0.28 (0.22-0.36)	0.33 (0.22-0.40) 0.24 (0.19-0.36)°
20:5n-3 (ecosapentaenoico)	0.27 (0.16-0.32)	0.28 (0.19-0.40) 0.26 (0.13-0.46)
22:6n-3 (docoesanoico)	1.5 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-1.9) 1.3 (1.0-1.4)°

*p<.05 T0 pz con AA vs. controlli; **pz con AA a T0 vs. a T1.

Risultati. Sono stati arruolati 66 controlli sani (42 maschi, 63.6%; età media 20.3 m, 17.7-22.8 95%IC) e 86 bambini con AA: 54 maschi, 62.8%; età media 18.9 mesi (16.5-21.3 95%IC); durata media dieta di esclusione da 10.8 m (8.0-13.9 95%CI), con AA a latte vaccino (88.4%), uova (50%), soia (8.1%), pesce (8.1%), pomodoro (7%), frumento (5.8%), legumi (4.7%), riso (3.5%). I 76 pazienti affetti da APLV ricevevano: idrolisato di caseina (25.9%), latte di soia (25.9%), latte di riso (11.8%), idrolisato di soia (7.8%), idrolisato di sieroproteine (6.5%), miscela di am.acidi(3.9%), idrolisato di riso (2.6%), latte materno (2.6%). La Tabella mostra la composizione plasmatici degli EFA (mediana % peso, IQR) riscontrate nella popolazione studiata.

Conclusioni. Bambini con AA a dieta di eliminazione sono a maggiore rischio di una inadeguata composizione plasmatica di EFA, in particolare di PUFA. Il dato è di interesse per il pediatra considerando il ruolo cruciale degli EFA sul normale sviluppo corporeo e neurologico del bambino e sui meccanismi di immunoregolazione. La patogenesi di questa condizione è multifattoriale e meritevole di studi futuri.

Hyper IgE syndrome (HIES): associazione genotipo-fenotipo

R.M. Dellepiane[1], P. Pavesi[1], C. Woellner[2], M. Raimondi[1], L. Beilis[1], B. Grimbacher[2], M.C. Pietrogrande[1]

[1]Clinica Pediatrica II-Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca´ Granda; [2]Department Immunology and Molecular Pathology, Royal Free Hospital-University College London

Introduzione. La sindrome di Giobbe o sindrome da Iper IgE (HIES) è una rara immunodeficienza sindromica caratterizzata da elevati livelli serici di IgE, grave dermatite cronica, frequenti infezioni da *S. aureus* della cute e dei polmoni con formazione di pneumatoceli, candidiasi mucocutanea cronica, facies caratteristica, anomalie scheletriche e dentarie. Sono state identificate una forma autosomica dominante (mutazioni del gene STAT3) e forme più rare autosomiche recessive con mutazione nel gene TYK2 e DOCK8, responsabili di fenotipi differenti.

Scopo. Attenta rivalutazione nella nostra casistica dell'associazione genotipo-fenotipo.

Metodologia. 9 pazienti con HIES (età alla diagnosi tra 2 e 37 anni) sono stati sottoposti ad indagini genetiche; in 2 casi l'identificazione della mutazione è avvenuta post-mortem. Mutazione del gene STAT3, localizzato sul cromosoma17, è stata individuata in 6 pazienti (4M, 2F) e del gene DOCK8, localizzato sul cromosoma 9, in un paziente, in 2 casi non è stata ancora identificata la mutazione.

Nel gruppo STAT3, 4 presentavano una mutazione classica, in uno era assente tutto l'esone 12, tutti con gli score clinici NHI [1] più alti (76,68,66,65,63). In questi 5 pazienti erano presenti facies tipica, anomalie dentarie (ritenzione dei denti decidui, ritardo nell'eruzione dei denti permanenti, malocclusione, prognatismo), dermatite dal primo anno di vita, ripetuti ascessi freddi, infezioni respiratorie ricorrenti e formazione di pneumatoceli. Uno di questi pazienti, con diagnosi all'età di 37 anni, è deceduto per patologia neoplastica. Nel sesto paziente con score 58 e fenotipo "mild" è stata identificata una nuova mutazione missense nell'esone 22.

Mutazione del gene DOCK8 è stata riscontrata in un solo paziente con score NHI 49 e caratteristiche cliniche differenti: lievi anomalie facciali e dentarie, interessamento polmonare prevalentemente interstiziale con assenza di pneumatoceli e leucoencefalopatia multifocale progressiva da infezione da JC virus con exitus all'età di 8 anni.

Conclusioni. Le differenti mutazioni geniche responsabili della HIES hanno finalmente fornito una spiegazione patogenetica delle diverse caratteristiche cliniche dei nostri pazienti, in particolare delle

infezioni da piogeni nei pazienti con mutazione STAT3 e delle gravi infezioni virali nei pazienti con mutazione DOCK8.

Lo score recentemente proposto dalle Linee Guida per i pazienti HIES [2] sarà di ausilio al clinico per individuare i pazienti con mutazione STAT3.

Bibliografia

1 Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. *Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder.* N Engl J Med 1999;340:692-702.

2 Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. *Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:424-32.

Non tutto è asma!!

I. Dello Iacono, M.G. Limongelli, A.M. Basilicata, A. De Simone, M. Majorana, R. Rabuano, C. Parente. E. Varricchio, G. Vetrano

U.O.S. di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli Benevento

I.S. di 8 aa, viene condotta in PS, tramite 118, per la improvvisa comparsa, nel pomeriggio, mentre era intenta a fare i compiti, di intensa difficoltà respiratoria, associata a difficile emissione dei suoni, con evidente balbuzie. L'anamnesi patologica remota rivelava che, all'età di tre anni, la bambina aveva subito un intervento di ematoma subdurale, conseguente a trauma cranico. Inoltre, circa 48 ore prima, a scuola, subito dopo aver soffiato dei palloncini di plastica, la piccola aveva presentato una crisi di tosse stizzosa, seguita da modica dispnea, della durata di pochi minuti. Tale sintomatologia si era ripetuta la mattina del ricovero, sempre a scuola e le insegnanti escludevano che, in quel momento, la bambina stesse mangiando o avesse in mano qualche piccolo oggetto che poteva, inavvertitamente, aver portato alla bocca, o che avesse, nuovamente, soffiato dei palloncini. All'ingresso, nel nostro PS, la bambina si presenta molto agitata e risponde alle domande che le vengono poste con voce roca e con una evidente balbuzie che, fino a quel momento, non aveva mai presentato. Vengono eseguite: TC cranio (in considerazione della pregressa patologia neurochirurgica), Rx laterale dell'epifaringe ed Rx-grafia del torace: negativi. Per la presenza di lieve tirage e cornage, viene praticata Adrenalina per aerosolterapia e la sintomatologia sembra attutirsi. Si ricovera in osservazione. Durante la notte si assiste ad una modifica della sintomatologia respiratoria, con la comparsa di intenso sibilo espiratorio e reperto ascoltatorio di broncostruzione diffusa. Sparisce il disturbo del linguaggio. Inizia, pertanto, terapia con beta2 stimolante per aerosolterapia e cortisonico per os, senza alcun miglioramento nelle ore successive. La persistenza della dispnea, prevalentemente espiratoria, con intenso gemito ma senza impegno della muscolatura accessoria, contrasta con il quadro clinico di una bambina affatto compromessa nelle condizioni generali, né nell'umore. Si esegue una spirometria basale che, inaspettatamente, risulta del tutto normale. Gli SPT per inalanti e per latice (compreso il Prick by Prick con guanto), risultano tutti negativi. A questo punto, in base all'anamnesi dell'improvvisa comparsa della sintomatologia respiratoria dopo aver soffiato dei palloncini in una bambina che fino a quel momento non aveva mai presentato alcun disturbo respiratorio, al reperto ascoltatorio di una broncostruzione diffusa non rispondente al trattamento specifico, alla normalità della funzionalità respiratoria, richiediamo una broncoscopia, nel sospetto di una sindrome da inalazione. La bambina viene sottoposta a broncoscopia presso l'Ospedale Santobono di Napoli e l'indagine evidenzia un quadro di flogosi bronchiale diffusa, messa in relazione con polvere inerte, verosimilmente contenuta all'interno dei palloncini soffiati a scuola qualche giorno prima. Si effettua bronco lavaggio con soluzione fisiologica e cortisonico e la piccola viene dimessa in pieno benessere.

Il caso clinico descritto offre lo spunto per riflettere sul dato che, un quadro di asma resistente al trattamento, debba far pensare anche ad altre cause di dispnea; nel nostro caso specifico, si è trattato di una inalazione di polvere inerte.

Bibliografia di riferimento

Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2009

Il tacrolimus in gocce oculari nel trattamento della cheratocongiuntivite vernal resistente alla ciclosporina

L. Di Grande, S. Contestabile, S. Tucci, E. Rossi, N. Pucci, E. Novembre

Centro di Allergologia, CP II, Ospedale "A. Meyer", Firenze

Background. La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una affezione cronica oculare a riacutizzazione primaverile, che espone al rischio di danni permanenti al visus. I corticosteroidi topici rappresentano spesso l'unico trattamento efficace, ma gravi effetti collaterali sono possibili con un loro utilizzo prolungato. La ciclosporina (Cyc) in gocce oculari è stata utilizzata con successo, sebbene per brevi periodi e in un numero limitato di pazienti. Nell'8-10% dei casi si è ottenuta una risposta parziale o insufficiente. In uno studio in aperto, 10 pazienti con VKC severa, sono stati trattati con successo con tacrolimus (Tcr)per via topica per 4 settimane, in assenza di effetti collaterali. Il tacrolimus idrato è stato designato "farmaco orfano" dall'EMEA per il trattamento della VKC.

Obiettivo. Lo scopo del presente studio è di valutare l'efficacia, per uso topico, del Tcr comparato con la Cyc in pazienti con VKC severa che non hanno risposto al trattamento con Cyc topica.

Metodo. Pazienti di età 2-18 anni con VKC severa e che non hanno risposto al trattamento con Cyc oculare sono reclutati dal Centro allergologico dell'ospedale "A. Meyer" di Firenze. Il trial è comparativo randomizzato doppio cieco

cross-over. Ciascun paziente riceve Tcr 0,1% gocce in un occhio e Cyc 1% gocce nell'altro occhio per 3 settimane, e viceversa per le successive 3 settimane dopo un periodo di washout di 4-7 giorni. Si eseguono valutazioni periodiche con score soggettivi e obiettivi oltre ad esami ematici.

Risultati e conclusioni. Sono stati arruolati 20 pazienti che hanno concluso la fase cross-over (3 pazienti sono usciti dallo studio) e in tutti il Tcr si è mostrato più efficace: gli occhi trattati con Tcr hanno presentato un miglioramento del 64% dello score oculare, $p < 0.001$ (dello 6,3% gli occhi trattati con Cyc, $p = 0.35$) nella prima fase e del 64%, $p < 0.001$ (del 15% gli occhi trattati con Cyc, $p = 0.055$) nella seconda e conclusiva fase del cross-over. Si tratta di risultati superiori agli attesi, stante la notevole significatività pur con un numero non elevato di pazienti.

Il tacrolimus per via oculare deve quindi essere considerata una opzione terapeutica in pazienti con VKC in fase attiva resistente al trattamento con ciclosporina in gocce oculari.

Component-based allergen microarray nella diagnosi di allergia alimentare al latte vaccino e all'uovo

L.E. D'Urbano[1], K. Pellegrino[2], M.C. Artesani[2], R. Luciano[3], C. Riccardi[2], A. Tozzi[4], L. Ravà[4], F. De Benedetti[1], G. Cavagni[2]

[1]Laboratorio di Reumatologia; [2]U.O.C. Allergologia Pediatrica; [3]U.O. Laboratorio di Analisi; [4]U.O.C. Epidemiologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Background e obiettivi. Il test di provocazione orale (TPO) rappresenta il gold standard diagnostico nell'allergia alimentare, ma sottopone il paziente ad alto rischio di grave reazione allergica. Attualmente non esiste un test *in vitro* che possa sostituire il TPO.

Scopo del lavoro è definire la performance clinica del component-based allergen microarray (ISAC) in bambini con sospetta allergia IgE-mediata alle proteine del latte vaccino (APLV) e dell'uovo (APU), al fine di valutare se questa nuova metodica, integrata con le metodiche tradizionali, possa predire il risultato del TPO.

Pazienti e metodi. Sono stati studiati 104 bambini giunti presso l'U.O. di Allergologia dell'OPBG per sospetta allergia al latte e/o uovo: 58 con sospetta APLV e 46 con sospetta APU. Sono stati arruolati solo pazienti con una storia di reazione severa e/o immediata all'assunzione di latte e uovo. Le caratteristiche cliniche riferite includevano: manifestazioni cutanee (prurito diffuso; orticaria/angioedema; edema labiale/periorbitale; n=44, 42%), sintomi respiratori (rinorrea; ostruzione nasale; stridore; wheezing; dispnea; n=6, 6%) e gastrointestinali (diarrea/vomito; n=17, 16%) e combinazione di manifestazioni cutanee, respiratorie e gastrointestinali (n=33, 32%) e shock anafilattico (n=4, 4%). In tutti sono stati eseguiti Skin Prick Test (SPT) (Lofarma), dosaggio delle IgEs con metodica ImmunoCAP® e ISAC® e il TPO in aperto. Sono stati analizzati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e negativo (NPV) degli SPT e delle due metodiche per il dosaggio delle IgEs rispetto al risultato del TPO. È stata inoltre effettuata un'analisi delle curve ROC per stimare la performance clinica dei test ISAC ed ImmunoCAP.

Risultati. Il TPO è risultato positivo in 32/58 dei pazienti con sospetta APLV e in 22/46 dei pazienti con sospetta APU. Usando il TPO come parametro di riferimento, le IgEs per Bos d 8 e Gal d 1 hanno mostrato i piu' alti valori di AUC; applicando il 95% Clinical Decision Point (CDP) di Bos d 8 e Gal d 1 sono stati osservati NPV (78 e 79%, rispettivamente) più elevati rispetto a quelli ottenuti mediante ImmunoCAP (57 e 59%, rispettivamente).

Conclusioni. Nei bambini con sospetta ipersensibilità immediata alle proteine del latte vaccino o all'uovo, il 95% CDP delle IgEs per Bos d 8 e Gal d 1 fornisce un approccio diagnostico *in vitro* che conduce ad una significativa riduzione dell'indicazione al TPO, ma soprattutto dei TPO che risulterebbero positivi, con conseguente decremento dei rischi di grave reazione allergica.

Celiac disease and Eosinophilic Esophagitis: is there an association?

S. Fico, C. Fontana, S. Castellaneta, D Piscitelli, R. Sadaro, E. Lionetti, F. Moramarco, L. Cavallo, R. Francavilla

Department of Biomedicina Età Evolutiva – University of Bari Italy

Background and aim. Eosinophilic esophagitis (EE) and celiac disease (CD) are distinct gastrointestinal disorders, however recent evidences suggest a possible association. The prevalence of EE in the pediatric population has been estimated to be of 43 per 100,000 children in 2003 (N Engl J Med 2004;351:940). The aim of the present study was to prospectively investigate the prevalence of EE with CD in a large group of celiac children.

Patients. Between 2007 and 2008, all children undergoing endoscopy in the suspect of CD received oesophageal biopsies to exclude EE. The presenting symptoms, laboratory evaluations, endoscopic and histopathological findings of these children were analyzed.

Results. Of the 176 patients with celiac disease, 2 were also diagnosed with EE. Both were male and had history of abdominal pain and diarrhoea; none had dysphagia, food impaction or epigastric pain. The prevalence of EE in CD is higher than that expected in the general pediatric population (1,1% vs. 0,04%; p<0,0001). Celiac patients with EE did not differ from those without for peripheral blood eosinophilia while endoscopic changes of eosinophilic esophagitis were apparent in both. Topical corticosteroid therapy was not started since gluten-free diet was followed by resolution of symptoms for referral.

Conclusions. Our data support the hypothesis of a link between CD and EE since the incidence of EE in CD is 27 fold higher than expected in the general pediatric population however, the association is weaker than previously reported.

Granulomatosi cutanea e immunodeficit: insolito esordio di atassia-teleangectasia

L. Folgori[1], A. Scarselli[1], E. Galli[2], N. Cantarutti[1], A. Finocchi[1]

[1]Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero – Università di Roma Tor Vergata ed Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Centro Ricerche Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

L'Atassia-teleangectasia (AT) è una rara malattia degenerativa autosomico-recessiva caratterizzata da progressiva atassia cerebellare, teleangectasie oculo-cutanee, aumentata radiosensibilità, suscettibilità a neoplasie linfoidi e variabile immunodeficienza. L'AT è il risultato di mutazioni del gene ATM (ataxia-teleangiectasia mutated) codificante per una proteina coinvolta nel controllo del ciclo cellulare e nel riparo dei danni del DNA. Data l'estrema eterogeneità clinica della malattia, l'AT è spesso difficile da diagnosticare nei bambini.

Riportiamo il caso di un bambino di 3 anni affetto da AT che alla diagnosi non presentava manifestazioni neurologiche né teleangectasie.

Il bambino è giunto alla nostra osservazione poiché affetto da otiti ricorrenti e granulomatosi cutanea diffusa al volto e agli arti resistente a trattamento steroideo. I test immunologici hanno rivelato un'immunodeficienza combinata, con ipogammaglobulinemia (IgA e IgG), deficit di IgG2 e IgG4 e ridotta risposta anticorpale specifica a stimoli vaccinali multipli; la distribuzione dei subsets linfocitari ha mostrato una notevole riduzione di entrambe le popolazioni T e B con marcata espansione dei linfociti T memory e funzionalità timica alterata. Gli esami virologici hanno evidenziato una massiva proliferazione dell'EBV su sangue e plasma in assenza di sieroconversione. Sulla base del fenotipo immunologico e clinico sono state escluse la Sindrome Linfoproliferativa X-linked e successivamente le forme più frequenti di Immunodeficienza Combinata Grave T-B-NK+. Nel sospetto di un'immunodeficienza da difetto di riparo del DNA è stato effettuato un test di radiosensibilità che ha mostrato un aumentato numero di aberrazioni cromosomiche; il dosaggio dell'alfafetoproteina è risultato ripetutamente aumentato e il Western Blotting ha mostrato l'assenza della proteina ATM.

L'atipica presentazione del nostro paziente ha provocato un significativo ritardo nella diagnosi; si dovrebbe quindi considerare l'AT nei bambini con immunodeficienza, soprattutto se molto piccoli, pur in assenza della classica sintomatologia neurologica. L'AT è probabilmente sottodiagnosticata e un dosaggio dell'alfafetoproteina, test semplice, rapido e affidabile, dovrebbe essere considerato nello screening delle immunodeficienze congenite. Un ritardo nella diagnosi, infatti, può pregiudicare l'evoluzione clinica e influenzare il management della patologia nei bambini affetti esponendoli a scopo diagnostico a radiazioni ionizzanti particolarmente rischiose e non consentendo un adeguato counseling genetico nei familiari portatori.

Il valore predittivo del prick test sulla risposta al test di provocazione orale nella allergia alimentare

T. Frediani, G. Ragusa, Y. D'Alfonso, G. De Castro, L. Indinnimeo, A.M. Zicari, M. Duse, S. Lucarelli

Dipartimento di Pediatria, Sapienza - Università di Roma

Introduzione. L'allergia alimentare (AA) rappresenta un evento frequente in età pediatrica con sintomi anche gravi sino allo shock anafilattico. Una dia-

gnosi corretta di AA è fondamentale per iniziare una dieta appropriata evitando restrizioni alimentari inutili con conseguenze nutrizionali e psicologiche. Numerose metodiche sono comunemente utilizzate nell'iter diagnostico: i prick test (PT), il dosaggio delle IgE specifiche, i patch test ed il test di provocazione orale(TPO) dopo un periodo di dieta di eliminazione. Il TPO viene, ancor oggi, considerato il "gold standard", ma può essere seguito da reazioni anche gravi. È quindi desiderabile identificare tra i test diagnostici a disposizione quello utile ad eliminare il TPO.

Obiettivo dello studio. Con questo studio ci siamo prefissati di valutare la capacità diagnostica dei PT nel predire la risposta clinica al TPO, ricercando dei valori limite del diametro medio del pomfo cutaneo significativi al punto da rendere non necessario il ricorso al TPO con l'alimento incriminato.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati nello studio 360 bambini i cui era già stata posta la diagnosi di allergia al latte vaccino e/o all'uovo solo sulla base clinica. L'età dei pazienti era compresa tra 2 mesi e 6 anni (mediana 22 mesi), 228 maschi (63%), 132 femmine (37%). La sintomatologia era in 243(68%) pazienti dermatite atopica, in 50(13,8%) diarrea cronica, in 32(8,8%) orticaria/angioedema, in 20 (5,5%) vomito, in 10 (2,7%) asma ed in 5 (1,2%) rinite. I PT (per caseina, alfa- lattalbumina, beta-lattoglobulina, ovalbumina e tuorlo d'uovo) sono stati eseguiti in tutti i bambini.Sono state calcolate sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo confrontando l'esito dei PT con quello del TPO. È stata inoltre ricavata la curva ROC (Receiver Operating Characteristics) per le proteine del latte e dell'uovo.

Risultati. 73/360 (20%) TPO sono risultati positivi. Diametri del pomfo di 5 mm per le proteine del latte vaccino e dell'uovo avevano rispettivamente una specificità del 91,2% e dell'81,7%, sensibilità del 63,6% e del 58,6%, valore predittivo positivo del 59,6% e del 56,7% e valore predittivo negativo del 92,5% e dell'82,9%. Tra l'alfa-lattalbumina, la caseina e la beta-lattoglobulina quest'ultima risultava avere un maggio valore predittivo, e tra le proteine dell'uovo la ovalbumina.

Conclusioni. Nel nostro studio la presenza di un pomfo del PT pari o maggiore a 5 mm, sia per il latte che per l'uovo, sembra corrispondere ad un'aumentata probabilità di sviluppare una reazione clinica al TPO. Tuttavia un livello di cut-off generalmente accettato dovrebbe essere basato su uno studio su una più ampia popolazione sottoposta al TPO.

Ruolo dell'Atopy Patch test per allergeni inalanti in pazienti con o senza dermatite atopica

N. Fuiano[1], S. Fusilli[2], C. Incorvaia[3]

[1]Pediatria e Allergologia Pediatrica, ASL FG, San Severo; [2]IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo; [3]Allergologia/Pneumologia riabilitativa, ICP, Milano

Razionale. Nella diagnosi di sensibilizzazione allergica in soggetti con dermatite atopica (DA), l'atopy patch test (APT) ha un ruolo di importanza crescente, dato che valuta la componente cellulo-mediata della reazione allergica. Studi recenti hanno dimostrato che l'APT può essere il solo test positivo in pazienti con DA ma anche con sintomi esclusivamente respiratori.

Scopo dello studio. Valutare i risultati dell'APT a confronto di quelli di prick test e RAST per allergeni inalanti in bambini con diverse caratteristiche cliniche.

Materiale e metodi. Sono stati inclusi nello studio 360 pazienti, 206 (57,2%) maschi e 154 (42,8%) femmine, con età da 0,42 a 16 anni (mediana 6 anni, media 6,8 ± 3,9 anni). I pazienti sono stati divisi in 4 gruppi: A (DA in atto, 32 pz), B (DA in atto e sintomi respiratori, 51 pz), C (DA pregressa e sintomi respiratori, 55 pz) e D (solo sintomi respiratori, 222 pz). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prick test (Stallergenes, Milano), APT (Chemotecnique, Malmö, Svezia) e RAST (Phadia, Milano), utilizzando gli allergeni inalanti più significativamente presenti nella nostra area geografica, cioè Alternaria, cipresso, graminacee, Parietaria, composite, Dermatophagoides ed epitelio di gatto. Le diverse frequenze di positività sono state analizzate con test del chi quadrato.

Risultati. La frequenza di positività ad APT è risultata significativamente più elevata rispetto a prick test e RAST (50,6% *vs.* 24,4% e 50,6% *vs.* 28,1% rispettivamente). Considerato il totale del campione, distinto in funzione della mediana per età (6 anni), tutti i soggetti di età inferiore alla mediana presentavano frequenze di positività significativamente più elevate per APT che non per prick test e RAST (47,5% *vs.* 7,7% e 47,5% *vs.* 22,6 % rispettivamente). Dall'analisi intergruppo, l'APT è significativamente più frequentemente positivo nei soggetti con DA in atto e sintomi respiratori e in quelli con DA pregressa e sintomi respiratori rispetto al gruppo con sola DA (rispettivamente p 0.005 e 0.006).

Conclusioni. Questi risultati confermano che l'APT ha un importante ruolo diagnostico in pazienti non solo con DA ma anche con sintomi respiratori, raggiungendo le più alte frequenze di positività in pazienti con ambedue le espressioni cliniche. Appare consigliabile l'utilizzo dell'APT in soggetti con rinite o asma e anamnesi positiva per pregressa DA. In tali soggetti l'APT fornisce risultati migliori rispetto a prick test e RAST.

Fattori coinvolti nella dermatite atopica in età pediatrica

N. Fuiano[1], C. Incorvaia[2]

[1]Pediatria e Allergologia Pediatrica, ASL FG, San Severo; [2]Allergologia/ Pneumologia riabilitativa, ICP, Milano

Razionale. La dermatite atopica (DA) può essere IgE-mediata e non IgE-mediata. Noi abbiamo valutato in bambini con DA la prevalenze delle due diverse forme in relazione a fattori quali età, sesso, familiarità per atopia e risultati dei prick test e atopy patch test (APT) con l'allergene più comunemente coinvolto nella DA, l'acaro della polvere.

Materiale e metodi. Sono stati inclusi nello studio 64 bambini, 38 maschi e 26 femmine, di età da 8 a 82 mesi (mediana 51 mesi) con diagnosi di DA in base ai criteri di Hanifin e Raika. L'anamnesi familiare è stata ottenuta dai genitori. Tutti i bambini sono stati sottoposti a prick test con estratto di Dermatophagoides (Stallergenes, Milano) e ad APT per lo stesso allergene (Marck, Milano). L'APT è stato eseguito anche nei genitori. I risultati sono stati analizzati mediante test del chi quadrato e mediante regressione logistica per l'analisi multivariata.

Risultati. Dei 64 bambini studiati, 7 (10,9%) erano positivi al prick test, 41 (60.1%) all'APT e 7 (10.9%) ad ambedue i test. Globalmente, il prick test è risultato positivo in 14 soggetti (21.9%) e l'APT è risultato positivo in 48 soggetti (75%). L'APT è risultato positivo in 37 (57.8%) padri e in 29 (45.3%) madri dei bambini considerati. L'analisi statistica ha dimostrato un rischio aumentato (13 volte maggiore) per una DA IgE-mediata (indicata dalla positività al prick test) nei bambini con età superiore alla mediana di 51 mesi e una associazione significativa (p = 0.002) tra la forma IgE-mediata e la positività del padre all'APT.

Conclusioni. Questi risultati confermano osservazioni precedenti su una più frequente positività dell'APT rispetto al prick test nei bambini con DA e suggeriscono che fattori correlati a una età meno precoce e una influenza dell'atopia paterna sono probabilmente coinvolti nello sviluppo di DA IgE-mediata.

Differente importanza delle cause allergiche e non allergiche in bambini e adulti con rinosinusite e asma

N. Fuiano[1], E. Piacentini [2], G. Leo[2], C. Incorvaia[3]

[1]Pediatria e Allergologia Pediatrica, ASL FG, San Severo; [2]U.O. di Allergologia Pediatrica e Fisiopatologia, Respiratoria, P.O. "Vittore Buzzi", ICP, Milano; [3]Allergologia/Pneumologia riabilitativa, ICP, Milano

Razionale. È noto che rinosinusite e asma possono associarsi a cause sia allergiche sia non allergiche. In questo studio abbiamo valutato l'importanza delle cause allergiche e non allergiche in una popolazione di 750 soggetti in età pediatrica e adulta con rinosinusite e con rinite/asma.

Materiale e metodi: La popolazione era formata da 750 soggetti (402 maschi, 348 femmine, di età compresa tra 02,0 e 66,6 anni, età media 12.9 ± anni, mediana per età 7,8 anni): 561 bambini (456 con rinosinusite e 105 con rinite/asma) e da 189 adulti (76 con rinosinusite e 113 con rinite/asma). Sono stati eseguiti prick test con un pannello standard di allergeni inalanti con estratti Stallergenes (Milano, Italia). Le frequenze di espressioni cliniche e di positività ai test sono state confrontate mediante test del chi quadrato.

Risultati. La rinosinusite è risultata significativamente più frequente (p < 0.0001) nei bambini rispetto agli adulti. Nei bambini, i prick test sono risultati positivi nel 35% dei soggetti con rinosinusite e nel 61% dei soggetti con rinite/asma. Tale differenza è statisticamente significativa (p = 0.003). Negli adulti, i prick test sono risultati positivi nel 64.5% dei soggetti con rinosinusite e nel 67,3% dei soggetti con rinite/asma, con una differenza non significativa. Il confronto di positività ai prick test tra bambini e adulti ha dimostrato una frequenza significativamente superiore negli adulti riguardo alla rinosinusite (p = 0.004) e una frequenza paragonabile riguardo a rinite/asma.

Conclusioni. I risultati di questo studio indicano che la distribuzione di rinite/asma allergici e non allergici è simile nei bambini e negli adulti, mentre la rinosinusite nei bambini, oltre a essere significativamente più frequente rispetto agli adulti, mostra una prevalenza di cause non allergiche, probabilmente per il ruolo delle infezioni delle alte vie respiratorie, che sono molto più frequenti nei bambini.

Studio longitudinale sulle variazioni di atopy patch test e prick test in soggetti con dermatite atopica

N. Fuiano[1], E. Piacentini, [2] G. Leo[2], C. Incorvaia[3]
[1]Pediatria e Allergologia Pediatrica, ASL FG, San Severo; [2]U.O. di Allergologia Pediatrica e Fisiopatologia, Respiratoria, P.O. "Vittore Buzzi", ICP, Milano; [3]Allergologia/Pneumologia riabilitativa, ICP, Milano

Razionale. All'atopy patch test (APT) è stato attribuito un valore diagnostico maggiore del prick test nell'individuare la sensibilizzazione a Dermatophagoides in soggetti con dermatite atopica (DA). Scopo di questo studio, condotto mediante APT e prick test su soggetti con DA, è stato valutare la frequenza di sensibilizzazione IgE e/o cellulo-mediata e le variazioni nel tempo della risposta ai due test in funzione dell'età, della familiarità per atopia e del risultato dell'APT dei genitori.

Materiale e metodi. Sono stati inclusi nello studio 32 soggetti, 20 maschi e 12 femmine, di età tra 8 e 186 mesi (mediana per età 47 mesi; età media 63 ± 44 mesi), con DA diagnosticata secondo i criteri di Hanifin e Rajka. Sono stati utilizzati estratti di Dermatophagoides di Stallergénes (Milano) per il prick test e di Merck (Milano) per l'APT. L'APT è stato eseguito anche ai genitori nella seduta relativa alla prima osservazione. I test sono stati ripetuti a un anno di distanza nello stesso periodo per avere simili condizioni ambientali e livello di esposizione all'acaro della polvere. Tra la prima e la seconda valutazione sono state adottate tecniche standard di igiene cutanea e di prevenzione ambientale per acari.

Risultati. Un'anamnesi familiare positiva per atopia è stata rilevata in 24 soggetti (75%). Alla prima osservazione 25 pazienti (78,1%) erano positivi solo all'APT, 1 paziente (3,1%) solo al prick, 2 pazienti (6,3%) ad ambedue i test e 4 pazienti (12,5%) negativi ad ambedue i test. Nei genitori si rilevava un APT positivo in 22 (68,8%) padri e 15 (46,9%) madri. Dopo un anno, la positività dell'APT era simile (27 pazienti, 84,4%), mentre il prick test era positivo in 7 pazienti (21,9%), con una differenza peraltro statisticamente non significativa rispetto alla frequenza basale.

Conclusioni. L'ATP si conferma più frequentemente positivo rispetto al prick test nella ricerca di sensibilizzazione a Dermatophagoides in soggetti con DA. L'APT risulta inoltre spesso positivo nei genitori dei soggetti testati. La familiarità per atopia sembra avere un ruolo determinante nella positività dell'APT, mentre l'aumentata frequenza di positività per SPT dopo un anno sottolinea il ruolo dell'età nello sviluppo di sensibilizzazione strettamente IgE-mediata.

Caratterizzazione del difetto di ontogenesi T nei due modelli umani di atimia, la sindrome Nude/SCID e la sindrome di DiGeorge

A. Fusco[1], M. Gorrese[2], G. Aloj[1], I. Vigliano[1], L. Palamaro[1], E. Cirillo[1], G. Giardino[1], L. Del Vecchio[2], C. Pignata[1]
[1]Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli; [2]Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche (DBBM) – CEINGE, Università "Federico II", Napoli

Ad oggi, il timo è considerato l'unico organo "primario" in grado di sostenere una corretta ontogenesi T. Il prototipo dell'atimia umana è rappresentato dalla sindrome di DiGeorge (DGS), con presenza di precursori ematopoietici normali. Nel 1996, è stata descritta una nuova forma di immunodeficienza T, la sindrome Nude/SCID, causata dall'assenza del fattore di trascrizione FOXN1, selettivamente espresso nelle cellule epiteliali del timo e della pelle. Queste due sindromi, pur condividendo l'atimia, presentano un immunofenotipo completamente differente. Pertanto, tale studio ha lo scopo di caratterizzare l'ontogenesi T nell'uomo comparando il fenotipo immunologico di queste due diverse forme di atimia. In particolare, 14 pazienti DGS venivano confrontati con un feto Nude/SCID FOXN1-/-. L'immunofenotipo veniva studiato mediante analisi al citofluorimetro FACSCalibur. Mediante saggio di proliferazione in vitro veniva studiata la proliferazione cellulare. Comparando la maturazione delle cellule T nei DGS e nel Nude/SCID, emergeva che le cellule CD3+ erano 4% nel Nude/SCID e 44±16% nei DGS. Le cellule CD4+ erano assenti nel Nude/SCID e presenti nei DGS (1,3 *vs.* 22±7%). Le cellule CD8+ erano presenti nel Nude/SCID, ma ridotte rispetto ai DGS (10,3% *vs.* 18±12%) ed inoltre la maggior parte era CD3-. Lo studio delle cellule con fenotipo naive rivelava, nel feto Nude/SCID, l'assenza di tali cellule nel compartimento CD4+, presenti invece nella DGS (CD4+CD45RA+ 13,73±10.15%). Mentre, le cellule naive CD8+CD45RA+ erano il 14,9±8,52% nei DGS e il 4.9% nel Nude/SCID e la maggior parte di esse era CD3- (3,8%). L'analisi dell'espressione in membrana del TCR rivelava la presenza di una normale percentuale di cellule TCRab+ nei DGS e l'assenza nel Nude/SCID (41,2% *vs.* 1,6%), con un aumento in quest'ultimo delle cellule TCRgd+ (6,5%). La risposta proliferativa ai mitogeni era normale nei DGS e completamente assente nel Nude/SCID. Tali dati suggeriscono che l'atimia non abroga la linfopoiesi T come dimostrato dalla presenza di cellule mature e funzionanti nei DGS, sia pur ridotte di numero, mentre l'assenza di FOXN1 previene completamente il differenziamento delle cellule CD4+ e compromette, considerevolmente ma non del tutto, quello delle cellule CD8+. Tali dati supportano l'ipotesi che nella DGS esista un sito di ontogenesi T alternativo al timo.

Tempi di diagnosi per la cheratocongiuntivite Vernal a Milano

D. Ghiglioni[1], M.G. Manuti[2], A. Criscuoli[3], O. Mazzina[1], A. Fiocchi[1]
[1]Melloni Pediatria; [2]COI di Milano; [3]Oculistica I Ospedale FBF-Oftalmico di Milano

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una malattia infiammatoria cronica del tratto anteriore oculare bilaterale, stagionale, la cui eziologia deve ancora essere definita. Essa rappresenta 0,1-0,5% delle patologie oculari. La VKC riguarda l'età pediatrica fino all'adolescenza[1]. Esordisce generalmente tra i 3 gli 8 anni ed è più frequente nei maschi[2]. Episodi ricorrenti si verificano per 2-10 anni. La presenza dei reperti patognomonici della VKC, papille giganti e infiltrati a livello del limbus, definiscono le varianti della malattia[3]: tarsale, limbare e mista. La VKC può avere gravi complicanze a carico della congiuntiva e della cornea, come le ulcere corneali a scudo.

Casisitica. Presso l'ambulatorio di allergologia della Divisione di Pediatria del P.O. Melloni di Milano è attivo dal 2007 un ambulatorio dedicato ai bambini affetti da VKC, in collaborazione con il Centro Oculistico Infantile (COI) di Milano e dal 2009 anche con l'Oculistica I Ospedale Fatebenefratelli Oftalmico (OIFBF) di Milano.

Risultati. Al gennaio 2010 i bambini con VKC sono 60, 50 maschi e 10 femmine con un incremento nell'ultimo anno di attività del 38%. La sensibilizzazione allergica è presente nel 37% di essi. Il 48% dei bambini affetti da VKC presentano la forma mista, il 32% tarsale e il 13% limbare, mentre il 7% è in fase di definizione. I pazienti con VKC più grave in terapia stagionale con ciclosporina sono poco più della metà (31): 29 maschi e 2 femmine. L'età media di esordio della malattia è di circa 5 anni. L'età media alla diagnosi è: nei maschi 6 anni e 9 mesi, nelle femmine 7 anni e 7 mesi. Il periodo dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi di VKC è stato da 2 mesi a 6 anni e 9 mesi, con una media di 1 anno e 11 mesi. In tale periodo sono stati consultati il medico curante e vari specialisti ripetutamente, in particolare oculisti e allergologi, prima di giungere alla diagnosi.

Conclusioni. Il periodo mediamente lungo di 2 anni rilevato per la diagnosi spesso con la consultazione di numerosi specialisti è dovuto ad un'ancora ridotta conoscenza medica e specialistica della VKC e alla comune erronea convinzione che l'andamento stagionale e temporaneo della malattia, non richieda particolari attenzioni. Per abbreviare i tempi della diagnosi e per modulare al meglio la terapia, abbiamo organizzato un coordinamento pediatrico-allergologico-oculistico tra ospedale e territorio fra i 3 servizi suddetti: ambulatorio di allergologia pediatrica Melloni, OIFBF e il COI, che svolge anche lo screening oculistico territoriale.

Il riconoscimento della VKC quale malattia rara da parte del Ministero della Salute, con l'individuazione di Centri Polispecialistici Regionali, sarebbe un ulteriore passo verso una migliore gestione diagnostico-terapeutica della VKC.

Bibliografia

1 Leonardi A. *Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment.* Prog Retin Eye Res 2002;21:319-39.
2 Napoli G, et al. Area Pediatrica 2008; 7:51-8;
3 Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A. *Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:436-41.

Studio prospettico sull'utilizzo dei farmaci in pazienti pediatrici sottoposti a immunoterapia sublinguale

G. Giancane, G. De Castro, C. Celani, A. Rugiano, S. Caggiano, F. Occasi, D. Lucente, M. Duse
Servizio Speciale di Immunologia Allergologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Policlinico "Umberto I", Sapienza Università di Roma

Background. L'immunoterapia specifica per via sublinguale(SLIT) è sempre più utilizzata nella pratica clinica allo scopo di modificare il naturale decorso delle malattie allergiche.

Obiettivi. Il nostro studio si propone di valutare l'impatto della terapia desensibilizzante orale sull'utilizzo dei farmaci per rinite e/o asma in pazienti con allergia.

Materiali e metodi. Da Novembre 2006 a Dicembre 2007 sono stati reclutati, secondo criteri di inclusione predefiniti e previo consenso informato, 104 pazienti tra i 6 e i 16 anni affetti da rinite e/o asma con allergia a acaro o graminacee. Per ogni paziente è stato considerato l'uso di corticosteroidi per via inalatoria, broncodilatatori short-acting, antistaminici e corticosteroidi nasali nei 6 mesi precedenti all'inizio della terapia (T0) e per 6 mesi al termine di 2 anni di SLIT (T1). È stato calcolato per ogni paziente uno score di consumo: 3 in caso di sospensione del farmaco, 2 in caso di riduzione, 1 in caso di terapia invariata; sono stati inoltre considerati i casi in cui si è osservato aumento di consumo o assunzione di un farmaco non assunto al tempo 0.

Risultati. al tempo T1, 64(61,5%) pazienti hanno utilizzato il corticosteroide per via inalatoria contro gli 86 al tempo T0, con una differenza statisticamente significativa. Pertanto al tempo T1 il 56,3% dei bambini che assumevano steroide, non lo utilizzava più (score 3) e 12(18,8%) in misura ridotta (score 2). Tuttavia 16 soggetti avevano mantenuto invariata la terapia – score 1 (fallimento terapeutico). Analogamente, i broncodilatatori erano utilizzati al T0 da 64 pazienti, che a T1 presentavano score 3 nel 75% dei casi, score 2 nel 12%; i restanti avevano mantenuto invariato o aumentato l'impiego di beta2 stimolanti. Inoltre, 92(88,5%) pazienti assumevano antistaminici al T0: 43,5% avevano score 3, 17,4% score 2 e 26% score 1 a T1. Infine, il corticosteroide nasale è stato utilizzato da 84(80,8%) pazienti: il 52,4% presentava score 3, il 14,3% score 2 e il 4,8% score 1 a T1.

Conclusioni. La SLIT induce una significativa riduzione nell'utilizzo di farmaci e il numero dei soggetti sensibili varia a seconda del gruppo farmacologico considerato.

Comparazione fenotipica intergenerazionale in pazienti affetti da cluster di malattie autoimmuni (CMA)

G. Giardino, G. Aloj, F. Maio, V. Gallo, L. Valentino, E. Cirillo, A. Fusco, C. Pignata
Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

Per lungo tempo le malattie autoimmuni sono state considerate disordini distinti, anche se, recentemente, alcune osservazioni hanno documentato una tendenza all'espressione di patologie autoimmuni multiple sia in singoli individui che in famiglie. In alcuni casi quadri di CMA riconoscono alterazioni genetiche singole. Questo studio si propone di comparare l'epoca di insorgenza e la gravità del quadro di singole manifestazioni autoimmuni tra generazioni distinte in un gruppo di pazienti con polireattività autoimmune.

Sono stati selezionati 12 pazienti su un totale di 27 CMA affetti da 3 distinti disordini autoimmuni o 2 con familiarità positiva per almeno una di esse e 19 familiari di primo e secondo grado affetti dalla stessa patologia del probando e appartenenti alle precedenti generazioni. Per evitare eventuali bias connessi ad una più precoce identificazione delle malattie autoimmuni nei probandi, sono state considerate solo diabete tipo 1 (T1D), tiroidite autoimmune (AIT) e celiachia (CD), in quanto in queste la diagnosi è raramente ritardata rispetto all'esordio. Sono state raccolte le notizie relative all'età di insorgenza delle patologie in esame sia per i probandi che per i familiari affetti, ed, infine, è stato valutato l'aggravamento del quadro clinico tra un generazione e la successiva documentando il numero di patologie nel singolo individuo sia nei probandi che nei familiari. Dalla valutazione del numero di fenotipi presenti nei due gruppi è emerso che il totale di manifestazioni autoimmuni era di 35 nei 12 pazienti mentre di 22 nei 19 familiari. L'età media di insorgenza della prima manifestazione autoimmune era di 9±4 anni nel gruppo dei pazienti di III generazione e 33±10 anni nel gruppo dei familiari di generazioni precedenti ($p<0.0001$).

Il T1D è risultato presente in 8 pazienti ed in 9 familiari appartenenti alle generazioni precedenti, con un'età media di insorgenza rispettivamente di 9±5 e 27±11 anni. L'AIT è risultata presente in 4 pazienti ed in 7 familiari, con un'età media di insorgenza rispettivamente di 10±2 e 36±5 anni. La CD, infine, è risultata presente in 4 pazienti ed in 4 familiari, con un'età media di insorgenza rispettivamente di 6±5 e 41±6 anni.

I risultati mostrano un progressivo aggravamento del quadro clinico ed una chiara anticipazione dell'età di insorgenza tra una generazione e la successiva in tutte le patologie in esame, avvalorando l'ipotesi di un importante ruolo di meccanismi genetici, con "effetto somma", nello sviluppo di autoimmunità multipla. Tuttavia, data l'esiguità del campione analizzato, ulteriori studi sono necessari a sostegno di tale osservazione.

La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi nel bambino

G. Lassandro, G.C. Del Vecchio, P. Ranieri, D. Fracchiolla, R. Tesse, F. Cardinale, P. Giordano
Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

L'associazione di eventi trombotici o aborti ricorrenti e la presenza in circolo di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) definisce la Sindrome da Anticorpi anti-Fosfolipidi (SAF). La SAF può presentarsi come SAF NON ASSOCIATA (SAF I), o in associazione a: malattie reumatologiche, neoplasie, processi infettivi, reazioni a farmaci (SAF II). I markers sierologici della SAF, un gruppo eterogeneo di anticorpi, sono gli aPL: lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipina (aCL), antiβ_2-glicoproteina (antiβ_2-GPI), falsa positività ai test per la sifilide (VDRL). La SAF in età pediatrica è stata per diverso tempo argomento di singoli case report, solo recentemente è stato istituito il primo registro mondiale. Abbiamo scelto di confrontare la nostra esperienza sulla SAF con la letteratura conducendo uno studio retrospettivo e studiato le caratteristiche dei soggetti positivi per aPL. Abbiamo arruolato un campione di 44 pazienti (21 F e 23 M) in età pediatrica (mediana 142 mesi di vita; minimo 9 mesi massimo 293 mesi) screenati per aPL negli ultimi 10 anni presso il laboratorio di coagulazione del "Policlinico" di Bari. 35 pazienti [Gruppo 1] avevano esclusivamente una positività per aPL negativizzatasi entro dodici settimane, gli altri 9 pazienti (5 F e 4M) [Gruppo 2] erano così distinti: 2 SAF II caratterizzate da trombosi cerebrali e 7 con persistenza degli aPL, oltre le dodici settimane, riscontro di malattia sistemica (3 LES, 2 Artrite Reumatoide, 1 Asma, 1 Emangioma dell'arto inferiore destro) ma assenza di eventi trombotici. Nel Gruppo 1 si sono rilevate diverse forme post infettive. Dai dati a nostra disposizione emerge che non c'è differenza statisticamente significativa tra il gruppo 1 ed il gruppo 2 per quel che concerne l'aPTT, l'aPTT mixing, l'aPTT LA, l'aPTT LA mixing, il KCT, il KCT mixing, il DRVVT, il DRVTT mixing, gli antiβ_2-GPI IgM, gli antiβ_2-GPI IgG, gli ACA IgM; mentre gli ACA IgG risultano presenti ad alto titolo nel gruppo 2 ($p<0.05$). Si evince, inoltre, la frequente transitoria positività degli aPL e, qualora gli stessi persistano, la scarsa evenienza di accidenti vascolari. Resta da stabilire se alcune delle manifestazioni non trombotiche da noi riscontrate in associazione alla positività degli anticorpi [Gruppo 2] possano rientrare nei criteri classificativi della SAF pediatrica.

Bibliografia di riferimento

Avcin T, Cimaz R, Rozman B; Ped-APS Registry Collaborative Group. *The Ped-APS Registry: the antiphospolipid syndrome in childhood.* Lupus 2009;18:894-9.

Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. *Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry.* Pediatrics 2008;122:e1100-7.

Ravelli A, Martini A, Burgio GR. *Antiphospholipid antibody syndrome in pediatrics.* Rheum Dis Clin N Am 2007;52:499-523.

Severa anafilassi da ricotta di pecora in bambina desensibilizzata al latte vaccino

S. Laurino[1], A. Di Rienzo Businco[2], A. Bianchi[3], P. Restani[4], S. Tripodi[2]
[1]Istituto di clinica otorinolaringoiatrica, Policlinico A. Gemelli, Roma; [2]Allergologia Pediatrica, Osp. Sandro Pertini, Roma; [3]U.O.C. Pediatria, Osp. Mazzoni, Ascoli Piceno; [4]Dipartimento Scienze Farmacologiche, Università di Milano, Milano

Introduzione. La desensibilizzazione per alimenti (SOTI= *specific oral tolerance induction*) è una procedura promettente, ma limitata a centri specialistici.

Gli Autori presentano il caso di una paziente desensibilizzata con successo al latte vaccino che ha presentato severa anafilassi dopo assunzione di piccola quantità di ricotta di pecora.

Materiali e metodi. B.A., bambina di 5 aa, con pregressi episodi di orticaria-angioedema alle prime introduzioni di latte vaccino e derivati a 4 mesi di età, SPT/IgE positive per latte, uovo e merluzzo e conseguente dieta per detti alimenti. Dai 2 aa comparsa di asma persistente di grado lieve-moderato. A 3 aa test di provocazione orale (TPO) con uovo crudo, tollerato e reintrodotto nella dieta. A 4 aa TPO con latte vaccino con comparsa di orticaria generalizzata, dolori addominali, vomito e tosse dopo la dose di 30 ml. Il giorno successivo ha iniziato la SOTI con mantenimento a domicilio ed incrementi in regime di DH. L a madre è stata adeguatamente formata alla gestione di reazioni e all'uso dell'adrenalina iniettabile (Fastjekt). In circa 6 mesi la bambina è arrivata a tollerare 150 ml di latte vaccino ed a liberalizzare la dieta.

A 4,6 aa subito dopo l'assunzione di una piccola quantità di cornetto con ricotta di pecora, la b. ha presentato una severa anafilassi con orticaria generalizzata, asma, rilasciamento degli sfinteri, perdita di coscienza (5° grado della scala di Sampson). La crisi è stata controllata con il Fastjekt prontamente somministrato dalla madre. Undici giorni dopo lo shock anafilattico, nuovo TPO

per latte vaccino, sospeso dolo la crisi, risultato tollerato e ripresa della dieta libera. Gli SPT per latte, siero e crema di ricotta di pecora erano intensamente positivi. Sui sieri conservati, in corso di SOTI, sono stati effettuati SDS-page e immunoblotting, che hanno dimostrato IgE specifiche ad alta avidità per un polimero di α-caseina (54,1 kDa), presente soprattutto nella ricotta di pecora ed assente nel latte vaccino.

Conclusioni. Il caso presentato conferma che la SOTI è specie specifica, pertanto i pazienti devono essere avvertiti che l'acquisita tolleranza non si estende automaticamente al latte di altri mammiferi. L'individuazione pre-SOTI di tale eventualità è praticamente impossibile nella routine data l'elevata cross reattività tra i vari latti di mammiferi. Infine la SOTI va considerata una procedura sperimentale che richiede un'attenta formazione, non solo del personale sanitario coinvolto, ma anche dei genitori per la gestione di possibili situazioni drammatiche.

Le proteine eosinofiliche nei macrofagi dello sputo indotto: un nuovo marker di eosinofilia pregressa e di gravità dell'asma nei bambini

N. Kulkarni[1 2], S. Costella[1], V. Ragazzo[1], A. Kantar[1]

[1]Istituto Pio XII, Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile, Misurina, Belluno; [2]Infezione, Immunità ed Infiammazione, Università di Leicester, Leicester (UK)

Introduzione. La conta degli eosinofili nello sputo indotto viene utilizzata per una più accurata valutazione della flogosi nei pazienti asmatici. Il decorso naturale della patologia ed il trattamento con corticosteroidi possono modificare la conta differenziale degli eosinofili nello sputo indotto. Attualmente non esiste alcun biomarker che permetta di distinguere tra infiammazione eosinofilica in atto o pregressa. I macrofagi fagocitano gli eosinofili apoptotici e determinano la risoluzione dell'infiammazione. Tale processo viene favorito dall'azione dei corticosteroidi. Abbiamo dimostrato che il colore del citoplasma dei macrofagi varia dal blu al rosso porpora in seguito all'ingestione degli eosinofili. Abbiamo inoltre sviluppato una metodica per quantificare le proteine eosinofiliche nei macrofagi, utilizzando l'analisi del colore in citocentrifugati colorati come di routine.

Obiettivi. Comparare il contenuto di proteine eosinofiliche nei macrofagi dello sputo in bambini con asma lieve e moderato-severo.

Metodi. L'induzione dello sputo è stata eseguita su bambini con asma lieve (n=5, 12 ± 5,2 aa) e moderato-severo (n=5, 13 ± 4.2 aa) utilizzando una tecnica standardizzata. La conta differenziale è stata ottenuta su un campione di 400 cellule non-squamose. Sono stati fotografati 100 macrofagi ad alta-risoluzione utilizzando una fotocamera digitale. La percentuale di citoplasma macrofagico di colore rosso è stata determinata mediante un'analisi dell'immagine. I gruppi sono stati comparati utilizzando il test Mann-Whitney.

Risultati. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per età, FEV_1, FEF 25-75. È stata rilevata una differenza ai limiti della significatività tra i due gruppi per la conta degli eosinofili ($p = 0.059$). La percentuale di superficie citoplasmatica dei macrofagi di colore rosso era significativamente maggiore nei bambini con asma moderato/severo (mediana 47, range 28-67) rispetto a quelli con asma lieve (mediana 12, range 5-34) ($p = 0.03$).

Conclusioni. Le proteine eosinofiliche nei macrofagi dello sputo indotto, valutate come percentuale del citoplasma di colore rosso, possono essere quantificate in modo attendibile nei bambini con asma bronchiale e risultano significativamente più elevate nell'asma di grado moderato-severo. Questa tecnica costituisce un nuovo biomarker per valutare l'eosinofilia pregressa ed è utile nel monitoraggio dell'infiammazione eosinofilica nei bambini asmatici. Potrebbe inoltre essere utile per misurare l'infiammazione eosinofilica in assenza di eosinofilia all'esame dello sputo indotto.

Valutazione della tensione emotiva nel paziente pediatrico affetto da asma bronchiale: un contributo di ricerca

F. Lecce, A. Kantar

Istituto Pio XII, Misurina (BI)

Tale studio nasce con l'obiettivo di valutare l'andamento dell'ansia nel periodo che intercorre tra ingresso e dimissione del paziente. L'asma in età evolutiva è associata a difficoltà nello sviluppo emotivo che possono indurre conseguenze rilevanti nei processi psicologici e di esecuzione delle funzioni primarie. L'asma insieme alle ben precise caratterizzanti di natura medica manifesta una serie quanto mai ricca di correlati (come l'influenza dell'ansia genitoriale, ansia dovuta alla presenza o assenza della terapia farmacologica, la percezione di *diversità* rispetto al gruppo dei pari), che determinano, in parte, la comparsa del disturbo, la sua persistenza e la sua intensità.

Obiettivi. Valutare l'andamento dell'ansia in un gruppo di pazienti affetti da asma ricoverati presso l'Istituto Pio XII di Misurina e del genitore accompagnatore.

Materiali e metodi. Da Marzo a Agosto 2009 sono stati arruolati 85 pazienti e rispettivi genitori ricoverati presso l'Istituto. La totalità di pazienti soffriva di asma bronchiale in terapia farmacologica ed era al suo primo ricovero; l'età media era di 8 anni (range: 4-16); il genitore nella maggior parte dei casi era la madre. La degenza media di ricovero è stata di 60 giorni (range: 30-90).

Gli strumenti utilizzati sono stati:

- State-Trait Anxiety Inventory per valutare il livello d'ansia del genitore;
- Questionario Scala D'Ansia per l'Età Evolutiva;
- Test del Bambino sotto la Pioggia per la valutazione dell'ansia del bambino

Le schede sono state somministrate da un infermiere di reparto al paziente e al genitore al momento del ricovero e della dimissione; la totalità dei test è stata siglata e interpretata da un singolo operatore (F.L.).

Risultati. L'ansia di stato del genitore al momento del ricovero era in media di 46 (range: 23-90) mentre quella alla dimissione era di 38 (range: 29-90) ($p<0.05$). L'ansia di tratto del genitore al momento del ricovero era in media di 49 (range: 20-90) mentre quella al momento della dimissione era di 36 (range: 20-90). L'ansia Ambientale del bambino con età maggiore di 6 anni, al momento del ricovero era in media di 47 (range: 8-90) mentre quella al momento della dimissione era di 34 (range: 5-10) ($p<0.05$). Non emergono nel paziente di età inferiore ai 6 anni differenze significative in termini di ansia.

Conclusioni. Il genitore del paziente ricoverato è più ansioso al momento del ricovero rispetto alla dimissione. I bambini con età maggiore di 6 anni hanno mostrato un'ansia ambientale significativamente maggiore al momento del ricovero che alla dimissione. Non risultano differenze significative in termini di ansia nel paziente di età inferiore ai 6 anni. Si potrebbe dedurre che una scarsa capacità di mentalizzazione dei propri vissuti corrisponda a un'ansia non significativa.

Non tutto è allergia !!

M.G. Limongelli [1], C. Parente [1], E. Varricchio [1], A. Di Fiore [2], A.M. Basilicata [1], G. Furcolo [1], G. Vetrano [1], I. Dello Iacono [1]

[1] UOS di Pediatria, ospedale Fatebenefratelli Benevento; [2] Pediatra di famiglia ASL BN1

L. di 18 mesi, giunge per la prima volta alla nostra osservazione in ambulatorio di allergologia inviato dalla Pediatra curante con sospetto di enterocolite allergica da proteine dell'uovo. Ad un anno, alla prima introduzione di tale alimento, il piccolo, affetto da lieve dermatite atopica, aveva presentato, dopo qualche ora, emissione di feci rosso-vinaccia in assenza di vomito, dolori addominali e compromissione dello stato generale. La madre conduceva, pertanto, il bambino in pronto soccorso, dove venivano eseguiti esami di routine e test di coagulazione risultati nella norma. Si consigliava, in tale occasione, in considerazione della storia clinica e della positività del sangue occulto fecale esibito, di sospendere dalla dieta uova e derivati. Nulla da segnalare, a dieta di esclusione, fino all'età di 15 mesi, quando, in pieno benessere, Luigi presentò nuovamente sangue nelle feci, questa volta rosso-vivo. L'evento, apparentemente inspiegabile, fu collegato alla assunzione di un pavesino che gli era stato offerto per errore dalla nonna. Si confermava il sospetto che l'uovo fosse l'alimento responsabile della sintomatologia clinica. Da quel momento, la ricerca del sangue occulto nelle feci veniva ripetuta con una cadenza settimanale ed il risultato sorprendeva: a volte positivo, altre volte negativo, pur proseguendo la dieta. A tal punto nel sospetto di allergia alimentare plurima, giungeva alla nostra osservazione. Alla visita, la dermatite è quasi completamente scomparsa; la crescita staturo-ponderale è sempre stata nella norma; negata familiarità per patologie allergiche. Eseguiamo SPT e PbP risultati negativi per uovo. Escludiamo il sospetto di allergia alimentare IgE mediata, ma nel contempo non propendiamo verso un quadro di enterocolite allergica non essendoci tutti i criteri diagnostici tipici della FPIES. Ci orientiamo, invece, verso un diverticolo di Meckel, come possibile causa di sanguinamento intestinale cronico. Richiediamo, pertanto, una scintigrafia con tecnezio 99 che confermerà il sospetto clinico. Eseguiamo TPO con uovo in ambulatorio e Luigi non mostra alcuna sintomatologia degna di nota nelle 24 ore successive. Dopo circa 2 settimane effettua in elezione intervento di asportazione di un grosso diverticolo di Meckel.

Il caso, pur sembrando banale, offre lo spunto per riflettere sull'eccessiva frequenza con cui attualmente si pone diagnosi di allergia alimentare, trascurando altre possibili e neanche molto rare ipotesi diagnostiche.

Bibliografia di riferimento

Sicherer SH. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons.* J Allergy Clin Immunol 2005;115:149-56.

Studio di associazione tra polimorfismi del CD14 e interleuchina-6 e complicanze settiche in pazienti oncologici in età pediatrica

M.S. Loffredo, F. Cardinale, S. Muro, L. Brescia, A. Cappiello, I. Chinellato, A. Dellino, P. Piccarreta, V. Cecinati, P. Giordano, N. Santoro, D. De Mattia, L. Armenio

Clinica Pediatrica S. Maggiore, Università di Bari

Background. Variazioni di singoli oligonucleotidi (*Single Nucleotide Polymorphisms* o SNPs) nell'ambito di sequenze geniche regolatorie o codificanti per componenti del sistema immune innato possono modificare in maniera determinante il rischio interindividuale alla sepsi. Alterazioni quantitative o funzionali a carico di molecole chiave nel riconoscimento di patogeni, quali il CD14, o nella produzione di citochine proinfiammatorie, tra cui l'interleuchina 6 (IL-6) possono condizionare la risposta di difesa dell'ospite. Studi precedenti fornirebbero risultati contrastanti in merito agli effetti sulla sepsi sia del polimorfismo CD14 C-159T che dell'IL-6 G-175C; soltanto alcuni studi, infatti, hanno dimostrato che in presenza del polimorfismo CD14 C-159T si riscontrato aumentati livelli sierici di CD14, una maggior prevalenza di infezioni batteriche da Gram-negativi e un maggior rischio di mortalità. L'IL-6, citochina dotata di multiple funzioni biologiche, sembrerebbe essere, in particolare, un marker di severità della sepsi.

Obiettivi dello studio. Il presente studio caso-controllo si propone di: 1. valutare in una popolazione di 111 bambini oncologici, afferiti c/o la Divisione di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico di Bari dal 2000 al 2008, la prevalenza di due SNPs noti, localizzati rispettivamente nella regione del promotore del gene codificante per il CD14 (C>T in posizione -159) e per l'IL-6 (G>C in posizione -175) *vs.* una popolazione di 80 individui sani; 2. ricercare una eventuale correlazione tra genotipo osservato e rischio e tipo (polmonare o extrapolmonare) di complicanza infettiva registrata.

Materiali e Metodi. Per ciascun paziente è stata compilata, previo consenso informato, un'apposita scheda per la raccolta retrospettiva di dati clinici e laboratoristici da un database computerizzato; l'analisi molecolare è stata condotta su DNA genomico mediante *PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) technique)* e conferma di casi dubbi mediante sequenziamento.

Risultati. In 61/111 (55%) pazienti oncologici sono state registrate complicanze settiche con prevalente coinvolgimento extrapolmonare (82%), rappresentato in prevalenza da FUO (Fever Unknown Origin, oltre a contaminazione di un catetere venoso centrale, ascesso perianale, epatico, splenico, cutaneo, etc. Nessuna differenza statisticamente significativa nella prevalenza del genotipo TT per il polimorfismo CD14 C-159T e il genotipo CC per la variante IL-6 G-175C è stata osservata tra pazienti con o senza complicanze settiche e controlli (SNP CD14: 18%, 10%, 20%; *Pearson chi-square*, p=0.572; SNP IL-6: 13%, 22%, 21.6%; p: 0.114) e, tale risultato, anche indipendentemente dal sesso. Nei pazienti oncologici, inoltre, nessuna correlazione è stata rilevata tra numero di eventi settici e genotipo TT per CD14 C-159T (rho di Spearman=-0.66, p=0.613) o genotipo CC per IL-6 G-175C (rho di Spearman=-0.90, p=0.492). Una subanalisi, inoltre, non ha dimostrato alcuna associazione tra gli SNPs studiati e il rischio di sviluppare complicanze settiche con prevalente coinvolgimento polmonare (CD14: χ^2(df=2)=1.235, p=0.539; IL-6: χ^2(df=2)=1.701, p=0.427). Un approfondimento di tipo funzionale e quantitativo degli SNPs studiati potrebbe ulteriormente far luce sui reali effetti delle varianti molecolari sulla malattia.

Eosinophilic gastroenteritis: a case report and literature review

P. Maggi, D. Panzeri, A. Cogliardi, D. Crosa, M. Testa, C. Sciuto, A. Giardelli, L. Garini, F. Riva, L. Beccaria

S.C. Pediatria Ospedale Alessandro Manzoni Lecco

A 15 year old girl was admitted to the emergency room of our hospital for epigastralgia, nausea and fever dated from ten days. History was negative for drugs assumption and diseases.

Physical standard conditions, weight 48,4 g (25%ile), height 149 cm (3%ile), pallor cutaneous, normal cardiac, thoracic and abdominal examination, pubertal stage B4P4.

Laboratory evalutation revealed an important anemia (Hb=6 gr/dl) with an iron deficiency (ferritin =2,1 ng/ml), a normal white blood cell count (7000/mm^3), eosinophilia (1050/mm^3), a normal liver and renal functional tests, elevated serum level of IgE (> 5000) and pathological xylose test.

Skin prick test were negative for food, while were positive for dust mite. Atopy patch test (milk, egg, wheat, rice, soy-bean) was negative. Radioallergosorbent test (RAST) for food was positive for snails, mussels, calamaries, clams, lentils, peanuts and spinaches. Radioallergosorbent test (RAST) for inhaled respiratory allergen was positive for grass pollen, wall pollen, artemisia, animal coats, alternaria and dust mite. Helicobacter pylori antigen was negative as well as stoll colture for bacteria and intestinal parasitis. EBV and Parvovirus serologies were negative. Negative screening for celiac disease and bowel chronic disease. Ultrasound imaging of the abdomen did not point towards a specific diagnosis.

An upper gastrointestinal endoscopy was perfomed and biopsies were taken from the antrum to the duodenum with significative finding for inflammation and esosinophilic infiltration.

Prednisone therapy was started (1mg/kg/day) for 4 weeks and ferrotherapy was perfomed with oral and intravenous administration. Concurrently food restriction was started. After 3 weeks the girl showed side effects of corticosteroids therapy (cushingoid face, acne medicamentosa, overweight) with normalization of hemoglobin level (Hb= 11,3gr/dl), white blood cell count (12,100/mm^3) and eosinophil count (1%). Upper gastrointestinal endoscopy repeated showed minimal subsided esosinophilic infiltration with signs of chronic inflammation.

According to these results and to the presence of cortisone side effects, prednisone therapy was tapered and we used Montelukast as a maintenance medication (10mg/d). We seen an improvement of the clinical symptoms.

Eosinophilic gastroenteritis (EG) is a rare disease, but should be considered as differential diagnosis in cases of recurrent abdominal pain. Failure to diagnose this disorder often relates to reluctance to biopsy an apparently normal intestinum.

Eosinophilic gastroenteritis refers to a disorder characterized pathologically by the infiltration of eosinophils into the mucosa of the gastrointestinal tract in the absence of known causes of eosinophilia (eg, drug reactions, parasitic infection and malignancy).

Clinical symptoms are presumably related to the site in the gastrointestinal tract involved. They are usually non-specific including nausea, vomiting, dyspepsia, abdominal pain, weight loss or diarrhoea. Patients may also show malabsorption syndrome, iron deficiency anemia, protein losing entheropathy or steatorrhoea.

The etiology of EG is unclear. Some patients with EG have a personal or family history of atopy, asthma or elevated serum IgE, which may support an allergic etiology. Elevated peripheral blood eosinophilia was found in 70% of eosinophilic enteritis pediatric patients.

Skin prick testing with a panel of food or aeroallergens helps to identify sensitizations to specific allergens. Elevated serum level of IgE has been noted in some eosinophilic enteritis patients, but is not a consisted finding and the implication is not well understood.

The diagnosis is based on clinical history, possible blood eosinophilia, and eosinophilic infiltration of intestinal biopsy specimens. EG has a good prognosis, although the condition is lifelong and chronic.

The identification of the offending allergens is often difficult; therapy is focused to eliminate the supposed antigenic stimulus, to control the acute symptoms and to induced long term remission.

When specific foods appear to exacerbate the symptoms of EG, dietary restriction should be imposed. The most common foods are milk proteins, fish and peanuts.

Corticosteroids remain the mainstay of therapy for eosinophilic enteritis; patients with EG show a rapid and complete response to oral prednisone administered at 1 to 2 mg/kg/day.

In relation to the presence of clinical side effects (growth retardation, diabetes and osteoporosis) coricosteroides should be tapered after clinical response. Low dose of corticosteroids may be used as maintenance medication in resistant cases of EG. Limited results have been achieved with oral cromolyn, ketotifen, and other antihistamines. Cystenil leukotrienes, along with cytokines interleukin 3 and 5 and granulocyte macrophage colony stimulating factor seem to play a crucial role in the recruitment of eosinophils into the tissue causing damage. The leukotrienes antagonist Montelukast blocking the leukotriene receptor Csy-LT1 could be the rationale to treat EG. This drug reduced pe-

ripheral blood eosinophilia, but did non affect tissue eosinophilia or symptoms in patients with severe, long standing EG complicated by esophageal stricture. Antileukotriene drugs are considered generally safe and effective in most patients, particularly when they are steroid dependent but further randomized trials are required to evalute benefits of Montelukast therapy in eosinophilic gastrointestinal disorders.
The role of endoscopic examination, as index of response to therapy, should be carefully evaluated in order to have a more simple and less invasive approach.

Divezzamento precoce e duodenite eosinofila

L. Marangio, V. Bonifacci, C. Marchetti, C. Malaventura
Clinica pediatrica, AUO S. Anna, Ferrara

C., 15 mesi, allattamento esclusivo al seno. A 3 mesi di vita i genitori decidono l'introduzione di latte vaccino (LV) e farina di riso seguita subito dopo da farina di grano, carne, verdura, formaggio e uovo. Fino al 4° mese di vita C. mostra accrescimento regolare, poi si assistite a rallentamento della crescita ponderale con comparsa di diarrea e vomito. Gli esami ematochimici evidenziano: emoglobina ai limiti inferiori; protidemia, protidogramma, indici di flogosi, funzione renale, epatica, tiroidea: nella norma. Negativi esame urine, ricerca sangue occulto fecale, test del sudore e sierologia per celiachia. Il dosaggio delle IgE allergene-specifiche mostra positività a proteine di uovo (bianco d'uovo 3.73kU$_A$/l, tuorlo 0.69kU$_A$/l, ovalbumina 2.97kU$_A$/l, ovomucoide 1.37kU$_A$/l) e latte (latte 1.2kU$_A$/l, alfa lattoalbumina 0,64kU$_A$/l, beta lattoglobulina 0.81kU$_A$/l). L'ipotesi diagnostica è d'intolleranza alle proteine del LV correlata al precoce e inappropriato svezzamento. Si prescrive dieta di eliminazione con miscela di amminoacidi a scopo diagnostico, cui fa seguito remissione della sintomatologia e ripresa della crescita. Dopo 45giorni viene ripreso il divezzamento senza proteine del LV. A distanza di 1 mese i genitori decidono autonomamente di introdurre latte HA. Nei mesi seguenti si assiste a progressivo decremento della crescita ponderale. Gli esami di laboratorio sono negativi per malassorbimento. Si esegue pertanto EGDS e biopsie multiple che evidenziano un quadro di duodenite eosinofila. A fronte della storia clinica, del quadro laboratoristico ed istologico, si pone diagnosi di probabile duodenite eosinofila da allergia alimentare. In accordo con la famiglia si riprende con rigore dieta terapeutica priva di latte e uovo. La gastroenterite eosinofila (EG), non frequente, è caratterizzata da infiltrato eosinofilo a carico del tubo digerente che si manifesta con varabili sintomi e segni gastrointestinali. Vanno escluse forme secondarie di eosinofilia intestinale (infezioni batteriche, parassitarie, malattie infiammatorie croniche, vasculiti, reazioni a farmaci, neoplasie, sindrome ipereosinofila). Eziologia e patogenesi dell'EG sono poco chiare: molti pazienti presentano storia di allergie alimentari o stagionali, eczema, asma e atopia suggerendo che l'ipersensibilità giochi un ruolo importante. La presentazione clinica dipende dallo strato della parete e dalla regione del tratto intestinale coinvolti. L'aspetto endoscopico include eritema, noduli e talvolta lesioni ulcerative. L'istologia mostra un numero di eosinofili superiore a 20/HPF. La terapia si basa sulla dieta, eventualmente associata a corticoterapia. Nel nostro caso si sta valutando l'efficacia della sola dieta di eliminazione senza il ricorso alla terapia steroidea. Il test di scatenamento, da posticipare nei casi di EG fino a 3 mesi dalla remissione clinica, non è stato ancora eseguito.

Valutazione della reversibilità al salbutamolo e salbutamolo/ipratropio-bromuro con le rint in pazienti affetti da sintomi respiratori cronici

M.F. Mastrototaro, F. Cardinale, M. Berardi, I. Chinellato, A. Dellino, T. Tronci, F. Cristofori, M. S. Loffredo, V. P. Logrillo, L. Armenio
Clinica Pediatrica S. Maggiore, Università di Bari

Introduzione. Il test di broncoreversibilità (BRT) riveste un ruolo chiave nell'approccio diagnostico dell'asma, malattia caratterizzata da limitazione reversibile del flusso delle vie aeree. Nei bambini in età prescolare (3-6 anni), a causa della loro scarsa collaborazione, è stata proposta la misurazione delle resistenze respiratorie con la tecnica dell'interruzione del flusso (RINT). Studi dimostrano la capacità di tale metodica di identificare modificazioni del calibro delle vie aeree in seguito alla somministrazione del broncodilatatore. È stata ipotizzata, inoltre, una maggiore efficacia dell'associazione tra Ipratropio-bromuro (IB, antagonista dei recettori muscarinici che prevalgono nelle vie aeree centrali) e Salbutamolo (agonista dei recettori beta-2 adrenergici presenti principalmente nelle vie aeree periferiche) nell'esecuzione del BRT.
Obiettivi dello studio: 1) Identificare le differenze delle resistenze respiratorie, valutare la risposta al broncodilatatore e confrontare il livello di ECP tra asmatici e pazienti "controllo" (soggetti sani e pazienti con tosse cronica). 2) Rilevare l'eventuale differenza nell'entità della broncodilatazione ottenuta con Salbutamolo e Salbutamolo/IB.
Materiali e metodi. Sono stati arruolati 31 bambini affetti da "asma bronchiale probabile", 22 bambini sani e 20 bambini con tosse cronica (definita come una tosse non accompagnata da wheezing con sintomi quotidiani per 6 settimane o la maggior parte dei giorni per 3 mesi consecutivi), di età compresa tra 3-6 anni. La diagnosi di asma bronchiale probabile è stata formulata sulla presenza di un'anamnesi e di sintomi tipici di asma, in associazione ai criteri di rischio formulati da Castro-Rodriguez.
Valutazione dei risultati. È stata rilevata una differenza significativa delle resistenze respiratorie tra asmatici e bambini sani ($p = 0.02$) non riscontrata tra asmatici e bambini con tosse cronica ($p = 0.1$). Inoltre, è stata dimostrata la maggiore risposta al BRT degli asmatici rispetto ai soggetti sani ($p = 0.03$) e nessuna differenza tra asmatici e pazienti con tosse cronica ($p = 0.5$). Il Salbutamolo e il Salbutamolo/IB presentano la stessa efficacia nel BRT nei soggetti con asma prescolare ($p = 0.1$). Infine, si evincono maggiori livelli di ECP (proteina cationica eosinofila, indice di flogosi) negli asmatici rispetto ai bambini sani ($p = 0.01$) e ai soggetti con tosse cronica ($p = 0.02$).
Conclusioni. Questo studio dimostra che non esiste differenza di efficacia tra Salbutamolo e Salbutamolo/IB nel BRT con metodo RINT e che i livelli di ECP sono un valido ausilio nella valutazione della flogosi bronchiale in bambini con asma prescolare.

Vaccinazioni in ambiente protetto: nostra esperienza

S. Mazzoleni
U.S. di Pediatria internistica, Allergologia e Fisiopatologia respiratoria pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile AULSS 15, Camposampiero (PD)

Introduzione. In alcuni casi le vaccinazioni vanno eseguite in ambiente protetto (AP), ospedaliero, ove si possa far fronte a eventuali reazioni avverse. Le indicazioni a iniziare o completare una vaccinazione in ambiente protetto sono codificate [1], tuttavia l'invio di bambini alla struttura ospedaliera è spesso fatto sulla base di una prudenza non giustificata da basi scientifiche [2].
Obiettivi. Valutare retrospettivamente i motivi di invio per vaccinazione in AP presso la nostra struttura.
Materiali e metodi. Dal gennaio 2002 al dicembre 2009 sono stati eseguiti presso la nostra Unità di Pediatria 54 ambulatori per vaccinazioni in ambiente protetto. Questa attività, sia pure di nicchia, ha subìto un incremento nel corso degli anni: dalle 3 prestazioni del 2002 alle 13 del 2009.
Risultati. I vaccini per i quali è stato chiesto l'AP sono stati: esavalente (DTPa, polio, EpB, Hib)15, morbillo-parotite-rosolia (MPR) 12, DTPa 8, pneumococcico coniugato eptavalente 7, meningite C 6, influenza pandemica 5, influenza stagionale 4, MPR + varicella 3, tetano 2, EpB 2, polio 1, Hib 1. In 18 casi la vaccinzione è stata preceduta dal prick by prick con il vaccino stesso. I motivi dell'invio in AP sono stati: reazione dopo precedente vaccinazione 24 casi (perlopiù eruzioni cutanee), storia personale di anafilassi da ingestione di alimenti 13 casi, allergia a farmaci 3 casi, allergia ad alimenti 5 casi, altro 9 casi.
Conclusioni. Nella nostra esperienza una parte non piccola degli invii per vaccinazione in AP era puramente precauzionale. Il 28% delle vaccinazioni era relativo al vaccino MPR; per il futuro si spera che faccia chiarezza la recente Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni emanata dall'ISS, ove si esplicita chiaramente non solo che i bambini allergici all'uovo devono essere vaccinati con MPR ma che tale vaccinazione non richiede particolare prudenza nemmeno nei casi con pregressa anafilassi da ingestione di uovo [3].

Bibliografia

1 Azzari C. *La vaccinazione in ambiente protetto.* RIAP 2004;5:18-22.
2 Calzone L. *Vaccino triplo MPR e allergia. Analisi dello scenario peggiore.* 11° Congesso nazionale SIAIP 2009.
3 Gallo G, Mel R, Rota MC (eds.). *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni.* Roma Istituto Superiore di Sanità, 2009.

Un caso di grave reazione allergica alla patata: anafilassi o FPIES?

G. Monti, E. Castagno, M.M. Lupica, V. Tarasco, S. Viola, P.A. Tovo
Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

Un lattante di 8 mesi affetto da dermatite atopica severa e pluriallergia alimentare è stato condotto presso il DEA dell'Ospedale di zona per vomito e diarrea con tracce ematiche insorti 15 minuti dopo l'ingestione di un pasto a base di patate, carote, crema di mais, olio d'oliva, coniglio omogeneizzato e pera.

All'esame obiettivo sono stati riscontrati iporeattività, pallore, tachicardia e ipotensione; è stata praticata terapia reidratante e cortisonica e.v. con remissione dei sintomi dopo poche ore. Gli accertamenti eseguiti durante il ricovero hanno escluso cause infettive, metaboliche, chirurgiche e cardiologiche; quindi è stata ipotizzata una reazione anafilattica ed il paziente è stato inviato presso il nostro Dipartimento per approfondimenti allergologici. Le IgE specifiche (Pharmacia CAP system FEIA) per gli alimenti contenuti nel pasto precedente la reazione erano positive solo per la patata (9.09 KU/l). I test cutanei (prick-prick) e i test di provocazione orale (TPO) erano negativi per carota, mais, coniglio e pera e non sono stati effettuati per la patata in considerazione del rischio di reazione anafilattica grave. La storia clinica e la positività dei test sierologici hanno suggerito che si trattasse di anafilassi, tuttavia non si può escludere un episodio acuto di *food protein-induced enterocolitis sindrome* (FPIES) con IgE positive per la patata. L'alimento è stato pertanto eliminato dalla dieta del paziente. All'età di 3 anni è stato eseguito TPO senza reazioni allergiche seppure con persistenza di IgE sieriche elevate (3.6 KU/l).
Il caso presentava caratteristiche compatibili sia con la diagnosi di anafilassi che di FPIES. Le segnalazioni di allergia alla patata sono molto rare. In età pediatrica sono riportati alcuni casi di allergia alla patata cotta, caratterizzati per lo più da dermatite atopica e sintomi gastrointestinali e molto raramente da reazioni allergiche acute di tipo anafilattico. Alcuni bambini avevano tollerato a lungo l'alimento prima della comparsa della reazione. È possibile che il tempo necessario alla sensibilizzazione dipenda dalle caratteristiche individuali e dalla quantità di allergene assunto. La tolleranza è acquisita in media a 4 anni (De Swert LF et al. Allergy 2007). Patatin (t Sol 1) è stato il primo allergene identificato (Seppala U et al. JACI 1999) e di recente sono state individuate altre 4 proteine appartenenti alla famiglia degli inibitori della tripsina della soia (Seppala U et al. Allergy 2001). In conclusione, anche un alimento generalmente ben tollerato e considerato scarsamente allergenico come la patata può scatenare reazioni allergiche gravi, soprattutto in soggetti pluriallergici.

Resistenza all'apoptosi Fas-mediata in pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile (CVID)

D. Montin, A. Ferrando, E. Gallo, G. Gazzelli, M. Ceci, U. Ramenghi, S. Martino
SCDU immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive, Università di Torino

Introduzione. L'apoptosi Fas-mediata svolge un ruolo di primaria importanza nel mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario. FAS è un membro della super-famiglia dei recettori del TNF (TNFRSF6) espresso prevalentemente sulla superficie dei linfociti T attivati; la sua interazione con Fas-ligando (FasL) provoca l'attivazione delle caspasi intracellulari, con conseguente morte cellulare per apoptosi. Alterazioni della via di segnalazione Fas-FasL sono causa di ALPS (*Autoimmune Lymphoproliferative Sindrome*), patologia autoimmune caratterizzata da linfoproliferazione e fenomeni autoimmuni. In letteratura sono segnalati casi di ALPS in soggetti con precedente diagnosi di CVID (*Common Variable Immune Deficiency*), e soggetti affetti da ALPS che hanno sviluppato nel corso del tempo una severa ipogammaglobulinemia. Tali dati suggeriscono una associazione fra i meccanismi patogenetici di queste due malattie.
Scopo del presente studio è di valutare l'apoptosi Fas-mediata in una coorte di pazienti affetti da CVID, ricercando eventuali correlazioni con il fenotipo clinico e immunologico.
Materiali e metodi. Sono stati analizzati 25 pazienti affetti da CVID provenienti da diversi Centri, con un'età compresa fra 4 e 69 anni. In ciascuno è stato valutato il tasso di apoptosi T-linfocitaria tramite induzione con anticorpo monoclonale anti-Fas. Sono stati altresì effettuati l'immunofenotipo B-linfocitario e la valutazione quantitativa dei linfociti T-regolatori (CD4+CD25+FoxP3+), nonché le caratteristiche cliniche alla diagnosi al momento dell'indagine.
Risultati. 15/25 pazienti (60%) sono risultati resistenti all'apoptosi Fas-mediata; 4/25 (16%) sensibili; per 6/25 (24%) non è stato possibile eseguire il test per scarsa proliferazione cellulare. La resistenza all'apoptosi Fas-mediata non è risultata associata in modo significativo ad alcuna manifestazione clinica. I pazienti sensibili appaiono invece avere un minor numero di linfociti T-regolatori rispetto ai resistenti e alla popolazione di controllo (0.20% *vs.* 1.15% *vs.* 1.33%, $p<0.05$), e un maggior numero di linfociti B CD38lowCD21low (15.30% *vs.* 5.47%, con v.n. 0.9-7.6, $p<0.05$). Non si sono evidenziate correlazioni con la percentuale di linfociti B *switched memory* e con la percentuale di linfociti T CD4+CD45RA+.
I risultati di tale studio mostrano un'elevata prevalenza di resistenza all'apoptosi Fas-mediata nei pazienti affetti da CVID. Ulteriori indagini sono attualmente in corso per chiarire la patogenesi di tale difetto.

Nella allergia IgE mediata al pesce è possibile evitare la restrizione dietetica per le forme isolate di orticaria da contatto?

R. Onesimo, G. Alighieri, C. Fantacci, V. Giorgio, F. Tabacco, S. Miceli Sopo
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Pol. A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il pesce è una causa comune di allergia alimentare, le reazioni si verificano di solito dopo la sua ingestione ma è anche descritta l'orticaria da contatto isolata in assenza di sintomi dopo l'assunzione dell'alimento.
Nella maggior parte delle reazioni IgE mediate al pesce, gli allergeni responsabili sono proteine di basso peso molecolare termostabili (parvalbumine) e le reazioni di solito si verificano dopo l'ingestione dell'alimento. Nell'orticaria da contatto con il pesce gli allergeni dovrebbero essere invece termolabili come dimostrato dalla riduzione della positività dei prick test con pesce cotto.
Descriviamo due casi pediatrici di orticaria da contatto con il pesce con buona tolleranza alimentare dell'alimento.
Il primo è il caso di un bambino di 5 anni a dieta libera con storia di rinite persistente (prick test positivi per graminacee e parietaria) e dermatite atopica con anamnesi positiva per saltuari episodi di orticaria (2-3) riferiti ad almeno 12 ore di distanza dall'ingestione di pesce. All'età di 2 anni e mezzo ha presentato orticaria al volto, collo e braccia (gli stessi distretti interessati da dermatite atopica) dopo circa 30 minuti dall'ingestione del pasto (che comprendeva della cernia). È risultato prick positivo (4,5 mm il diametro medio) al test con cernia cotta e dubbio (2 mm) con estratto di merluzzo. Da allora per due anni non ha mangiato nessun tipo di pesce, mollusco o crostaceo. Dopo circa 2 anni ha presentato orticaria dopo contatto con il gomito con cernia cotta, limitatamente al punto di contatto. Venivano eseguiti i prick test per vari tipi di pesce, crostacei e molluschi, sia con estratti commerciali che con gli alimenti naturali, crudi e cotti: cernia, orata, merluzzo, gambero, tonno, seppia risultati positivi, cozza e gambero crudo risultati negativi. Il TPO per cernia risultava positivo e ne veniva vietata l'ingestione a domicilio. Il TPO e il Rub test per tonno risultavano negativi. Veniva eseguito il dosaggio sierico mediante ImmunoCAP delle seguenti IgE specifiche: merluzzo (1,63 kUA/l), sogliola (1,07), anisakis (0), nasello (1,12), pesce spada (0,07), platessa (1,20), rombo giallo (0,93), salmone (1,26), sardina europea (1,03), sgombro (0,8), tonno (0,44), trota (1,72), gambero (0,04), seppia (0), rGad c 1 (parvalbumina) (0,97), Dosaggio IgG4 sieriche specifiche: merluzzo (0,05 mgA/L), sogliola (0), nasello (0,12), platessa (0,08), rombo giallo (0,03), sardina europea (0), sgombro (0), tonno (0), trota iridea (0,06). L'analisi è stata completata con TPO con merluzzo risultato negativo. La positività del solo rub test con merluzzo ha consentito di formulare la diagnosi di allergia IgE mediata alle proteine del merluzzo con orticaria da contatto come unica manifestazione clinica.
Il secondo caso descritto riguarda un bambino posto per scarso accrescimento a dieta di Rezza-Cardi sino all'età di due anni quando ha presentato orticaria ed angioedema al volto alcuni minuti dopo il contatto del viso con le mani sporche di cibo contenente del pesce. Venivano ricercate le IgE specifiche sieriche e cutanee risultate positive per merluzzo (9,45 kUI/L) e per pesce azzurro e pesce bianco (+++).
Negli anni successivi la dieta è stata liberalizzata fatta eccezione per il pesce persistendo l'orticaria al contatto con l'alimento (riferita comparsa di ponfi sulla guancia laddove era stato baciato dai fratelli che avevano mangiato pesce 15-20 minuti prima). Anamnesi positiva per infezioni respiratorie ricorrenti nei primi 3 anni di vita e wheezing dall'età di 6 anni con cadenza trimensile. Giunto alla nostra osservazione venivano eseguiti prick test con tonno in scatola al naturale, tonno crudo e cotto calamaro crudo, merluzzo crudo e cotto, vongola cruda risultati positivi; gambero cotto e crudo, cozze crude e cotte, vongola cotta e calamaro cotto risultati negativi. Il TPO e il rub test per vongole, cozze, gambero e calamaro risultavano negativi. Il TPO con merluzzo risultava negativo per sintomi sistemici, il rub test con merluzzo dava esito positivo con comparsa di ponfi nel sito di contatto associati dopo pochi minuti ad orticaria del tronco. Veniva formulata la diagnosi di allergia IgE mediata al pesce ma consentita la sua assunzione a domicilio in considerazione della sola presenza di segni cutanei.
Nei due casi descritti è stata emessa la diagnosi di allergia IgE mediata alle proteine del pesce ma ai pazienti non è stata indicata una restrizione dietetica perché l'unica manifestazione clinica associata è stata l'orticaria da contatto. Nei casi di allergia IgE mediata con orticaria da contatto isolata, andrebbe sempre testata la possibile buona tolleranza dell'alimento al fine di evitare restrizioni dietetiche eccessive.

Può la sindrome da enterocolite allergica mutare in anafilassi gastrointestinale?

R. Onesimo[1], V. Giorgio[1], S. Filoni[1], M.G. Limongelli[2], I. dello Iacono[2], S. Miceli Sopo[1]
[1]Dipartimento di Scienze Pediatriche, Pol. A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Dipartimento di Pediatria, Ospedale Fatebenefratellii Benevento

La sindrome da enterocolite allergica (SEA) è una patologia non IgE mediata dell'età pediatrica. Tipicamente i sintomi compaiono dopo poche ore dall'assunzione dell'alimento che ne è responsabile ed includono vomito profuso, diarrea, disidratazione, iporeattività ed ipotensione. È descritta anche una forma cronica. Il tratto gastrointestinale è un comune organo target anche delle reazioni allergiche IgE mediate. Nel caso della anafilassi gastrointestinale i sintomi si verificano durante o poco dopo l'ingestione del cibo che ne è causa ed includono vomito, dolore addominale e diarrea. Descriviamo due casi di SEA – di cui uno con prick tests (PT) parzialmente positivi – diagnosticati con il Test di Provocazione Orale (TPO) e successivamente virati in anafilassi gastrointestinale.

Il primo caso riguarda una bambina giunta alla nostra osservazione all'età di 8 mesi con una storia di 4 episodi di vomito ripetuto, diarrea, pallore ed ipotensione dopo circa tre ore dall'assunzione di latte formulato, a risoluzione spontanea in alcune ore. La storia clinica suggestiva di SEA si associava a PT negativi per le principali proteine (caseina, beta-lattoglobulina e lattoalbumina) ma positivi (4 mm il diametro medio del pomfo) per latte vaccino fresco (LVF). Il TPO con LVF (LV) eseguito a 16 mesi, circa un anno dopo l'ultima reazione, è risultato negativo e la bambina è stata posta a dieta libera. Ma dopo una settimana ha cominciato a presentare vomito a 20 minuti di distanza dal termine dell'ingestione di una normale quantità di latte e orticaria nei punti di contatto della pelle con il latte vomitato. Un TPO eseguito in ambito ospedaliero ha confermato queste osservazioni e la diagnosi di anafilassi gastrointestinale, i PT sono risultati positivi per lattoalbumina (4 mm), betalattoglobulina (3 mm) e latte vaccino fresco (5 mm). La bambina è stata nuovamente posta a dieta di eliminazione e ha acquisito definitivamente la tolleranza dopo un anno dall'ultimo TPO.

Il secondo caso riguarda un lattante giunto alla nostra osservazione all'età di 3 mesi che all'età di due mesi aveva presentato due episodi di vomito ripetuto ed iporeattività che insorgevano a circa due ore dall'assunzione di latte formulato e che si risolvevano spontaneamente in poche ore. La ricerca, mediante PT e dosaggio sierico, delle IgE specifiche per proteine del latte vaccino è risultata ripetutamente negativa, un TPO, eseguito a 3 mesi di età, ha confermato la diagnosi di SEA. Al compimento dei 18 mesi il bambino è stato sottoposto a PT che sono risultati positivi per alfa-lattoglobulina (5 mm) e LVF (7 mm). Anche la ricerca delle IgE specifiche sieriche per LV risultava positiva. Per via di questi reperti, il TPO è stato eseguito non secondo le modalità previste per la SEA, ma secondo quelle previste per le Allergie Alimentari (AA) IgE-mediate. E il bambino ha presentato, dopo l'assunzione della dose di 100 ml di LVF, vomito profuso, edema della glottide, letargia ed ipotensione.

La diagnosi di SEA rimane dunque clinica, ma molto ancora non si conosce riguardo questa patologia. I due casi riportati suggeriscono la possibilità che la sindrome possa evolvere in forme IgE mediate. Per tale motivo suggeriamo di ricercare le IgE specifiche per l'alimento implicato non solo alla diagnosi di SEA, ma anche nel follow-up, in modo da modificare, in caso di positività, l'approccio riguardo al TPO.

Efficacia clinica degli immunostimolanti da banco (over-the-counter) nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

R. Onesimo[1], V. Giorgio[1], S. Filoni[1], F. Tabacco[1], M. Calvani[2], S. Miceli Sopo[1]
[1]Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Camillo de Lellis, Roma

Background. I bambini in età prescolare sono spesso affetti da Infezioni Respiratorie (IR), alcuni molto frequentemente. Gli ImmunoStimolanti (IS) da banco sono, in Italia e anche in altri paesi, spesso somministrati con lo scopo di ridurre l'incidenza delle IR. Esiste una cospicua mole di letteratura scientifica a tal proposito, difficilmente affrontabile per il medico comunemente oberato di lavoro quotidiano. Le Revisioni Sistematiche (RS), con o senza Metanalisi (MA), hanno l'obiettivo di sintetizzare la letteratura disponibile, facilitando così molto la decisione clinica del medico pratico.

Obiettivo. Ricercare sistematicamente le RS, con o senza MA, che abbiano valutato l'efficacia clinica degli IS da banco nella prevenzione delle IR in età pediatrica. Valutare se, attraverso la loro lettura, è possibile, per il medico pratico, giungere a comprendere se gli IS siano efficaci, se sì quale sia l'IS più efficace e in quali condizioni il suo utilizzo è suggeribile.

Metodi. Abbiamo esplorato Medline attraverso il motore di ricerca Pubmed, senza limiti di tempo. Abbiamo limitato la nostra ricerca alle RS, con o senza MA, che abbiano incluso studi sulla valutazione della efficacia clinica degli IS nella prevenzione delle IRR in età pediatrica.

Risultati. Abbiamo reperito 5 RS con MA. La qualità metodologica degli studi inclusi è mediamente scarsa e pochi sono gli studi in grado di raggiungere un punteggio di Jadad sufficiente (≥3). Quelli che lo fanno hanno tutti valutato l'efficacia dell'OM-85. Tenendo conto solamente di questi studi, i migliori metodologicamente, il numero di bambini che devono essere trattati (NNT) con OM-85 perché uno di essi abbia una riduzione del numero di IR varia, a seconda dei settings, tra 2 a 11.

Conclusioni. Le IRR sono un problema di natura prevalente sociale oltre che sanitaria. In quelle situazione dove il peso delle IRR causa una riduzione della qualità di vita della famiglia è suggeribile l'utilizzo dell'OM-85, possibilmente con una modalità di somministrazione più aggressiva di quella abituale.

Latte d'asina nel trattamento di bambini con allergia alle proteine del latte vaccino

C. Paglialunga, R. Tesse, M. Capozza, S. Braccio, L. Armenio
Clinica Pediatrica "Maggiore", Università di Bari

Introduzione. L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) interessa approssimativamente il 3% dei bambini al di sotto di 3 anni di vita. Il fondamento della terapia consiste nella eliminazione delle proteine del latte vaccino (LV) dalla dieta dei bambini. Le formule a base di idrolisati estensivi e di soia non vengono sempre tollerate, inoltre sono scarsamente palatabili. Anche l'uso delle formule non allergeniche di amminoacidi liberi è poco accettato dai lattanti. Negli ultimi anni si è fatto sempre più vivo l'interesse nei confronti di latti di altre specie mammifere, come il latte di asina (LA), in alternativa al LV, nei bambini con APLV.

Obiettivo. Abbiamo condotto uno studio prospettico, in doppio cieco, controllato, il cui scopo principale è stato quello di valutare la tolleranza in vivo e l'adeguatezza nutrizionale del LA in una popolazione di bambini pugliesi con APLV.

Metodi. Sono stati arruolati 30 bambini (M:F 1:1), di età compresa tra 6 mesi e 11 anni, con sospetta APLV. La diagnosi di certezza è stata posta mediante test di provocazione orale (TPO) al LV. Tutti i bambini arruolati sono stati sottoposti a skin prick test (SPT) per LV, sue componenti proteiche (lattoalbumina, beta-lattoglobulina, caseina) e LA, oltre ad un prelievo venoso per dosaggio sierico di IgE specifiche verso gli stessi allergeni (RAST), eseguito mediante tecnica Cap System FEIA. I bambini non sensibilizzati al LA sono stati sottoposti a TPO per lo stesso alimento. Infine, nei bambini che hanno tollerato il LA sono state eseguite: valutazione auxologica, determinazione di parametri metabolici su sangue, e ricerca di sangue occulto su feci (SOF), all'ingresso (T0) e a 4-6 mesi (T1) dall'introduzione del LA.

Risultati. Su 30 bambini arruolati con storia clinica indicativa per APLV, 25 sono risultati positivi a SPT e RAST per LV e LA, e 24/25 (96%) hanno tollerato il LA al TPO. I sintomi di presentazione della APLV erano: dermatite atopica (24/30), orticaria-angioedema (14/30), gastrointestinali (12/30) e/o respiratori (8/30). Durante il periodo di *follow-up* della popolazione studiata si è osservato che i bambini che hanno assunto il LA per almeno 4-6 mesi presentavano una significativa crescita sia in peso (T0 *vs.* T1: 17.3±9.6 *vs.* 9.4±1.6 kg, p=0.02) che in altezza (T0 *vs.* T1: 100.3±14.9 *vs.* 100.5±23.2 cm, p=0.001), conservando un indice di *body mass index* stabile sul 50° centile. Inoltre, i valori dei parametri metabolici a T1 non indicavano variazioni rilevanti e il SOF era negativo in tutti i soggetti.

Conclusioni. La nostra esperienza suggerisce una elevata tollerabilità e l'adeguatezza nutrizionale del LA, quale sostituto del LV, in bambini con APLV moderata, a partire dai 6 mesi di vita, col supporto di una dieta solida equilibrata.

Angioedema causato da infezione streptococcica

C. Parente, M.G. Limongelli, G. Furcolo, E. Varricchio, M.B. Pasquariello, A.M. Basilicata, G. Vetrano, I. Dello Iacono
U.O.S. di Pediatria, ospedale Fatebenefratelli Benevento

L'angioedema è un entità clinica caratterizzata da una o più aree cutanee eritematose, rilevate, che riflette un processo di vasodilatazione ed edema nel livello profondo del tessuto sottocutaneo. Esso può essere generalizzato o localizzato alle mani, viso, genitali e altre sedi del corpo. Sono state descritte diverse etiologie che includono reazioni ai farmaci, a trofo o pneumoallergeni, agenti infettivi e raramente cause genetiche (deficit di C1 inibitore esterasi). Riportiamo il caso clinico di un angioedema isolato, non associato ad orticaria, in

corso di infezione da SBEGA (streptococco beta emolitico di gruppo A). Esso offre lo spunto per discutere alcuni aspetti di diagnosi differenziale con l'angioedema ereditario. V.A. è un bambino di 3 anni e 10/12, che si presenta al pronto soccorso ospedaliero con una edema dello scroto e del pene, isolato, insorto acutamente, in pieno benessere, qualche ora prima, associato a dolore addominale in sede periombelicale ed in assenza di prurito. Il restante esame obiettivo appare negativo. L'angioedema non recede con terapia antistaminica e cortisonica. Il decorso clinico successivo è caratterizzato dall'insorgenza di febbre e comparsa di angioedema anche al collo ed al tronco, in 2°giornata di degenza, nonostante la terapia in atto. In 3° giornata compare intensa iperemia dell'orofaringe con scolo di mucopus dal retro faringe, che induce a richiedere un tampone faringeo; questo risulterà positivo per SBEGA e, pertanto, viene intrapresa terapia antibiotica (amoxicillina-acido clavulanico). Entro 48 ore dall'inizio della terapia antibiotica (4° giornata di degenza) il piccolo sfebbra definitivamente e si assiste, finalmente, alla regressione della sintomatologia angioedematosa. Durante la degenza sono state effettuate le seguenti indagini, risultate negative: profilo renale ed epatico, calcemia, fosforemia, fosfatasemia alcalina, equilibrio acido-base, elettrolitemia sierica, immunoglobuline sieriche, IgE totali, C3, C4, C1-esterasi-inibitore, EBV- VCA- IgG e IgM, TORCH-IgG e IgM, esame urine. Un primo emocromo rivela leucocitosi (12,400) neutrofila (89,9%), un secondo, eseguito dopo qualche giorno, una monocitosi (11,2%). VES = 25 mm/1°h, TAS (1°)= 343 UI/ml; 2°, dopo 6 settimane= 645. PCR (1°) = 0,30 (2°) 0,90, (3°) = 6,30 mg/dl. Ecografia addominale superiore e inferiore nella norma. ANA, ASMA, Anticorpi anti-DNA= nella norma.

Discussione. Lo SBEGA è associato a manifestazioni cutanee di ipersensibilità come eritema nodoso, eritema marginato, eritema anulare, eritema circinato e orticaria; raramente causa angioedema, come nel nostro caso. L'angioedema ereditario causato da deficit in C1 esterasi inibitore è caratterizzato da improvvisi attacchi di edema associato con malessere e dolore. Le sedi comunemente interessate dall'edema sono: estremità, genitali, tronco, tratto gastrointestinale, viso e laringe. Il gonfiore, tipicamente, peggiora in 24-36 ore e si risolve in 48 ore nella maggior parte dei casi. Gli episodi ricorrono nel tempo e la diagnosi può essere ritardata fino alla seconda decade di vita. Il sospetto diagnostico viene confermato dal dato di laboratorio dell'assenza del C1 esterasi-inibitore. Tale patologia è ad alto rischio di morbilità e letalità per il paziente.

Nel nostro caso, la persistenza dell'angioedema dei genitali, e la comparsa di nuove manifestazioni dopo 48 ore di terapia antistaminica e cortisonica correttamente condotta, ci ha indotto a ritenere probabile la diagnosi di angioedema ereditario, sospetto fugato dal laboratorio.

La positività della ricerca dello SBEGA su tampone faringeo, richiesto per la comparsa, in 3° giornata di ricovero, di una tonsillite febbrile (oltre l'aumento del TAS a distanza di 6 settimane) indica inequivocabilmente l'etiologia streptococcica dell'angioedema, come anche la scomparsa di ogni sintomo entro 48 ore dall'inizio della terapia antibiotica con amoxicillia-clavulanico.

Bibliografia di riferimento

Nard J, Wald E, Howrie D. *Angioedema caused by streptococcal infection.* Pediatr Infect Dis J 1987;6:1065-6.

Weis M. *Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management.* Postgrad Med 2009;121:113-20.

Sicurezza del vaccino anti morbillo-parotite-rosolia (MMR) nei bambini con sensibilizzazione all'uovo: esperienza di un decennio

M.F. Patria[1], M. Previdi[2], C. Gasparini[1], E. Varin[1]

[1]Clinica Pediatrica De Marchi; [2]Clinica del Lavoro Devoto Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Nell'ambito del programma vaccinale nazionale il vaccino MMR è fortemente consigliato per i bambini nei primi due anni di vita. Il vaccino è coltivato su cellule embrionate di pollo e può contenere 0.5-1 nanogrammi di ovoalbumina/dose, concentrazione molto inferiore a quanto necessario per elicitare reazioni avverse. Vi è accordo ad eseguire il vaccino in ambiente protetto in caso di sintomi anafilattici da ingestione di uovo e nei pazienti con asma persistente medio-grave, indipendentemente dal tipo di allergia. Tuttavia numerosi centri vaccinali agiscono ancora con molta prudenza, considerando i soggetti sensibilizzati all'uovo a rischio di evento avverso, quindi da vaccinare in ambiente protetto. Abbiamo voluto verificare la presenza di reazioni avverse al vaccino MMR nel periodo compreso tra gli anni 2000 e 2010 in 83 bambini (45 M e 38 F, età compresa tra 11m e 8 a) inviati dalla ASL città di Milano al nostro ambulatorio di allergologia pediatrica, nella cui anamnesi era presente ipersensibilità all'uovo o reazioni allergiche gravi. 64 bambini erano affetti da dermatite atopica (77%), 10 da orticaria-angioedema (83%), 5 da sintomi gastro-intestinali (6%), 4 da asma bronchiale (5%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita allergologica, prick test e/o dosaggio delle IgE specifiche per uovo. 7 bambini non risultavano sensibilizzati all'uovo, ma avevano un'anamnesi di reazioni allergiche gravi (3 anafilassi all'ingestione di latte, 3 gravi dermatiti atopiche, 1 orticaria vasculitica). In 23 pazienti è stato eseguito un challenge alimentare con le proteine dell'uovo, risultato positivo in 20/23 (87%); in 60 (72%) l'uovo non era mai stato introdotto. 78 bambini avevano eseguito prick test e/o dosaggio delle IgE specifiche per uovo e 77/78 testati (99%) presentavano prick test e/o IgE specifiche positive per albume. Il dosaggio medio delle IgE specifiche per albume risultava 15.2 KU/Lt (range 0.6->100 KU/Lt); il prick test per albume, eseguito in 66 bambini e positivo in 62/66 (94%), risultava di intensità 4+ in 11 casi (18%), di intensità 3+ in 38 casi (61%), di intensità 2+ in 10 casi (16%), di intensità 1+ in 3 casi (5%). Tutti i pazienti sono stati vaccinati con vaccino MMR (Priorix, GlaxoSmithKline) ed in 7/83 si è proceduto a richiamo vaccinale. Il vaccino è stato eseguito in un'unica somministrazione, senza dar luogo ad alcuna reazione avversa; solo in un soggetto si è verificato un peggioramento della dermatite atopica 72 ore dopo la vaccinazione. Si conclude che il vaccino MMR è sicuro sia nei soggetti sensibilizzati, sia nei soggetti allergici all'uovo, per i quali si ribadisce la non necessità alla vaccinazione in ambiente protetto.

Immunodeficienze primitive e tumori: l'esperienza dell'Ospedale dei Bambini di Brescia

G. Petrilli, V. Grassi, L. Notarangelo, A. Soresina, F. Porta

Un ruolo di rilevante importanza nella genesi delle neoplasie è ricoperto dal sistema immunitario.

È infatti attualmente noto che nei tumori le cellule neoplastiche non esprimono sulla loro superficie solo Antigeni Tumore Specifici, ma anche Antigeni Tumore Associati, contro i quali si può sviluppare una risposta immunitaria, che è tuttavia generalmente debole ed inefficace. Questo sembra accadere perché il sistema immunitario gioca un duplice ruolo nel controllo e nello sviluppo delle cellule tumorali. Da un lato, infatti, le cellule del sistema immunitario sono in grado di proteggere l'organismo dallo sviluppo di tumori (immunosorveglianza), dall'altro, tuttavia, hanno anche la capacità di promuoverne la crescita, selezionando i cloni con bassa immunogenicità (immunoediting).

Le immunodeficienze primitive sono caratterizzate da difetti congeniti del sistema immunitario che si traducono in una sua insufficiente risposta: causano quindi un'aumentata suscettibilità alle infezioni, e favoriscono l'insorgenza di patologie autoimmuni e neoplasie, essendo in esse alterata l'omeostasi immune.

Lo scopo di questo studio è stato verificare quanto è evidente questa correlazione, basandosi sull'esperienza della Clinica Pediatrica di Brescia, che in qualità di unico centro di riferimento per la diagnosi e la cura delle immunodeficienze primitive in Italia ha potuto fornire l'intera casistica nazionale dal 1990 al 2009.

Durante questo periodo sono state diagnosticate e curate circa 600 immunodeficienze, e tra questi pazienti 10 hanno sviluppato un tumore (un LH, quattro LNH, due carcinomi papilliferi della tiroide, una LLA, un leiomiosarcoma surrenalico, un carcinoma gastrico).

Questo dato ha consentito di avvalorare la tesi che l'incidenza di neoplasie in pazienti immunodeficienti sia nettamente superiore rispetto alla popolazione generale. È inoltre emersa la prognosi peggiore di questi bambini (7 su 10 sono deceduti pochi mesi dopo la diagnosi di tumore), che sembra essere dovuta sia alla maggior gravità con cui insorgono queste neoplasie sia al fatto che risulta impossibile, a causa della patologia di base, trattare questi pazienti con una terapia sufficientemente aggressiva.

Nonostante ciò queste patologie risultano essere sottodiagnosticate, come dimostra il caso del paziente in cui la sindrome è stata identificata solo dopo lo sviluppo del tumore.

Dall'analisi dei dati clinici si è cercata l'eventuale presenza di fattori predittivi che potessero far presagire la futura trasformazione tumorale: non sono emersi parametri significativamente utili, così come non emergono da analoghi studi pubblicati in letteratura. Non è inoltre stato possibile evidenziare la presenza di marcatori ematochimici in quanto nei casi descritti la diagnosi di tumore si è sempre basata sull'evidenza clinica.

Ipogammaglobulinemia nel lattante: evoluzioni differenti

V. Piccinno, A. Giannetti, G. Ricci, F. Cipriani, F. Bellini, A. Miniaci, F. Specchia, M. Masi

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

Introduzione. Alla nascita i livelli di immunoglobuline (Ig) G sieriche sono diret-

tamente proporzionali all'età gestazionale (EG), di conseguenza i nati pretermine hanno valori inferiori rispetto ai nati a termine. Nei primi 3-4 mesi i livelli di IgG di origine materna declinano rapidamente, contemporaneamente ad una immatura produzione anticorpale del lattante ("Ipogammaglobulinemia fisiologica"). Alcuni bambini mostrano un ritardo nella maturazione della sintesi delle Ig che risolve spontaneamente entro i 36 mesi di vita, rientrando nei criteri di diagnosi di "Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI)" [1].

Scopo dello studio è valutare la differenza tra le caratteristiche cliniche e immunologiche di nati a termine e pretermine con diagnosi di ipogammaglobulinemia e la loro evoluzione.

Metodi. Lo studio ha incluso 37 lattanti (17 pretermine 28-36 settimane di EG e 20 nati a termine 37-41 settimane di EG) di età compresa tra 0-36 mesi con diagnosi di ipogammaglobulinemia.

Risultati. Dei 41 pazienti arruolati, 4 sono stati esclusi perché l'ipogammaglobulinemia era associata ad altra immunodeficienza. Alla diagnosi tutti i pazienti presentavano sintomi: 70,2% infezioni, 16,2% allergie e 48,8% altre patologie associate. Ventinove bambini avevano una riduzione isolata di IgG (78,4%), 6 (16,2%) una riduzione di IgG e IgA e 2 (5,4%) una riduzione di IgG e IgM. Le sottopopolazioni linfocitarie (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD3+, CD16+/56+) erano normali per età. Il follow-up è stato possibile in 24 casi: 11 pretermine e 13 a termine. I valori di IgG nei pretermine sono rientrati nel range di normalità (media 347 mg/dl) [2] anche se nei limiti inferiori, ad un'età media di 7,2 mesi. I nati a termine sono stati divisi in tre gruppi in base all'età di normalizzazione di IgG: a) 8 con ipogammaglobulinemia a normalizzazione entro i 12 mesi b) 4 con THI; c) 1 con ipogammaglobulinemia persistente (dopo i 36 mesi).

Conclusioni. Tutti i prematuri hanno raggiunto rapidamente il range di normalità per età, sebbene nei limiti inferiori. I nati a termine i cui livelli di IgG sono considerati nella norma entro i 12 mesi non possono essere inclusi nei criteri di diagnosi di THI: sarebbe necessaria una ridefinizione diagnostica per questo gruppo di lattanti oppure una rivalutazione dei valori normali di IgG per età. Anche per il paziente con ipogammaglobulinemia persistente oltre i 36 mesi sarebbe utile riconsiderare gli attuali criteri della THI.

Bibliografia

1 AIEOP 2004. www.aieop.org

2 Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F. *Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso.* II Edizione. Milano: CEA 1995; p. 339.

Ruolo della tonsillectomia nella PFAPA Syndrome

M.C. Pietrogrande[1], R.M. Dellepiane[1], S. Torretta[2], P. Pavesi[1], L. Beilis[1], L. Pignataro[2]

[1]Clinica Pediatrica II e [2]Dipartimento Scienze specialistiche chirurgiche, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Milano

La PFAPA Syndrome (Periodic, Fever, Aphtous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis) è una delle sindromi con febbre periodica più frequente in età pediatrica.

Nel periodo 1997-2009 sono giunti alla nostra osservazione molti pazienti con febbri ricorrenti: in 18 casi (5 F e 13 M) è stata posta diagnosi di PFAPA in base ai criteri clinici e dopo un periodo di osservazione di almeno 6 mesi. L'età di esordio dei sintomi si è distribuita nel 50% dei casi tra 12 e 24 mesi; nel 28% tra 3 e 11 mesi e nel 22% tra 2 e 4 anni di età. La ricorrenza degli episodi variava tra 1 e 2 volte al mese: in 12/18 casi (67%) la ricorrenza era di 1 episodio febbrile al mese mentre in 6/18 (33%) la febbre compariva 2 volte al mese. In tutti i pazienti la febbre aveva durata variabile di 3-5 giorni, accompagnata da faringite con o senza essudato, non responsiva a terapia antibiotica; 17/18 bambini (94%) avevano presentato almeno un episodio di aftosi. Tutti i pazienti hanno effettuato esami ematici e tampone faringeo in fase acuta: leucocitosi e indici di flogosi elevati erano sempre presenti; i tamponi faringei erano risultati più volte negativi in tutti i casi. A tutti i pazienti è stato somministrato prednisone per os (1 mg/kg in dose unica) con sfebbramento nell'arco di 24 ore ma con avvicinamento degli episodi febbrili.

Terapia con cimetidina (200 mg x 3 volte al dì per almeno 6 mesi) è stata effettuata in 9 pazienti: in 6/9 pazienti (67%) dopo solo alcune settimane di terapia la sintomatologia si è attenuata, la durata degli episodi si è ridotta e la ricorrenza è diminuita. Alla sospensione della cimetidina gli episodi febbrili sono ricomparsi. In collaborazione con il Dipartimento di Otorinolaringoiatria dell'Università di Milano, abbiamo proposto la tonsillectomia a 9 pazienti che non avevano risposto o risposto solo parzialmente alla terapia medica o che non avevano presentato alcun miglioramento spontaneo. La tonsillectomia è stata effettuata con successo, senza complicanze intra e post operatorie in tutti i 9 pazienti. Evidente miglioramento clinico è stato riscontrato in tutti: 5/9 (56%) sono andati incontro a remissione completa di malattia, 3/9 (33%) continuano ad avere occasionali episodi febbrili senza periodicità definita; 1/9 (11%) ha avuto riacutizzazione di malattia dopo un periodo di benessere clinico. Al momento attuale la tonsillectomia sembra l'approccio più efficace[1 2], soprattutto nei bambini che non presentano miglioramento nel corso del tempo o addirittura peggiorano.

Bibliografia

1 Wong KK, Finlay JC, Moxham JP. *Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:16-9.

2 Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavesi P, Bossi A, et al. *Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009;135:548-53.

Disturbi respiratori nel sonno e atopia nei primi anni di vita

A. Rugiano, A.M. Zicari, S. Caggiano, C. Celani, G. Giancane, G. Ragusa, T. Frediani, M. Duse

Servizio Speciale di Immunologia ed Allergologia Pediatrica-Dipartimento di Pediatria- Umberto I° Policlinico- Sapienza Università di Roma

Background. Il russamento abituale è il sintomo predominante in tutti i disturbi respiratori del sonno. L'atopia, peraltro è considerata un forte fattore predittivo per russamento e tra i principali fattori di rischio per DRS. La flogosi scatenata dal contatto dell'allergene con le mucose del soggetto sensibilizzato e/o i processi infettivi causano a carico delle vie aeree superiori la congestione della mucosa rinofaringea e a sua volta la produzione di abbondanti secrezioni mucose o muco/purulente con conseguenti sintomi di ostruzione nasale (naso chiuso, russamento, tosse, fino alla bronchite = post nasal drip). Noi abbiamo precedentemente studiato la correlazione tra profilo allergico e sintomi ostruttivi, dimostrando che la sensibilizzazione ad inalanti peggiora il quadro ostruttivo nasale.

Scopo dello studio. Valutare se la sensibilizzazione ad allergeni alimentari condiziona frequenza e gravità di sintomi ostruttivi in una popolazione di russatori abituali.

Materiali e metodi. Sono stati selezionati 74 bambini, nell'Ambulatorio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, con positività agli allergeni alimentari nei primi anni di vita e successiva comparsa di disturbi respiratori nasali ed è stato somministrato un questionario di raccolta sui sintomi clinici registrati negli ultimi anni.

Risultati. La frequenza di ostruzione nasale nella popolazione di soli allergici agli alimenti è sovrapponibile alla popolazione generale. Nell'ambito dei bambini con allergia alimentare quelli allergici ai soli alimenti presentavano tosse catarrale nel 23,1% *vs.* il 57,1% dei bambini con allergia ad alimenti + inalanti ($p < 0,005$) e tosse secca nel 38,4% *vs.* 46,4% ($p < 0,03$).

Conclusioni. sulla base di questi dati non si può affermare il peso dell'allergia alimentare per lo sviluppo dei sintomi respiratori, ma la copresenza di IgE per inalanti è significativamente correlata con la comparsa di disturbi a carico delle vie aeree.

Una dermatite atopica e atipica

F. Santaniello, N. Maiello, N. Fusco, R. Salzano, M. Miraglia del Giudice, E. Alterio, A.F. Capristo

L.F. è una bambina di 3 anni e 3 mesi che viene alla nostra osservazione in d.h. per la prima volta in dicembre 2009. Anamnesi familiare negativa per patologie di rilievo. Viene riferita asma di grado intermittente dal primo anno di vita. La piccola presenta da circa due mesi dermatite generalizzata associata ad intenso prurito: ha già praticato terapia con oxatomide senza alcun miglioramento significativo della sintomatologia.

All'esame obiettivo generale si rileva dermatite di grado moderato localizzata al volto, al collo e ai glutei, con lesioni da grattamento. Per il resto, nulla da segnalare.

Pratica presso il nostro centro prick test, dosaggio delle IgE totali e specifiche, test di funzionalità respiratoria, indagini ematochimiche di I livello.

Prick test: Negativo per principali trofo e pneumoallergeni.

Resistenze oscillometriche: nella norma.

IgE totali: 85.7 kU/l (v.n.0-80 kU/l)

IgE specifiche: Latte 1.73 kUA/l; Bianco uovo 0.73 kUA/l; Grano 0.37 kUA/l

Indagini ematochimiche: Bilirubina totale 3.45mg/dl; Bil. Diretta 2.39mg/dl; Colesterolo totale 235 mg/dl; Colinesterasi 15124 U/l; γGT 483 U/l; fosfatasi alcalina 382 U/l; ALT 707 U/l; AST 243 U/l; per il resto nella norma.

Si decide, pertanto, di praticare ecografia addome completo che rivela:

Fegato di forma e contorni regolari. La struttura del parenchima epatico non

mostra alterazioni focali o diffuse in atto ecograficamente apprezzabili. Coledoco retropancreatico moderatamente dilatato nel cui lume si apprezzano almeno tre formazioni iperecogene, del diametro di pochi millimetri, mobili, riferibili a calcoli.
La piccola inizia dieta a basso contenuto di grassi associata a terapia con acido ursodesossicolico con notevole miglioramento della sintomatologia cutanea e progressiva normalizzazione dei parametri relativi alla funzionalità epatica. La diagnosi conclusiva è quindi di "Coledocolitiasi in bambina con note di atopia".

Dermatite atopica come prima diagnosi di Sindrome di Omenn

V. Santilli[1], A. Aquilani[1], N. Mora[1], E. Manno[1], F. Conti[1], E. Galli[2]
[1] Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero – Università di Roma Tor Vergata ed Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Centro Ricerche Ospedale S. Pietro FbF, Roma

La sindrome di Omenn è una immunodeficienza grave combinata autosomica recessiva che mostra peculiari fenomeni di autoimmunità quali epatosplenomegalia, linfoadenopatia ed eczema cutaneo.
La malattia non trattata porta a morte nei primi anni di vita e l'unico intervento possibile è un precoce trapianto di midollo con cellule di donatori istocompatibili. Tale sindrome è, tuttavia, una patologia la cui diagnosi non è sempre agevole. Le manifestazioni cutanee sono, infatti, simili e per taluni aspetti sovrapponibili a più comuni malattie della cute, quali forme gravi di dermatite atopica, con conseguente ritardo nella diagnosi e nell'esecuzione di una corretta terapia.
Descriviamo il caso di una bambina giunta alla nostra osservazione all'età di 4 mesi per persistenza di febbre da cinque giorni e comparsa di esantema localizzato al tronco. L'anamnesi familiare e fisiologica risultava silente per eventi clinici di rilievo.
Dall'anamnesi patologica emergeva una diagnosi di dermatite atopica, allergia alle proteine del latte vaccino e un episodio di otite da *Pseudomonas Aeruginosa*. All'ingresso le condizioni generali erano discrete. All'E.O. presentava valido accrescimento ponderale, temperatura febbrile (39°C), dermatite diffusa, esantema maculo-papulare al tronco, desquamazione plantare bilaterale, secrezione purulenta del CUE di sinistra. I risultati dei principali esami di laboratorio mostravano: leucocitosi (GB 23420/uL), linfociti (8190/uL-35%), eosinofilia (8190/uL-15,7%) e aumento modesto degli indici di flogosi (PCR 1,42 mg/dl). EGA nella norma.
Sulla base degli elementi clinici e laboratoristici raccolti veniva intraprese terapia antibiotica empirica nel sospetto di infezione in bambina fortemente atopica, in attesa dei risultati microbiologici.
Tuttavia l'emocoltura e gli esami virologici risultavano negativi, mentre si assisteva ad un rapido peggioramento del quadro clinico della bambina con grave distress respiratorio (SaO_2<70% in aa). Per tali motivi, nel sospetto di una immunodeficienza, venivano effettuati approfondimenti diagnostici immunologici che evidenziavano: ipogammaglobulinemia severa, alterato immunofenotipo (CD3 8,1%; CD4 5,9%; CD8 2,2%; CD19 0%; CD16-56 87,1%) Tale assetto immunologico delineava un quadro di SCID T-B-NK+. Sono state quindi effettuate indagini molecolari che hanno identificato 2 mutazioni nel gene RAG1 della bambina, riscontrate in condizione di eterozigosi nei genitori, confermando la diagnosi di sindrome di Omenn.
Attualmente le condizioni cliniche della paziente sono stabili; in attesa di trapianto di cellule staminali la bambina esegue terapia sostitutiva con IGEV ogni 15 giorni.

Combined pH-Impedance monitoring improves diagnosis in children with unexplained chronic cough

R. Sardaro[1], A.M. Magistà[1], N. Bucci[1], S. Fico[1], G. Leone[1], C. Fontana[1], A. Villirillo[2], F. Mioramarco[2], L. Cavallo[1], R. Francavilla[1]
[1]Department of Biomedicina Età Evolutiva – University of Bari; [2]Pediatria Ospedale Perrino Brindisi

Aim. To assess the additional yield of combined Multichannel Intraluminal Impedance (MII) combined to traditional pH-monitoring on the diagnosis of Gastroesophageal reflux (GER) and chronic cough association.

Method. all 237 consecutive patients referred to our Unit for suspected GER disease (GERD) and chronic cough were prospectively enrolled. Out of these, 96 patients were excluded for the presence of al least one of exclusion criteria. The remaining 141 patients underwent a 24-hrs combined pH-MII monitoring (z-lab, Sandill Scientific Inc) [90 M; median age 1,4 yrs]; out of these 49 were younger (infants) and 92 older than 12 months (children). RE were considered "symptomatic" when a symptom occurred within a 2-minutes window of its onset. The Symptom Index (SI), the Symptom Sensitivity Index (SSI) and the Symptom Association Probability (SAP) were calculated for each individual patient on the basis of pH-probe alone and on combined pH-MII results; value more than or equal to 50%, 10% and 95% were considered to be pathological.
Results. In the total recording period, 11025 RE were recorded; 5733 (52%) were acid and 5292 were non acid. During the investigation, 130 patients reported a total of 1902 respiratory symptoms (cough). The addition of MII to conventional pH monitoring resulted an higher rate of RE-association (11% vs. 5%; p<0,001), mean SI (63% vs. 25%; p<0,001), number of patients with positive SI (77 (59%) vs. 21 (16%); p<0,001), and mean SSI (15% *vs.* 12%; p<0,03), both in infants and children. The logistic regression analysis shows that composition (liquid) (p<0,001) and proximal estension of refluxate (p<0,001) were correlated with an increased association between RE and cough.
Conclusions. The addition of MII to conventional pH monitoring significantly increases the diagnostic accuracy of the test as a first line assessment both in infants and children with chronic cough associated with GERD in absence of underlying diseases.

Cortisonici inalatori e rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale

F. Sau[1], F. Mascia[1], M. Furno[2], A.P. Pinna[1], R. Minelli[1]
[1]Istituto di Clinica Pediatrica "G. Macciotta", Università di Cagliari; [2]Università di Bologna

Gli steroidi somministrati per via inalatoria (CSI) rappresentano la prima scelta nella terapia di fondo dell'asma persistente ed anche le recenti linee guida GINA 2009 ne enfatizzano l'impiego. Nonostante l'utilizzo diffuso ed i numerosi studi di sicurezza effettuati, permane la sensazione che la possibile soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (IIS) sia sottostimata. Precedenti linee guida prevedevano una definizione del dosaggio dei CSI per età superiori a 5 anni in base a fasce di posologia bassa, media e alta, mentre per la fascia di età inferiore si rimandava a più generiche indicazione di bassa dose, pur ammettendo l'esiguità dei dati disponibili. Nelle GINA più recenti (rev. 2010) si può riscontrare una certa differenza tra le dosi segnate nella guida generale e quelle della versione pocket per i bambini di 5 anni o più e rimangono definizioni generiche per i pazienti di età inferiore. Le Linee Guida SIGN rev. 2009 segnalano che casi di insufficienza surrenalica potrebbero verificarsi per dosaggi di beclometasone dipropionato (BDP) superiori a 800 mcg/die senza specificare l'età.
La riduzione del cortisolo ematico in corso di terapia con CSI è stata segnalata, anche recentemente, come spia della presenza in circolo del CSI ma senza ulteriori considerazioni.
Segnaliamo due casi venuti alla nostra osservazione trattati il primo con BDP a dosi definibili moderate, il secondo con Budenoside per via nasale (BDn), che presentavano segni di possibile soppressione dell'IIS. Riportiamo altri due casi trattati con BDP a dosi inferiori senza segni di sospetto di insufficienza dell'asse IIS.
Rapportando la dose giornaliera al peso corporeo il primo paziente (F=3.2) ha assunto la dose maggiore mentre per i pazienti che non hanno presentato soppressione la dose per kg è significativamente inferiore. Nel quarto caso (F=4.4) la posologia quotidiana è la più elevata ma il rapporto col peso corporeo non si discosta dai pazienti con normale cortisolemia. La possibile soppressione dell'IIS può essere spiegata tenendo conto dell'assunzione del CS effettuata per via nasale.
Sulla base delle nostre osservazioni riteniamo che vada prestata una particolare attenzione quando si prescrivono ICS anche a dosaggi moderati valutando

Pz	Età	Peso	Patologia	Sostanza	Posologia	Posologia/kg	F
1	1.41	9.700	Asma	BDP	750 mcg	77 mcg/kg	3.2
2	3.58	18	Asma	BDP	250 mcg	13 mcg/kg	7.4
3	1.58	12	Asma	BDP	500 mcg	41 mcg/kg	9.2
4	10.83	41	Rinite	BD nasale	800 mcg	19 mcg/kg	4.4

oltre alla fascia di posologia anche la quantità di steroide somministrata per kg di peso corporeo.

Bibliografia di riferimento

www.ginasthma.org.

García-Marcos L, Ros-Lucas JA, Sánchez-Solis M. *Inhaled Corticosteroids in Asthmatic Children: Are they as Safe in Infants and Preschoolers as in Older Children? A Review.* Current Drug Safety 2008;3:35-45.

Priftis KN, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB, Fretzayas A, Chrousos GP. *Endocrine-immune interactions in adrenal function of asthmatic children on inhaled corticosteroids.* Neuroimmunomodulation 2009;16:333-9.

Medical audit della crisi asmatica in un PS pediatrico

F. Sau[1], F. Mascia[1], M. Furno[2], A.P. Pinna[1], R. Minelli[1]

[1]Istituto di Clinica Pediatrica "G. Macciotta", Università di Cagliari; [2]Università di Bologna

La corretta valutazione della gravità della crisi asmatica e delle terapie già praticate a domicilio è essenziale per stabilire l'approccio terapeutico più idoneo nelle prime ore dopo il ricovero in ospedale. Le Linee Guida per la terapia dell'accesso acuto d'asma enfatizzano l'importanza dell'anamnesi patologica prossima e dei dati clinico-strumentali iniziali ma la loro corretta applicazione non è stata diffusamente indagata.

Abbiamo valutato la precisione e l'accuratezza della raccolta anamnestica e dei dati obiettivi al momento dell'accesso in PS nei pazienti ricoverati per crisi asmatica presso la Clinica Pediatrica nel 2009 confrontandoli con un'analoga casistica del 1999.

Nel 2009 ci sono stati 34 ricoveri su 8.256 accessi al PS (4.12‰) contro 58 ricoveri su 12.053 accessi nel 1999 (4.81‰, p=n.s.). Non abbiamo rilevato differenze nella registrazione dei dati sociodemografici (94.11% *vs.* 91.37%), dell'anamnesi patologica prossima (97.36% *vs.* 100%), della frequenza cardiaca (100% *vs.* 98.27%), della temperatura corporea (100% *vs.* 100%).

L'anamnesi terapeutica prossima è stata correttamente riportata nel 44.11% dei casi nel 2009 contro il 77.58% del 1999 ($p<0.05$). La frequenza respiratoria era presente in cartella solo nel 17.64% dei casi nel 2009 e nel 24.13% dei casi del 1999 (p=n.s.).

Riteniamo questi ultimi dati di estremo interesse. La registrazione della terapia praticata prima dell'accesso al PS e della risposta clinica ottenuta è essenziale sia per una precisa diagnosi differenziale che per evitare fenomeni di sovra o sottodosaggio dei farmaci. Analogamente, la corretta valutazione della gravità della crisi asmatica non può prescindere dal rilievo e dalla registrazione della frequenza respiratoria.

I nostri dati non sono significativamente diversi da quelli pubblicati da de Mingo Alemany et al. nel 2009, che riportano una bassa registrazione della frequenza respiratoria con una migliore presenza di dati anamnestici relativi alle terapie praticate.

In accordo con quanto segnalato riteniamo che debba essere compiuto ogni sforzo per migliorare la qualità dell'anamnesi e della valutazione iniziale delle condizioni cliniche del bambino con crisi asmatica, anche attraverso l'utilizzazione di strumenti come il Peak Flow Meter che consentono misurazioni oggettive del grado di ostruzione bronchiale.

La ripetizione periodica di indagini come la nostra può consentire di evidenziare i punti critici del comportamento in ogni singola struttura e migliorare l'assistenza offerta al bambino con insufficienza respiratoria acuta.

Bibliografia di riferimento

de Mingo Alemany MC, Campos Andreu A, Ferrer Lorente B, López Salgueiro R. *Medical audit on children with asthma in an Emergency Department.* Allergol Immunopathol 2009;37:198-202.

Proctocolite allergica in bambini allattati al seno: una diagnosi non infrequente

F. Savino, M.M. Lupica, V. Tarasco, E. Locatelli, S. Viola, E. Petrucci, P.A. Tovo

Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita

Caso Clinico. La proctocolite allergica è una patologia benigna che si presenta nei primi mesi di vita con ematochezia, con o senza diarrea e muco e in assenza di altri sintomi/segni sistemici.

Nell'anno 2009 sono giunti alla nostra osservazione 4 lattanti, di età < 6 mesi, ricoverati per persistenza di evacuazioni diarroiche con tracce ematiche rosso vivo. Alimentazione con latte materno esclusivo. Buon accrescimento ponderale, tranne un paziente che presentava rallentamento della crescita da circa un mese. Esame obiettivo all'ingresso nella norma. Coprocoltura, Rotavirus e Adenovirus nelle feci, tossina del Clostridium difficile, eosinofili fecali, esame chimico-fisico delle feci ed ecografia addome negativi. All'esame emocromocitometrico spiccata eosinofilia in 2 pazienti (1950/µl e 2270/µl). Prove della coagulazione nella norma. La consulenza chirurgica ha escluso la presenza di alterazioni dell'ano (polipi, ragadi) all'esplorazione rettale. In tutti e 4 i pazienti, nell'ipotesi diagnostica di proctocolite allergica, è stata intrapresa terapia con lactobacilli e dieta della madre nutrice priva di proteine del latte vaccino (PLV) con risoluzione dell'ematochezia mediamente in 4 giorni.

Nella proctocolite allergica, il processo flogistico delle mucose deriva da una reazione ad antigeni alimentari. La prevalenza del disturbo è sconosciuta. Gli esami ematochimici risultano nella norma nella maggior parte dei pazienti, ma è possibile osservare anemia, eosinofilia periferica e ipoalbuminemia. Gli allergeni più spesso coinvolti sono le PLV e la soia. Si verifica sia in bambini allattati al seno (circa 60% dei casi) sia in alimentati con latte formulato. All'esame endoscopico, sebbene non effettuato nella pratica clinica, si può riscontrare lieve flogosi con iperplasia linfoide e infiltrato eosinofilo alla valutazione istologica. Gli skin prick test e il dosaggio delle IgE allergene-specifiche risultano negativi, in considerazione dell'eziopatogenesi cellulo-mediata e non IgE-mediata. La diagnosi si basa quindi sull'anamnesi e sull'esclusione di altre cause di sanguinamento dall'ultimo tratto intestinale (infezioni, NEC, invaginazione intestinale, polipi, fissurazione anale) ed è avvalorata dalla risposta clinica alla dieta di eliminazione dell'allergene sospetto. Nel caso di lattanti alimentati al seno, la dieta di esclusione della madre nutrice in genere risolve la sintomatologia in breve tempo. La ricomparsa dell'ematochezia alcuni giorni dopo la reintroduzione degli antigeni nella dieta rappresenta una conferma diagnostica. La prognosi è generalmente buona, con l'acquisizione della tolleranza nel corso dei primi 12 mesi di vita. Il corretto inquadramento diagnostico della malattia è fondamentale, in quanto una dieta di eliminazione precoce può portare ad un miglioramento clinico in breve tempo, permette di evitare accertamenti invasivi e previene lo sviluppo di complicanze quali l'anemizzazione.

Bibliografia di riferimento

Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. *Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination.* Pediatrics 2006;117:e760-8.

Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. *Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2007;18:360-7.

Il ruolo delle IgE per gli Epitopi allergenici del Phleum Pratense nella diagnosi e nella terapia dell'allergia alle graminacee in età pediatrica

A. Scaparrotta[1], M. Verini[1], N.P. Consilvio[1], D. Rapino[1], A, Cingolani[1], S. Di Pillo[1], B.M. Di Sciascio[2], F. Chiarelli[3]

[1] Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Università di Chieti; [2] Servizio di Allergologia ed Immunologia diagnostica, Patologia Clinica, Università di Chieti; [3] Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Il potenziale ruolo degli allergeni ricombinanti nella diagnosi e nella terapia delle allergopatie in età pediatrica desta crescente interesse nella comunità scientifica.

Abbiamo sottoposto 178 pazienti (età media 9,7 ± 3,6 anni), con asma e/o rinite ed allergia alle graminacee, a valutazione allergologica mediante: Skin Prick Test e dosaggio delle IgE Totali e Specifiche per allergeni respiratori e per le 4 molecole allergeniche principali del Phleum Pratense (Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7, Phl p 12).

Il 98% (175/178) dei pazienti presentava positività delle IgE per Phl p 1, il 63% (113/178) per Phl p 5, il 30% (54/178) per Phl p 12 e solo il 4% (7/178) per Phl p 7.

Il 30% (54/178) dei pazienti presentava IgE positive solo per Phl p 1, il 2%(3/178) solo per Phl p 5, il 35% (62/178) per Phl p 1 e Phl p 5, il 24% (43/178) per Phl p 1 e Phl p 5 e Phl p 12 e nessuno solo per Phl p 7 e/o Phl p 12.

Mentre la positività per Phl p 1 era simile nei pazienti asmatici ed in quelli con rinite, IgE positive per Phl p 5 sono state maggiormente riscontrate nei monosintomatici per rino-congiuntivite (76% = 28/37) rispetto ai monosintomatici per asma (60% = 23/38).

I valori di IgE per Phl p 1, Phl p 5 e Phl p 12 sono risultati direttamente correlabili e alle IgE per graminacee (IgE Phl p 1/IgE graminacee $r = 0,87$, $p < 0,001$; IgE Phl p 5/IgE graminacee $r = 0,77$, $p < 0,001$; IgE Phl p 12/IgE graminacee $r = 0,35$, $p < 0,001$) e alle IgE totali (IgE Phl p 1/IgE totali ed IgE Phl p 5/IgE totali $r = 0,51$, $p < 0,001$; IgE Phl p 12/IgE totali $r = 0,45$, $p < 0,001$).

I nostri dati confermano l'importanza anche in età pediatrica della sensibilizzazione verso Phl p 1 negli allergici alle graminacee, come già evidenziato da Rossi [1] e Valenta [2] negli adulti, mentre non supportano l'utilizzo del Phl p 5 [3], come unica molecola di riferimento per gli studi nel settore, concernenti sia l'analisi degli estratti diagnostici che la potenza degli estratti terapeutici.
La valutazione della sensibilizzazione verso gli epitopi allergenici delle graminacee, inoltre, potrebbe essere in futuro un valido presidio verso la realizzazione di un'immunoterapia ancor più specifica ed efficace, basata sulla caratterizzazione della sensibilizzazione allergica verso le differenti molecole allergeniche delle Graminacee, presente in misura diversa in ogni paziente.

Bibliografia

1 Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. *Measurement of IgE antibodies against purified grass-pollen allergens (Phl p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, and 12) in sera of patients allergic to grass pollen.* Allergy 2001;56:1180-5.

2 Ball T, Linhart B, Sonneck K, Blatt K, Herrmann H, Valent P, et al. *Reducing allergenicity by altering allergen fold: a mosaic protein of Phl p 1 for allergy vaccination.* Allergy 2009;64:569-80.

3 Sander I, Fleischer C, Meurer U, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. *Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy.* Allergy 2009;64:1486-92.

Immunoricostituzione dopo trapianto con cellule staminali nelle immunodeficienze primitive

A. Scarselli [1], L. Folgori[1], F. Conti[1], M. Caniglia[2], E. Galli[3], A. Finocchi[1], C. Cancrini[1]

[1]Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero – Università di Roma Tor Vergata ed Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2] U.O.C. Ematologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [3]Centro Ricerche Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

Le immunodeficienze primitive (PID) sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie caratterizzate da anormale suscettibilità alle infezioni dovuta a difetti nella differenziazione e/o funzione del sistema immunitario. Per le gravi forme di PID, tra cui le SCID (Severe Combined Immunodeficiency), il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rappresenta il trattamento definitivo con alta probabilità di successo quando sia disponibile un donatore familiare HLA identico.
L'obiettivo principale del nostro studio è quello di analizzare la cinetica di ricostituzione immunologica a breve e a lungo termine in pazienti pediatrici affetti da PID, trapiantati con cellule staminali provenienti da midollo osseo (TMO) e cordone ombelicale (T SCO). Sedici pazienti (di cui 8 SCID) sono stati sottoposti a HSCT presso l'Unità di Trapianti dell'Ospedale "Bambino Gesù" di Roma. L'età mediana al momento del trapianto era di 7 mesi. Tre pazienti sono stati sottoposti a T SCO, 13 pazienti a TMO di cui 6 da donatore familiare HLA identico, 5 da donatore familiare aploidentico e altri 2 pazienti da donatore non familiare compatibile. Il tempo di follow-up va da 2 mesi a 12 anni.
Sono stati analizzati a 3, 6, 12 e 24 mesi post-trapianto sia il compartimento T, mediante fenotipo immunologico, caratterizzazione delle popolazioni naive e memory, attività timica, variabilità del repertorio del T cell receptor (TCR), funzionalità linfocitaria, sia il compartimento B mediante studio maturativo dei subsets B e risposta anticorpale specifica dopo somministrazione di vaccini.
In tutti i pazienti i valori di linfociti T (CD3+) si sono normalizzati dopo 12 mesi dal trapianto; differentemente dalla ricostituzione T, la ricostituzione B è stata più lenta ed eterogenea; 2 pazienti dopo diversi anni dal trapianto richiedono ancora terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena. In questi pazienti sono state riscontrate percentuali molto basse di cellule B di memoria CD27+, in particolare della popolazione switched B memory.
I nostri dati preliminari suggeriscono una possibile correlazione tra la ricostituzione CD27+ memory B cell e la normalizzazione della funzionalità umorale. L' analisi delle cellule B memory potrebbe quindi essere considerata un valido strumento per individuare il timing della reimmunizzazione individuale al fine di garantire una adeguata risposta antigene specifica.

Iper-IgM: un fenotipo atipico in atassia-teleangectasia

A. Scarselli[1], L. Folgori[1], E. Freda[1], S. Sinibaldi[1], E. Galli[2], A. Antoccia[3], C. Cancrini[1]

[1]Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero – Università di Roma Tor Vergata ed Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Centro Ricerche Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma; [3]Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tre

L'Atassia-teleangectasia (AT) è una rara sindrome neurodegenerativa autosomico-recessiva dovuta a mutazioni del gene *ATM (ataxia-teleangiectasia mutated)* codificante per una proteina coinvolta nel controllo del ciclo cellulare e nel riparo dei danni al DNA. L'espressione clinica è molto variabile ma classicamente caratterizzata da progressiva atassia cerebellare, teleangectasie oculo-cutanee, aumentata radiosensibilità, suscettibilità a neoplasie linfoidi e variabile grado di immunodeficienza.
Descriviamo il caso di una bambina di 8 anni giunta alla nostra osservazione per febbre di origine sconosciuta, otiti ricorrenti e linfadenite latero-cervicale. Non erano presenti segni di atassia né teleangectasie. Gli esami effettuati hanno evidenziato un fenotipo compatibile con Sindrome da Iper-IgM (HIGM) con assenza di IgG e IgA, marcato aumento delle IgM e normale distribuzione e funzionalità dei linfociti T. Lo studio del compartimento B ha rivelato una lieve riduzione delle switched memory B cells con normale switch isotipico *in vitro*. Nel sospetto di una Sindrome da Iper-IgM sono state escluse mutazioni dei geni *AID*, *UNG*, *CD40* e *NEMO*. Il test di radiosensibilità, effettuato nell'ipotesi di una malattia da difetto del riparo del DNA, ha mostrato un quadro gravemente alterato, compatibile con AT. La diagnosi è stata confermata da un dosaggio dell'alfafetoproteina ripetutamente aumentato e l'analisi molecolare del gene *ATM* ha rivelato 2 mutazioni di cui una mai descritta in letteratura.
Recentemente sono stati pubblicati casi di altri pazienti che hanno esordito con un quadro non associato ai sintomi classici di AT. Mutazioni del gene ATM sono riportate nell'1% della popolazione sana; è quindi possibile che forme atipiche siano molto più frequenti di quanto considerato in precedenza. Un ritardo nella diagnosi può influenzare l'evoluzione clinica esponendo i pazienti a radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico e non consentire un adeguato counseling genetico nei familiari portatori. Pertanto, in caso di difetti anticorpali con fenotipo HIGM, si consiglia di escludere la diagnosi di AT.

Supporto psicologico e percorso educativo nel bambino con allergia alimentare

R. Silenzi, M. Chianca, S. Corrente, R. Iannini, S. Graziani, M. La Rocca, D. D'errico, E. Monteferrario, M.L. Yammine, V. Moschese, L. Chini

Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

Il timore eccessivo avvertito dalle famiglie dei bambini con allergia alimentare (AA) può impedire un'accurata valutazione dell'acquisizione della tolleranza e, quindi, la corretta gestione di tali pazienti. V.F. è giunta alla nostra attenzione all'età di 2 anni per dermatite atopica, comparsa nei primi mesi di vita, e broncospasmo da allergia alle proteine del latte vaccino (PLV) e dell'uovo (prick test e challenge diagnostico positivi). All'età di 3 anni, dopo dieta rigida priva di PLV, uovo e derivati, poiché sia le IgE specifiche che il prick test avevano valori inferiori agli endpoint, è stata tentata a domicilio la reintroduzione di carni vaccine, prima di eseguire challenge al latte. Poiché veniva riferita comparsa di dermatite e dolori addominali, dai genitori attribuita alla riassunzione delle carni, la reintroduzione di tale alimento è proseguita in modo discontinuo. I successivi challenge al latte, eseguiti sempre in ambiente protetto ma, sempre, con scarsa predisposizione da parte dei genitori, sono stati interrotti per la comparsa di sintomi modesti (eruzione orticarioide lieve e prurito orale). Attualmente, V.F., che ha 11 anni, mangia parmigiano stagionato e carni vaccine, ma i genitori, nonostante la negatività delle prove allergiche, rifiutano di eseguire nuovamente il challenge con il latte. Tuttavia, allo scopo di adeguare la dieta della bambina alle esigenze alimentari e sociali della sua età, poiché le prove allergiche erano negative anche per le frazioni dell'uovo, è stata organizzata la reintroduzione del tuorlo in ambiente ospedaliero. Nonostante la negatività del test, al successivo controllo sono stati riferiti vaghi dolori addominali attribuiti dai genitori all'introduzione di pollo e tuorlo. Solo dopo numerosi colloqui rassicuranti con i medici e la psicologa, la bambina ed i genitori hanno deciso di mantenere i derivati dell'uovo ed il tuorlo nella dieta. Al controllo successivo la sintomatologia addominale non era più presente ed i genitori hanno accettato di eseguire challenge con albume e, in futuro, quello con latte. Questo caso rappresenta, a nostro avviso, la chiara dimostrazione di come, nell'AA, un programma diagnostico e terapeutico efficace non possa prescindere da un adeguato percorso educativo e da un costante supporto psicologico alla famiglia ed al bambino. Ciò permette di evitare che i timori legati alla patologia di fondo costituiscano l'unico ostacolo alla risoluzione dell'AA, in assenza di una reale condizione organica che giustifichi il mantenimento della dieta.

IgE totali elevate: quando indagare

R. Silenzi[1], L. Chini[1], S. Graziani[1], M.L. Yammine[1], S. Corrente[1], M. La Rocca[1], S. Di Cesare[2], N. Benincori[3], G. Pingitore[3], V. Moschese[1]
[1] Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; [2] Dipartimento di Sanità Pubblica e Biologia Cellulare, Università di Roma Tor Vergata; [3] Dipartimento di Pediatria, Ospedale Grassi di Ostia, Roma

Il riscontro di livelli ematici elevati di IgE, con o senza manifestazioni cliniche, può non necessariamente essere espressione di una grave patologia come la Sindrome da Iper-IgE (HIES). Tuttavia, per escludere tale immunodeficienza primitiva, deve essere opportunamente indagata l'eventuale associazione con manifestazioni cliniche quali infezioni respiratorie ricorrenti, ascessi cutanei, alterazioni scheletriche e/o altre anomalie immunologiche.
Descriviamo il caso di una paziente, giunta alla nostra osservazione all'età di 17 6/12 anni con una storia di malattia allergica e valori di IgE persistentemente elevati (> 2000 UI/ml) fin dai primi anni di vita. Nell'anamnesi veniva riportata dermatite fin dai primi giorni di vita, shock anafilattico dopo ingestione di uovo all'età di un anno, rinite, broncospasmo ricorrente, sindrome orale allergica, otiti frequenti (circa 1 episodio al mese), infezioni herpetiche e candidiasi genitale recidivanti e 5 episodi di polmonite a varia localizzazione. I prick test da noi eseguiti sono risultati positivi per Phleum Pratensis, cipresso, olivo, mela, pesca, Dermatophagoides Farinae (Dt F) e Dermatophagoides Pteronissinus (Dt Pt), epitelio di gatto, alternaria, Cladosporium Herbarum. Il prelievo ematico ha confermato valori elevati di IgE totali (> 1000 UI/ml) ed evidenziato IgE specifiche soltanto per Dt Pt (100.20 UI/ml) e Dt F (179.36 UI/ml). Dall'anamnesi familiare emerge familiarità per allergopatia, agenesia dentale e scoliosi severa nel padre e nella sorella minore. L'esame obiettivo della ragazza ha evidenziato palato ogivale, agenesia di 5 denti e lieve iperlassità articolare. Nel sospetto di una HIES, abbiamo eseguito indagini immunologiche che hanno evidenziato: IgA < 2 DS per età (59 mg/dl) e sottopopolazioni linfocitarie normali con riduzione dei CD19+ (4,9%), blastigenesi normale verso i mitogeni, anti-CD3 e tetano ma ridotta verso la Candida. E' stata inoltre eseguita TC del torace risultata normale. Lo studio dei linfociti Th17 è in corso. Nella nostra paziente lo score clinico per la diagnosi di HIES, secondo lo schema di Grimbacher, è di 39. Tale valore, sebbene indichi una diagnosi possibile, insieme alla presenza di alcuni sintomi, nel padre e nella sorella, come la scoliosi grave e l'agenesia dentale (presente anche nella paziente), ci fa ritenere necessario un approfondimento genetico. In conclusione, vista l'eterogeneità clinica e fenotipica della HIES, in presenza di valori elevati di IgE totali e sintomi sospetti associati è opportuno effettuare ulteriori esami di approfondimento.

Livelli sierici elevati di IperIgE: esperienza su 18 bambini

D. Snijders D[1], V. Storer[1], V. Moret[1], S. Bugin[1], A. Belloni[2], E. Perissinotto[3], C. Monciotti[1], A. Barbato[1]
[1]Dipartimento di Pediatria, [2]Dermatologia, e [3]Medicina Ambientale e Sanità Pubblica, Università di Padova

Introduzione. Livelli molto elevati di IgE nel siero possono essere associati ad allergie, infezioni e patologie immunologiche compresa la sindrome da iper-IgE (HIES). La HIES è un raro quadro di immunodeficienza primaria caratterizzata dalla presenza di varie manifestazioni cliniche tra cui: elevati livelli sierici di IgE, ascessi cutanei, anomalie dentarie ed ossee, polmoniti che portano alla formazione di pneumatoceli.
Scopo. Definire il profilo clinico di pazienti che presentano elevati livelli sierici di IgE (> 2000 IU/mL) per identificare i diversi fenotipi con iper-IgE.
Metodi. Sono stati inclusi nello studio 18 bambini con un livello di IgE > 2000 IU/mL in almeno un occasione, seguiti presso la nostra Unità di Pneumologia Pediatrica. I bambini sono stati sottoposti a esame clinico-anamnestico, misure della funzionalità respiratoria, FeNO, esami di laboratorio (emocromo completo, ECP, TNF, IFN gamma, sottopopolazioni linfocitarie) e prove allergiche. La sensibilizzazione allergica, misurata tramite le IgE specifiche nel siero, è stata valutata su 8 diversi allergeni per inalanti e alimenti.
Risultati. L'età media al primo riscontro di IperIgE è stata di 84 mesi (range11-214). La mediana dei livelli più elevati di IgE rilevato in ogni bambino è di 3836 U/mL (2130-24300). Le diagnosi cliniche sono state: dermatite atopica con esordio nel primo anno di vita (55%) e asma (94%). Nessuno aveva i classici criteri per la diagnosi di HIES. L'ultima indagine sierologica eseguita in ogni bambino all'età media 156 mesi, ha rilevato una mediana di IgE pari a 2121 U/mL.
La prevalenza dell'ipersensibilità per inalanti e alimenti è stata rispettivamente del 39% e 83%.
I Dermatofagoides F e Pt sono risultati gli inalanti a cui i bambini si sono manifestati più frequentemente sensibilizzati. La funzionalità respiratoria in questi bambini si è dimostrata molto variabile, con una mediana di FEV1 del 94% (67-117); i valori mediani di FeNo esalato sono risultati di 42,5 ppb (range 6-153). Si è rilevato un aumento degli eosinofili sierici (mediana 505/ml; range110-840), dell'ECP (mediana 46,8 ug/L; range: 4,1-119) e del TNF (mediana 13,5 ng/L; rang: 9,5-16,9), ma non si è dimostrata una correlazione con i livelli di IgE. Le immunoglobuline G ed M sembrano essere correlate a livelli di IgE > 2000 ($p<0.05$).
Conclusioni. Diverse situazioni cliniche si manifestano con elevati livelli di IgE: dermatite atopica e l'asma sembrano essere quelle più frequenti. I bambini in questo studio mostrano un aumento degli eosinofili, di ECP e di TNF, e una sensibilizzazione allergica più per inalanti. In mancanza di caratteristiche cliniche tipiche, elevati livelli sierici di IgE non sono predittivi della HIES.

Terapia con immunoglobuline per via endovenosa: studio prospettico multicentrico di sorveglianza degli effetti collaterali

A. Soresina, R. Rondelli, I. Quinti, S. Pulcini, A. Sorlini, C. Agostini, G. Spadaro, S. Martino, M.C. Pietrogrande, C. Putti, A. Trizzino, V. Moschese, R. Consolini, A. Plebani, A. Pession, A.G. Ugazio; per IPINet (Italian Primary Immunodeficiencies Network)

Numerosi sono i lavori sulla tollerabilità delle Immunoglobuline per via endovenosa(IVIG)con diversa incidenza e gravità di eventi avversi (ADR). Obiettivo del nostro studio prospettico multicentrico osservazionale è stato di identificare e quantificare le ADR durante e dopo infusione di un singolo prodotto di IVIG.
I criteri di inclusione prevedevano la diagnosi di Immunodeficienza con difetto anticorpale, primitivo o secondario, di malattie immunomediate del SNC o altre patologie che richiedano terapia con IVIG. I pazienti (pz) sono stati arruolati durante i primi 6 mesi dello studio (Giugno-Dicembre 2005) con successivo follow-up di 12 mesi. A Dicembre 2006 è stata chiusa la raccolta dei dati di follow-up. Tutti i pz hanno utilizzato il prodotto IVIG Kedrion, che rappresenta oltre l'80% del mercato nazionale di IVIG nell'ambito del programma di autosufficienza di emoderivati. Per la raccolta dei dati è stato creato *ad hoc* un agile strumento informatico, la banca dati IGVENA-PMS, strutturata secondo lo schema delle banche dati web-based dell'AIEOP. Sono stati registrati: numero di pz arruolati, numero di infusioni totali e di infusioni associate ad ADR, caratteristiche cliniche e severità delle ADR osservate in 1 anno dall'arruolamento di ogni pz, incidenza di ADR e incidenza di ADR/pz/anno. Durante i 6 mesi di arruolamento sono stati arruolati 192 pz (84 femmine, 108 maschi) da 10/59 centri: 178/192 pz erano in IVIG prima dello studio e in anamnesi risultava che 32/178 (18%) avevano presentato ADR lievi/moderate alle IVIG ed erano premedicati con steroidi o antistaminici. Considerando i 160 pz non premedicati: 119 pz (74%) sono affetti da IDP, 22 (14%) da tumori con difetto umorale e 19 (12%) da altre patologie con deficit anticorpale secondario. A Dicembre 2006 sono stati registrati 1480 trattamenti con un tempo cumulativo di osservazione di 87 anni. Si sono osservate 7 ADR lievi (febbre, cefalea) in 7 pz (4,4%): 3 ADR lievi durante infusione in 3 pz (2 con IDP; 1 con uveite); 4 ADR lievi post infusione in 4 pz con IDP. L'incidenza ADR risulta essere 4,4% e l'incidenza ADR/pz/anno 0,0005.
Le IVIG sono ben tollerate e le ADR osservate sono più frequenti nelle 24 ore successive all'infusione piuttosto che durante l'infusione stessa. Questo suggerisce che la sorveglianza degli effetti collaterali deve sistematicamente prevedere il monitoraggio fino a 24 ore successive all'infusione per meglio definire strategie terapeutiche e migliorare il benessere dei pazienti.

Difetto assoluto di IgA: caratteristiche cliniche, immunologiche e storia naturale di 269 pazienti

A. Sorlini, S. Pulcini, M. Zecchini, S. Bolognini, S. Chiappa, V. Lougaris, R. Badolato, A. Soresina, A. Plebani
Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Il difetto assoluto di IgA (IgAD), caratterizzato da livelli sierici di IgA inferiori a 5mg/dl con normali livelli di IgG e IgM e senza alterazioni dell'immunità cellulare, costituisce la più comune immunodeficienza primitiva. Clinicamente si presenta in modo molto eterogeneo, perché può decorrere in modo asintomatico oppure essere caratterizzata da infezioni respiratorie, problemi gastrointestinali, allergie, malattie autoimmuni e tumori ma anche evolvere nel 5% dei casi in Immunodeficienza Comune Variabile. Quindi, a tutt'oggi non è completamente nota la storia naturale e la prognosi di tale difetto.
Obiettivo del nostro studio prospettico è stato raccogliere ed elaborare i dati disponibili sull'età e le patologie di esordio, le manifestazioni cliniche e lo sviluppo di patologie associate durante il follow-up, i parametri immunologici alla

diagnosi e al follow-up per descrivere la storia naturale e l'evoluzione del IgAD. Sono stati studiati 269 bambini con IgAD, seguiti dal 1989 al 2007 dall'Unità di Immunologia della Clinica Pediatrica di Brescia: 132 femmine e 137 maschi di età compresa tra 9 mesi e 23 anni (media 8,9+5,2 anni e mediana 8 anni). Molto frequenti sono risultate le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) (62%). I pazienti con difetto combinato di IgA e di sottoclassi IgG hanno avuto una maggior incidenza di IRR(72%). Dieci pazienti(4%) hanno sviluppato celiachia; 14 (5%) patologie autoimmuni e 30 (11%) problemi allergici. L'età di comparsa delle IRR è risultata significativamente più precoce rispetto allo sviluppo di patologie autoimmuni (21,5 mesi *vs.* 10,4 anni, p< 0,01) e della celiachia (21,5 mesi *vs.* 12,5anni, p<0,01). Nessuno ha sviluppato patologie neoplastiche. Dei 269 pazienti studiati in 20(7%) abbiamo osservato la normalizzazione dei livelli di IgA, in 49(18%) il difetto di IgA è parziale, una paziente ha sviluppato la condizione di Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) all'età di 15 anni e nei rimanenti 200 pazienti il difetto di IgA persiste assoluto.

In conclusione, come noto, le IRR costituiscono la principale manifestazione clinica del IgAD e i pazienti con deficit associato di IgG sono maggiormente suscettibili ad infezioni. Esclusa la celiachia, non abbiamo osservato una maggior incidenza di patologie autoimmuni rispetto alla popolazione pediatrica generale. A differenza di quanto fino ad ora ritenuto, nel 7% dei soggetti abbiamo assistito alla completa normalizzazione dei livelli di IgA. Sono quindi necessari ulteriori studi per meglio caratterizzare tale "sottogruppo" di pazienti così da mirare ad ottenere nuove acquisizioni sia riguardo alla patogenesi di tale difetto immunologico. Che riguardo alla fisiologica maturazione del sistema immunitario.

Cherato-congiuntivite vernal: terapie attuali e future

L. Spadavecchia[1], P. Fanelli[1], N. Pucci[2], G. Rizzo[3], U. Procoli[3], M. Bellizzi[3], L. Armenio[1]

[1]Clinica Pediatrica Maggiore 3Clinica Oculistica II-Università di Bari [2]Clinica Pediatrica II, Ospedale Meyer-Università di Firenze

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una patologia oculare cronica dell'età pediatrica con riacutizzazione dalla primavera all'autunno, rara, emergente, invalidante, con iperemia congiuntivale, prurito oculare, fotofobia, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, secrezione mucosa, ipertrofia papillare, papille tarsali e limbari, spesso con complicanze e danni permanenti al visus. Ai Centri di Allergologia dell'Ospedale Meyer di Firenze e della Clinica Pediatrica Maggiore di Bari afferiscono complessivamente oltre 800 bambini affetti da VKC, provenienti da ogni parte d'Italia, trattati con Ciclosporina collirio all'1% e al 2% con ottimi risultati. L'efficacia della Ciclosporina e la mancanza di effetti collaterali è riportata da studi controllati come quello pubblicato dal gruppo di Bari su: *Pediatric Allergy and Immunology* il cui obiettivo è stato verificare in 257 bambini con VKC severa l'efficacia del trattamento oculare con Ciclosporina 1%.

Nel 10-15% dei pazienti con VKC grave, resistente alla Ciclosporina collirio, il Tacrolimus (TCR) idrato per via oculare è stato designato dalla Commissione Europea farmaco orfano per il trattamento. Presso i Centri di Allergologia di Firenze e Bari stiamo effettuando in 35-40 bambini uno studio multicentrico FB-VFKCY-AO6 approvato dall'AIFA. Obiettivi dello studio sono: l'acquisizione di dati clinici, valutabili con metodo statistico, sulla efficacia e sicurezza, nella VKC, del TCR somministrato per via oculare comparativamente con l'impiego di Ciclosporina in collirio; la valutazione della tollerabilità locale e della qualità di vita dei pazienti. Di ogni paziente vengono valutate le caratteristiche cliniche, in particolare la forma della VKC, il tipo di presentazione, la durata della malattia, la presenza di sensibilizzazione ai comuni allergeni. Ogni paziente è randomizzato a ricevere uno dei due trattamenti in doppio cieco. Lo studio sarà comparativo e cross over della durata di 3 settimane + 3 settimane separate da 7 giorni di washout.

I pazienti che al termine della prima fase saranno risultati significativamente più sensibili al TCR saranno avviati ad un followup in aperto con l'impiego di TCR della durata presunta di 24 mesi durante i quali saranno effettuati controlli mensili oculistici, ematici con dosaggio TCR e compilazione di score. I dati preliminari consentono di prevedere una sostanziale superiorità di efficacia del TCR specie nelle forme cliniche più gravi con lesioni corneali. Per quanto riguarda la sicurezza riteniamo che il disegno dello studio sia adeguato per caratteristiche cliniche e numeriche della popolazione da analizzare e per il metodo comparativo proposto.

Parti pretermine in madri con malattie allergiche

G. Stringari[1], M. Corchia[1], C. Povesi[1], C. Favagrossa[1], A. Barani[2], C. Caffarelli[1]

[1]Clinica Pediatrica, [2]Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Parma

È stato riportano che le donne asmatiche hanno un aumentato rischio di complicanze durante la gravidanza (pre-eclampsia, parto pretermine, neonati con basso peso alla nascita, IUGR e con malformazioni congenite) e maggior incidenza di morte perinatale. Il nostro studio si propone di evidenziare possibili correlazioni tra gravidanza e sintomatologia allergica della madre rispetto a un gruppo di controllo. Sono state incluse nello studio una coorte di 446 donne di età compresa tra 20 e 53 anni che hanno partorito per via vaginale o con taglio cesareo. Le madri hanno completato un questionario sulla sintomatologia allergica e sono stati annotati età gestazionale, peso alla nascita e sesso del neonato. Le madri sono state suddivise in 2 gruppi: madri con malattie allergiche, madri non allergiche sulla base delle risposte al questionario. I due gruppi non differivano per età. L'età gestazionale e il peso alla nascita non era diverso nei due gruppi. All'interno del gruppo di madri con malattia allergica non vi erano differenze significative tra le diverse manifestazioni cliniche dell'allergia e peso alla nascita e parto pretermine. Inoltre la presenza di sintomatologia allergica in gravidanza non influenzava significativamente il peso alla nascita e l'età gestazionale. L'analisi dei dati ha evidenziato che la media dei pesi nei nati di età gestionale ≤ 37 settimana da madri allergiche era significativamente ridotta rispetto alle madri non allergiche ($p < 0.05$). Inoltre l'incidenza di parti pretermine nel gruppo dei neonati di madri allergiche era significativamente maggiore che nelle madri non allergiche ($p < 0.05$). Il nostro studio mostra che le madri con malattie allergiche vanno monitorate in gravidanza per il maggior rischio di parti pretermine e di neonati di basso peso. Sono necessari studi più ampi per chiarire le ragioni dell'effetto delle malattie allergiche sul peso dei neonati pretermine e sull'incidenza dei parti prematuri.

Associazione tra aplotipi del gene della beta-defensina 1 e sieroprevalenza per herpes virus in bambini con leucemia linfoblastica acuta

G. Tedeschi, R. Tesse, N. Santoro, D. De Mattia, P. Giordano, F. Cardinale, V.P. Logrillo, M. Capozza, L. Armenio

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

Introduzione. L'infezione può rappresentare il fattore scatenante la leucemia linfoblastica acuta (LLA) in condizioni in cui il sistema immunitario non è in grado di difendersi in modo convenzionale da un comune patogeno perché non è venuto in contatto con lo stesso durante la fase critica di sviluppo delle difese immunitarie. Diversi studi hanno posto l'attenzione sul ruolo della risposta immune innata nei confronti degli agenti infettivi come *trigger* nello sviluppo della LLA in età pediatrica. Obiettivo dello studio è stato verificare se varianti genetiche della beta-defensina 1 umana (hBD-1), un peptide del sistema immune innato, dotato di attività antimicrobica, possano condizionare una aumentata suscettibilità alle infezioni virali con possibile azione promuovente la leucemogenesi.

Metodi. Sono stati reclutati 40 bambini affetti da LLA [(26 M, 14 F; età media 4,9 anni (range: 1-15)] e 40 bambini sani [23 M, 17 F; età media 4,5 anni (range: 1-14)] afferenti presso la Pediatria Universitaria di Bari. Nei due gruppi di bambini è stata verificata mediante tecnica ELISA la positività sierica per Immunoglobuline (Ig) G verso Citomegalovirus (CMV), Herpes Simplex virus (HSV) ed Epstein-Barr virus (EBV). È stato inoltre studiato il DNA di ogni paziente per la presenza di tre polimorfismi del gene della hBD-1, DEFB1, in posizione -52 (G/A), -44 (C/G) e -20 (G/A) paia di basi dal sito di inizio della trascrizione. La tipizzazione genomica è stata effettuata mediante tecnica *Polymerase Chain Reaction* e digestione con enzimi di restrizione.

Risultati. La sieropositività per CMV e HSV nei pazienti con LLA era significativamente più alta rispetto a quella dei controlli (61,5% *vs.* 27,3%, p=0.008; 50% *vs.* 24,2%, p=0.04; rispettivamente). La sieroprevalenza di IgG verso EBV risultava pure più elevata nei pazienti rispetto ai controlli sebbene in maniera non statisticamente rilevante (61,3% *vs.* 46,2%, p=ns). La combinazione allelica dei 3 polimorfismi del gene DEFB1 dava origine a 3 aplotipi nella popolazione studiata: GCA, ACG e GGG. La loro frequenza nei bambini LLA rispetto ai soggetti sani non era significativamente differente (46% *vs.* 46%; 30% *vs.* 32%; 9% *vs.* 6%; rispettivamente, p=ns). Tuttavia i pazienti portatori dell'aplotipo GCA presentavano un tasso di immunizzazione nei confronti di CMV e HSV significativamente più alto rispetto ai controlli (CMV: 68% *vs.* 29%, p=0.006; HSV: 56 *vs.* 26%, p=0.04).

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che varianti genetiche della proteina hBD-1 possono contribuire a una maggiore suscettibilità verso gli herpes virus nei bambini con LLA.

Associazione tra DCP e retinite pigmentosa X-linked: case report

T. Tronci, F. Cardinale, A. Dellino, F. Cristofori, I. Chinellato, M. Berardi, M.F. Mastrototaro, M.S. Loffredo, L. Armenio

La discinesia ciliare primitiva rappresenta attualmente la terza più comune malattia cronica delle vie aeree su base ereditaria dopo la FC e le immunodeficienze primitive. Tale patologia, alquanto eterogenea dal punto di vista clinico e genetico, è caratterizzata da una alterazione della struttura e/o della funzione delle ciglia della mucosa respiratoria (e di altri distretti), determinando una alterazione della clearance muco-cilare che determina frequenti episodi infettivi a carico delle vie aeree.
Ad oggi i geni identificati come implicati nella DCP sono almeno 11, implicati in forme di DCP trasmesse con modalità antosomica recessiva o X-linked.
Tra questi figurano quelli di affezioni denominate "ciliopatie", in quanto caratterizzate da una prevalenza nel quadro clinico di sintomi extrarespiratori, quali la retinite pigmentosa X-linked (RPGR) e della sindrome oro-facio-digitale1 (OFD1).
Ad oggi esistono solo pochi casi segnalati di DCP con RP. Di seguito riportiamo un caso clinico giunto alla nostra osservazione.
Savino ha 10 anni e un'anamnesi familiare con una cardiopatia a carico della madre ed una RP a carico del nonno materno.
Il piccolo Savino all'età di 6 anni ha ricevuto una diagnosi di RP.
La sua storia era caratterizzata da un ricovero al 4°giorno di vita per bronchiolite, seguita da un secondo ricovero all'età di un mese per bronchite asmatiforme. All'età di 18 mesi per i frequenti episodi di flogosi a carico delle alte vie respiratorie e per il persistere di tosse cronica produttiva resistente a terapia antibiotica e cortisonica eseguiva dosaggio di immunoglobuline, test del sudore e pH-metria risultati negativi. Dopo circa un mese Savino presentava un episodio di broncopolmonite. All'età di 5 anni per i frequenti episodi di rinite mucopurulenta e di otiti medie veniva sottoposto ad adenoidectomia, senza riportare significativi benefici.
S. è condotto alla nostra attenzione per il persistere di sintomi respiratori cronici. La sintomatologia respiratoria, unitamente alla RP, ha portato al sospetto di una DCP.
Ricoverato c/o la nostra U.O. eseguiva esami ematochimici di routine, spirometria basale con pletismografia, sierologia per Mycoplasma e Chlamydia risultati tutti nella norma. L'esame colturale dell'espettorato risulta positivo per Moraxella catarralis.
La rinofibroscopia evidenziava la presenza di reperti compatibili con pansinusite, reperto confermato da una TC-massiccio faciale che evidenziava una sinusite cronica a carico dei seni etmoidali e mascellari. Una TC toraceHR metteva in evidenza fibrodistelectasie con bronchiectasie a carico del segmento laterale del lobo medio. Il nFeNO dimostrava valori di 210 ppb.
La valutazione della funzionalità ciliare eseguita su campione di mucosa ottenuto attraverso brushing nasale evidenziava ciglia immobili in gran parte dei campi analizzati.
Veniva infine eseguito l'esame ultrastrutturale che confermava la diagnosi di DCP.
È stato programmato lo studio genetico volto a indagare sulla presenza di mutazioni a carico del gene RPGR.
A completamento dell'iter diagnostico veniva eseguito un'ecografia dell'addome ed un ecocardiogramma, risultati entrambi negativi per eterotassia.

Conclusioni

Il caso di S. dimostra l'importanza di sospettare una DCP in bambini o adulti affetti da sintomi respiratori cronici in associazione con altre patologie ascrivibili a "ciliopatia" (RP, sindrome OFD-1, idrocefalo congenito, rene policistico, atresia delle vie biliari).

Ipersensibilità alla amoxicillina: valutazione di 52 casi

S. Tucci, S. Contestabile, E. Rossi, N. Pucci, L. Di Grande, F. Mori, N. Pucci, E. Novembre

Centro di Allergologia, Clinica Pediatrica II, Ospedale "A. Meyer", Firenze

Background e obiettivo. Le reazioni avverse ai farmaci sono un importante problema di salute: interessano l'1% della popolazione ambulatoriale e il 10% di quella ospedaliera.
Il nostro intento è stato di valutare una casistica di riferite reazioni da ipersensibilità alla Amoxicillina, seguendo l'iter diagnostico attualmente in uso, al fine di valutare la relazione tra i risultati dei tests in vivo, in vitro ed il test di provocazione orale.
Metodo. Bambini con riferite reazioni alla amoxicillina sono stati valutati mediante:

1. raccolta dell'anamnesi con particolare attenzione alla clinica della reazione;
2. esecuzione di Skin Prick Test e in caso di risultato negativo esecuzione di test intradermico;
3. tests in vitro per la valutazione delle IgE totali e specifiche (ImmunoCAP e Sefarosio6B-EpossiAttivato con analisi Radioimmunologica);
4. test di provocazione orale.

Risultati. Abbiamo valutato 52 bambini: il 25% aveva avuto reazioni immediate e il 75% reazioni tardive. Il tipo di reazioni presentate sono state: orticaria 53% casi; orticaria e angioedema 27%; eruzione eritemato-maculo-papulare 10%; orticaria associata ad altri sintomi (disturbi gastrointestinali o tumefazione articolare) 8%; angioedema 2%.
Per quanto riguarda le reazioni immediate i test cutanei hanno mostrato una sensibilità del 50% e una specificità pari all'80%. Per le reazioni non immediate la sensibilità è stata pari allo 0% e la specificità pari al 100%. I valori medi delle IgE totali sono risultati pari a 192,1 kU/l nei pazienti con reazioni tardive e test di provocazione orale positivo e 85,3 kU/l in pazienti con reazioni tardive e test di provocazione orale negativo.
Conclusioni. I risultati hanno evidenziato la scarsa utilità dei tests cutanei e in vitro nell'iter diagnostico delle reazioni da ipersensibilità, confermando l'importanza del test di provocazione orale per la diagnosi di reazioni da ipersensibilità alla amoxicillina, suggerendo altresì la possibilità di utilizzare il Test di Provocazione Orale come metodica di prima istanza nella valutazione di reazioni cutanee non immediate lievi.
I valori di IgE totali sono risultati inaspettatamente elevati in pazienti con reazioni tardive avvenute dopo 1 ora dall'assunzione del farmaco e entro 12 ore; questo dato porta a considerare la necessità di una revisione dell'attuale classificazione delle reazioni in immediate (entro 1 ora dall'assunzione del farmaco) e tardive (oltre 1 ora dall'assunzione del farmaco), attribuendo un maggior intervallo di tempo alle reazioni immediate, poichè gli elevati valori delle IgE nelle reazioni avvenute tra 1 e 12 ore sottintendono ad un probabile meccanismo IgE mediato.

Una malattia di Kawasaki di difficile definizione

E. Varricchio[1], M.G. Limongelli[1], C. Parente[1], M. Majorana[1], G. Crisci[2], A.M. Basilicata[1], G. Vetrano[1] I. Dello Iacono[1]

[1] U.O.S. di Pediatria, ospedale Fatebenefratelli Benevento; [2] Pediatra di famiglia ASL BN1

I. di 17 mesi giunge alla nostra osservazione per febbre insorta 4 giorni prima superiore ai 39 °C continua in assenza di altra sintomatologia (tranne che un esantema maculo-papuloso fugace in II giornata), e resistente alla terapia con Amoxicillina/ac.clavulanico avviata dalla pediatra curante dopo aver eseguito esame urine ed urinocoltura risultate poi negative. All'ingresso la piccola si presentava in condizioni generali compromesse e marcatamente irritabile; il restante esame obiettivo risultava negativo. Gli indici di flogosi praticati in pronto soccorso erano modicamente elevati. Risultavano negativi Rx torace, ecografia addome, ecocardiogramma, TORCH, sierologia per EBV, Waler-Rose, Widal-Wright. Nel sospetto di una sepsi iniziava terapia con Ceftriaxone per via parenterale dopo aver inviato tutte le colture che perverranno poi negative. La febbre persisteva in assenza di altra sintomatologia tranne che una lieve cheilite un giorno ed edema indurato delle mani e dei piedi un altro giorno. Nonostante l'idratazione per via parenterale la piccola appariva particolarmente compromessa ed irritabile. In X giornata di febbre le indagini di laboratorio evidenziavano anemizzazione, piastrinosi, e notevole aumento della VES che raggiungeva il valore di 123 mm. Pur risultando ancora negativo l'ecocardio, nel sospetto di malattia di Kawasaki, si sospendeva il trattamento antibiotico e si effettuava la somministrazione delle Ig endovena alla dose di 1 g/kg in unica somministrazione. Si assisteva dopo sole 24 ore alla scomparsa della febbre e della irritabilità, alla ripresa delle condizioni generali e alla progressiva e graduale riduzione degli indici di flogosi. In III settimana persistendo la piastrinosi (in trattamento con Cardioaspirina), compariva la desquamazione periungueale delle mani e dei piedi. Il follow-up cardiologico continuerà ad essere negativo per i sei mesi successivi.
Il caso clinico descritto offre lo spunto per riflettere sulla difficoltà che la diagnosi di malattia di Kawasaki pone allorquando non siano presenti 4 o più dei segni clinici patognomonici e/o allorquando questi non siano contemporanei, in assenza di anomalie ecocardiografiche tipiche. Infatti le linee guida italiane recentemente elaborate dalla SIP propongono una classificazione in forma classica, incompleta ed atipica. Stando alle definizioni di queste 3 forme, il nostro caso non si colloca pienamente in nessuna delle 3 potendo essere considerato una forma incompleta di malattia di Kawasaki, trattata entro la X giornata in assenza di alterazioni coronariche.

Bibliografia di riferimento

Prospettive in Pediatria 2008;38:266-83.

Correlazione diretta tra livelli di espressione di IL-2Rg e proliferazione cellulare spontanea in linee cellulari maligne ematopoietiche

I. Vigliano[1], L. Palamaro[1], L. Vitiello[2], A. Fusco[1], E. Cirillo[1], G. Aloj[1], V. Gallo[1], C. Pignata[1]

[1]Dipartimento di Pediatria e [2]Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Università "Federico II" di Napoli, Napoli, Italia

L'Immunodeficienza Grave Combinata X-linked (X-SCID), causata da alterazioni nel gene della catena gamma (gc), è un grave disordine ereditario che può risultare fatale nei primi mesi di vita. La terapia genica si è dimostrata curativa, anche se in alcuni casi si è verificata linfoproliferazione. Studi recenti hanno dimostrato che vi è un coinvolgimento diretto della gc nella crescita cellulare spontanea di linee cellulari B linfoblastoidi (BCL) in maniera dipendente dalla sua concentrazione.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare i livelli di espressione di gc in differenti linee cellulari maligne ematopoietiche e correlare l'espressione della molecola con la crescita cellulare spontanea. Questo studio è stato effettuato su BCL derivate da pazienti X-SCID, linee cellulari di leucemia linfoblastica acuta T (Molt-4), di linfoma di Burkitt (Raji e RJ225) e di leucemia mieloide cronica (K-562). È stata valutata la quantità di proteina mediante western blotting. Successivamente, è stato valutato il rate di proliferazione cellulare, mediante incorporazione di 3H-timidina e profilo di diluizione del CFSE. L'analisi dei livelli di espressione della gc ha rivelato una diversa espressione della proteina nelle diverse linee cellulari. In particolare, la gc è totalmente assente in cellule X-SCID, come atteso, è maggiormente espressa nelle linee cellulari K-562, seguite dalle Molt-4, invece, risulta essere meno espressa nelle Raji e nelle Rj225. Al fine di correlare l'aumento di espressione della molecola con la crescita cellulare spontanea, è stato valutato il rate di proliferazione cellulare in condizioni di deprivazione da siero. I risultati indicano che il 5% delle K-562, il 14% delle Molt-4, il 27% delle Raji, il 33% delle Rj225 e il 50% delle X-SCID mantiene il colorante. Analogamente al test con il CFSE, il rate di proliferazione misurato mediante incorporazione di 3H-timidina è stato 3661±276 cpm per le K-562, 2458±116 cpm per le Molt-4, 2382±274 cpm per le Raji e 1534±115 cpm per le Rj225. Nelle cellule X-SCID non è stata osservata proliferazione. Abbiamo, quindi, osservato che esiste una relazione diretta tra l'espressione della molecola e la crescita cellulare spontanea in linee cellulari maligne. Pertanto, tale studio supporta l'ipotesi che la gc di per sé è attivamente coinvolta nella progressione del ciclo cellulare, fornendo ulteriori evidenze in favore di un ruolo oncogenico della molecola in determinate condizioni.

Valutazione del fattore trascrizionale IRF8/ICSBP nella patogenesi della Agammaglobulinemia Autosomica Recessiva (AAR)

M. Vitali, M. Baronio, G. Tampella, S. Chiappa, M. Brusati, V. Folsi, S. Bolognini, A. Soresina, R. Badolato, V. Lougaris, A. Plebani

Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Laboratorio di Medicina Molecolare "A. Nocivelli"

Obiettivi. L'agammaglobulinemia è una rara immunodeficienza congenita caratterizzata da un blocco differenziativo dei linfociti B a livello midollare nel passaggio da pro-B a pre-B che si traduce nell'assenza di linfociti B circolanti ed in bassi/assenti livelli di immunoglobuline sieriche. La maggior parte dei pazienti affetti sono di sesso maschile e risultano mutati nel gene Btk, Bruton's tyrosine kinase. Rimane però un 10-15% di pazienti che non risultano mutati nel gene Btk o che sono di sesso femminile; si tratta delle forme autosomiche recessive di agammaglobulinemia (AAR) che riconoscono come causa patogenetica mutazioni mutazioni dei geni che codificano per componenti del pre-BCR. In una ridotta percentuale di forme di AAR il difetto genetico non è ancora stato identificato.

Recenti studi in modelli murini knock-out per IRF8/ICSBP8, un gene che codifica per un fattore trascrizionale, hanno evidenziato la presenza di un blocco maturativo del linfociti B negli stadi precoci di differenziazione midollare con presenza di agammaglobulinemia. Questi dati hanno suggerito la possibilità di considerare questo gene come un gene candidato per la agammaglobulinemia. Abbiamo quindi sequenziato questo gene in un gruppo di pazienti con AAR senza difetto genetico noto.

Metodi. Otto pazienti con AAR sono stati inclusi in questo studio; tutti erano in trattamento sostitutivo con immunoglobuline. È stato eseguito il sequenziamento diretto del gene condificante per IRF8/ICSBP per le regioni codificanti del DNA genomico da sangue periferico.

Risultati. Abbiamo identificato una variante nucleotidica nel esone V, già riportata in letteratura (rs17444416) che non comporta cambio aminoacidico; gli altri sette pazienti sono risultati wild-type.

Conclusioni. Anche se i dati della letteratura hanno evidenziato un ruolo importante del fattore trascrizionale IRF8/ICSBP nel processo maturativo dei linfociti B a livello midollare, la nostra valutazione di questo gene in otto pazienti con AAR non ha evidenziato mutazioni causa di malattia.

Caratterizzazione clinica di pazienti con ipogammaglobulinemia

M.L. Yammine[1], F. Conti[2], M. La Rocca[1], R. Silenzi[1], L. Chini[1], S. Graziani[1], S. Corrente[1], E. Freda[2], S. Di Cesare[3], G. Di Matteo[3], A. Barroeta[3], A. Finocchi[2], C. Cancrini[2], V. Moschese[1]

[1] Dipartimento di Pediatria – Unità di Allergologia ed Immunologia, Policlinico Tor Vergata, Università di Tor Vergata, Roma; [2] Dipartimento di Immunoinfettivologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [3] Dipartimento di Sanità Pubblica e Biologia Cellulare, Università di Tor Vergata, Roma

Le infezioni ed i processi autoimmuni e linfoproliferativi sono le manifestazioni predominanti nei pazienti con difetti umorali. La maggioranza dei difetti anticorpali la cui genetica è nota sono causati da alterazioni dei meccanismi che regolano lo sviluppo e la funzionalità dei linfociti B. Tuttavia molte forme i cui dati clinici e di laboratorio supportano la condizione di ipogammaglobulinemia rimangono ancora da definire.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di caratterizzare da un punto di vista clinico una popolazione di 22 pazienti giunti alla nostra osservazione per ipogammaglobulinemia. Sulla base dei criteri ESID, 15 (68%) di questi pazienti sono stati diagnosticati come CVID e 7 (32%) come ipogammaglobulinemia di ndd. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a controlli clinici periodici e a caratterizzazione immunologica (vedi La Rocca M. et al.). L'analisi comparativa delle patologie infettive nei due gruppi ha dimostrato che non esistevano differenze significative nella frequenza dei processi infettivi delle alte (87% *vs.* 86%) e basse (62% *vs.* 83%) vie respiratorie, delle vie urinarie (8% *vs.* 17%), gastrointestinali (46% *vs.* 17%) e delle infezioni severe (31% *vs.* 0%). Analogamente è stato osservato per la frequenza dei processi non infettivi quali manifestazioni allergiche (27% *vs.* 57%), autoimmuni (20% *vs.* 0%), gastrointestinali non infettive (33 *vs.* 43%), psico-comportamentali (20% *vs.* 0%), ritardo di crescita (13% *vs.* 0%) ed endocrinopatie (0% *vs.* 14%). Tuttavia l'associazione di infezioni gastrointestinali, manifestazioni autoimmuni ed infezioni severe si è dimostrata significativamente maggiore (p= 0,002) nei pazienti con CVID rispetto a quelli con ipogammaglobulinemia di ndd.

I nostri dati indicano pertanto che il riscontro di una combinazione di parametri clinici quali infezioni gastrointestinali, manifestazioni autoimmuni ed infezioni severe in soggetti affetti da ipogammaglobulinemia permette di orientare verso una CVID e quindi di adottare precocemente il management clinico più appropriato per questi pazienti.

Immunodeficienza con Iper-IgM: studio clinico e genetico in una casistica pediatrica

V. Zattoni, S. Pulcini, M. Zecchini, S. Chiappa, M. Brusati, V. Lougaris, A. Soresina, A. Plebani

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia

La Sindrome con Iper-IgM (HIGM) è una rara immunodeficienza combinata (incidenza: 1/500.000 nati vivi) caratterizzata da infezioni ricorrenti, bassi o indosabili livelli di IgG e IgA, normali o elevati livelli di IgM.

Il nostro studio è stato condotto su una coorte di 16 pazienti con fenotipo da HIGM, seguiti presso il nostro Centro dal 1989 al 2008, analizzando i dati relativi all'età, alle manifestazioni cliniche, i parametri immunologici all'esordio e al follow-up ed eseguendo l'analisi genetico molecolare dei geni finora noti come responsabili di malattia (CD40L, CD40, NEMO, AID e UNG).

Per 11 pazienti (68%) è stato identificato il difetto genetico alla base della malattia. Si tratta di 8 casi di Iper-IgM X-linked (HIGM1), causata da mancata espressione del CD40L; 1 caso di HIGM3 autosomica recessiva da deficit di CD40; 2 pazienti HIGM2 autosomica recessiva da mutazioni a carico del gene AID e 5 pazienti senza mutazione nota. Sia l'età di esordio che di diagnosi, sono state più precoci nei pazienti con difetto genetico noto.

Le infezioni respiratorie e gli episodi ricorrenti di enterite rappresentano le più frequenti patologie di esordio. Abbiamo osservato alterazioni ematologiche, in particolare neutropenia, nel 62,5% dei casi. I livelli di IgM sieriche alla diagnosi

erano elevati in 5 pazienti (31%), nei restanti casi erano nella norma. Durante il follow up le IgM si sono mantenute elevate in 3 pazienti, mentre negli altri 13 pazienti si sono ridotte, sia nei gruppi di pazienti a difetto genetico noto (p = 0,17) che in quello a difetto genetico non noto (p = 0,01). L'introduzione della terapia con IVIG ha determinato una riduzione significativa delle infezioni, soprattutto a carico delle vie respiratorie, in tutti i pazienti (p < 0,01).
Recenti dati sperimentali hanno dimostrato l'importanza del fattore trascrizionale ICSBP/IRF8 sui linfociti B. Abbiamo quindi indagato se nei 5 pazienti, senza mutazioni nei geni noti, il gene che codifica per ICSBP/IRF8 presentasse delle varianti possibili responsabili di malattia.
Il sequenziamento genetico diretto degli esoni codificanti per tale gene non ha evidenziato nuove mutazioni. Tuttavia, è stata riscontrata in due pazienti la variante C138C, già nota nel database internazionale, non risultante in cambio aminoacidico. Nella popolazione Europea la frequenza di tale genotipo è variabile tra 0,167 e 0,208, mentre nella nostra casistica è risultata superiore, ossia 0,4. Sarà interessante seguire nel tempo questi pazienti per valutarne l'evoluzione clinica e verificare su un numero maggiore di pazienti se la variante C138C del gene ICSBP/IRF8 possa avere un effetto modificatore sulla storia naturale di questa patologia.

Anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente (Rosacee) con prick-prick ed LTP-SPT positivi ma IgEs per Pru p 3 negative.

G. Zorzi, A.a Di Rienzo Businco°, F. Bondanini^, A. Carlucci, A. Bianchi, R. Asero°, S. Tripodi°

UOC Pediatria, Osp. Mazzoni, Ascoli Piceno °Allergologia Pediatrica, Osp. Pertini, Roma; ° Ambulatorio di allergologia,Clinica San Carlo, Paterno Dugnano(MI); ^UOC Biochimica Clinica, Osp. Pertini, Roma

Introduzione. L'anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente (FDEIA= Food-dependent Exercise-induced Anaphylaxis) è associata ad ingestione di cibi quali grano, crostacei, frutta, latte, uovo e arachidi. Noi presentiamo un caso di FDEIA indotto da frutti della famiglia delle *Rosacee* occorso in un ragazzo di 12 anni, affetto da pollinosi. L'interesse del caso è legato ad alcune contraddizioni emerse nell'iter diagnostico.
Materiali e metodi. Il nostro paziente ha presentato due episodi di FDEIA, rispettivamente di grado 4 e 3 della scala di gravità di Sampson, in corso di attività fisica intensa ed a 30 minuti dall'assunzione di una pesca con buccia nel primo caso e di ciliegie nel secondo. Il ragazzo pratica attività sportiva a livello agonistico e in precedenza aveva sempre mangiato pesche e ciliegie senza problemi. I risultati degli SPT con estratti ALK-Abellò pesca (LTP 30 mcg/ml) e profillina (Pho d 2 50 mcg/ml) e dei prick-prick con frutti delle *Rosacee* sono stati: polpa pesca=6 mm, buccia pesca=2 mm, ciliegia=4 mm, pera=5mm, albicocca=4mm, prugna=4mm, mela 2=mm, estratto pesca 4 mm, profillina = 0 mm, istamina 10%=5mm. Esami in vitro: IgE totali = 44 kU/l, IgE specifiche (UniCAP-Phadia) per pesca, ciliegia, Pru p 3, Pru p 1, Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4 <0,01 kU/l. Prima di eseguire un TPO a riposo, con nettare di pesca Yoga al 90% di frutta (succo di pesca puro, senza additivi, con un 10% di buccia), è stato effettuato prick-prick con il succo (pomfo 5 mm) e determinazione dell'end-point utilizzando quest'ultimo e l'estratto pesca ALK, con reattività significativa solo per il succo: pomfo > 3 mm solo per la diluizione 1:4. Il successivo challenge è risultato negativo (dose totale assunta 145 ml).
Conclusioni. La peculiarità del nostro caso è legata alla discrepanza tra i risultati degli SPT e dei test in vitro. Essendo un'anafilassi da frutti delle *Rosacee* ci aspettavamo una positività del Pru p 3, almeno a valori bassi trattandosi di FDEIA, risultato invece negativo. Una possibile spiegazione è che le IgEs del paziente siano così basse che non sono dosabili con l'UniCAP, perché sotto la soglia di sensibilità del metodo. Un'altra possibile ipotesi è che il paziente sia allergico ad uno sconosciuto allergene LTP-simile. E' in corso immunoblotting volto a caratterizzare l'eventuale proteina coinvolta. Questo caso sottolinea una volta di più l'importanza di non lasciare mai la diagnostica con estratti a favore solamente delle molecole, ma di integrare le due cose.

Deficit di cellule NKT e sviluppo di linfoma nella sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2

M. Antolini, S. Parolini, F. Colombo, D. Moratto, L. Notarangelo, C. Bertulli, M. Brusati, F. Ortolani, G. Tabellini, A. Plebani , F. Porta, S. Sozzani, R. Badolato

Introduzione. La sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da albinismo oculocutaneo, tendenza ad un aumentato tempo di sanguinamento, infezioni ricorrenti e neutropenia moderata/severa. La malattia è causata dalla mutazione del gene AP3B1, che codifica per la subunità beta del complesso adaptor protein 3 (AP-3). AP-3 è un complesso citoplasmatico ubiquitario che veicola proteine trasportatrici dal trans-Golgi e da un compartimento tubulare-endosomiale, agli organelli endosomi-lisosomi correlati. Una sua deficienza porta ad un preciso fenotipo nelle cellule che contengono numerosi granuli intracellulari, come neutrofili, linfociti NK, linfociti T citotossici, piastrine e melanociti.
Obiettivi dello studio. Nel nostro studio sono stati sequenziati, con metodica PCR, ventisette esoni codificanti per le subunità del complesso AP-3 di quattro pazienti con ipotesi diagnostica di sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2. Due pazienti sono risultati affetti da mutazione e in loro si è valutata l'attività citolitica dei linfociti NK e il contenuto intracellulare di elastasi nei neutrofili. Questi due soggetti hanno sviluppo un linfoma di Hogdkin a predominanza linfocitaria.
Risultati. L'analisi dei neutrofili ha mostrato un ridotto contenuto intracellulare di elastasi. La deficienza del complesso AP-3 non permette che l'elastasi neutrofila venga veicolata ai granuli azzurro fili. Ne consegue una compartimentalizzazione disorganizzata che potrebbe spiegare la neutropenia caratteristica della sindrome. Si è osservato inoltre che in entrambi i pazienti l'attività citolitica dei linfociti NK è ridotta. Inoltre inj entrambi i soggetti si è osservata una riduzione marcata di cellule NKT.
Conclusioni. Nei due soggetti affetti da sindrome di Hermansky Pudlak di tipo 2 che hanno sviluppato linfoma di Hogdkin a predominanza linfocitaria abbiamo riscontrato un deficit dell'attività citotossica delle cellule NK e una pressoché completa assenza di cellule NKT. Sebbene l'osservazione è limitata a soli due casi, è possibile ipotizzare una correlazione tra lo stato di immunodeficienza e lo sviluppo del tumore.

Indice degli Autori

Agostoni C., 97
Alighieri G., 106
Aloe M., 89
Aloj G., 64, 101, 102, 116
Alterio E., 2, 52, 109
Amelio R., 52, 89
Amialyanchyk V., 10
Amodeo E., 70
Anastasio E., 89
Angelini F., 97
Angelino G., 90
Antoccia A., 112
Antolini M., 9, 117
Antonelli F., 90
Aquilani A., 90, 110
Armenio L., 15, 92, 95, 104, 105, 107, 114, 115
Artesani M.C., 99
Artusio L., 93
Aschettino M., 90
Asero R., 19, 117
Badolato R., 91, 94, 113, 116, 117
Baldini L., 92
Baraldi E., 49, 94
Barani A., 114
Barbato A., 113
Barbi E., 54
Bardeggia L., 10
Barni S., 91
Baronio M., 91, 94, 116
Barroeta A., 92, 116
Basilicata A.M., 32, 103, 107, 115
Battaglini Orsi C., 50
Baviera G., 27
Beccaria L., 104
Beilis L., 98, 109
Bellini F., 95, 108
Bellizzi M., 114
Belloni A., 113
Belluardo S., 80
Benincori N., 113
Berardi M., 1, 15, 43, 95, 105, 115
Bergamini M., 34
Berni Canani R., 97
Berti I., 54
Bertulli C., 91, 117
Biagetti C., 10
Biagioni M., 10
Bianchi A., 102, 117
Bodini A., 95
Bolognini S., 91, 94, 113, 116
Bonci E., 94
Bondanini F., 117
Boner A.L., 95
Bonifacci V., 105
Borali E., 93
Bozzetto S., 49
Braccio S., 92, 107
Brambilla I., 93
Brescia L., 104
Brunetti L., 92
Brunetti L.M., 25
Brusati M., 91, 94, 116, 117
Bucci N., 110
Bugin S., 113

Bulzomì P., 93
Caffarelli C., 61, 114
Caggiano S., 92, 94, 101, 109
Caimmi D., 32, 93
Caldarelli V., 66
Calligaris L., 54
Calogero C., 14
Calvani M., 107
Cametti E., 80
Cancrini C., 92, 96, 97, 112, 116
Caniglia M., 112
Cantarutti N., 99
Caponi L., 10
Capozza M., 84, 107, 114
Cappiello A., 104
Cappiello A.R., 1, 43
Capra L., 66
Capristo A.F., 109
Capristo A.F., 52, 89, 109
Cardarelli C., 94
Cardinale F., 1, 15, 43, 61, 95, 102, 104, 105, 114, 115
Carella F., 1, 15, 43
Carloni I., 10
Carlucci A., 117
Carraro S., 94
Caruso R., 90
Castagno E., 105
Castellaneta S., 99
Cavagni G., 99
Cavallo L., 78, 99, 110
Ceci M., 106
Cecinati V., 104
Celani C., 92, 94, 101, 109
Chianca M., 29, 112
Chiappa S., 91, 94, 113, 116
Chiarelli F., 111
Chinellato I., 1, 15, 43, 95, 104, 105, 115
Chini L., 29, 92, 97, 112, 11, 116
Cingolani A., 111
Cipriani F., 68, 95, 108
Cirillo E., 64, 101, 102, 116
Cirisano A., 19
Clemente C., 12
Coghi A., 80
Cogliardi A., 104
Colapietro A., 84
Colasanto A., 84
Colazzo D., 87
Colombo F., 117
Consilvio N.P., 5, 111
Consolini R., 113
Conte M., 89
Contestabile S., 91, 98, 115
Conti F., 92, 97, 110, 112, 116
Corchia M., 114
Corrente S., 29, 92, 97, 112, 113, 116
Cortese L., 84
Coruzzo A., 97
Cosenza L., 97
Costella S., 103
Crisci G., 115
Criscuoli A., 101
Cristofori F., 1, 15, 43, 95, 105, 115
Crosa D., 104
D'Alfonso Y., 99
D'Angelo G.F., 10
D'Auria E., 97
D'Erasmo M., 57
D'Errico D., 112
D'Urbano L.E., 99
Dahdah L., 53
De Benedetti F., 99
De Brasi D., 90
De Castro G., 25, 82, 99, 101
De Mattia D., 104, 114
De Sando E., 93
de Benedictis F.M., 48
De Mattia D., 39
Decimo F., 52, 89
Del Vecchio G.C., 102
Del Vecchio L., 101
Delle Donne P., 57
Dellepiane R.M., 98, 109
Dellino A., 1, 43, 95, 104, 105, 115
Dello Iacono I., 103, 107, 115
Di Cesare S., 113, 116
Di Costanzo M., 97
Di Domenico F., 43
Di Fiore A., 103
Di Grande L., 98, 115
Di Leo E., 23
Di Matteo G., 92, 116
Di Pillo S., 111
Di Rienzo Businco A., 102, 117
Di Sciascio B.M., 111
Di Cicco M., 72
Di Leo E., 8, 57
Di Napoli R., 29
Diaferio L., 84
Duse M., 60, 82, 92, 94, 99, 101, 109
Fanelli P., 114
Fantacci C., 106
Fantini P., 57
Favagrossa C., 114
Ferrando A., 106
Ferrannini A., 8, 57
Fico S., 99, 110
Filoni S., 107
Finocchi A., 112, 116
Finocchi A., 90, 92, 97, 99
Fiocchi A., 101
Folgori L., 90, 99, 112
Folsi V., 91, 94, 116
Fontana C., 99, 110
Forcellini C.A., 80
Forte L., 16
Foschino Barbaro M.P., 16
Foti C., 4
Fracchiolla D., 102
Francavilla R., 99, 110
Franceschini F., 31
Frateiacci S., 76
Frati F., 69
Freda E., 97, 112, 116
Frediani T., 65, 82, 99, 109
Frigo A.C., 94
Fuiano N., 9, 100, 101
Fuiano N., 9
Furcolo G., 103, 107
Furno M., 110, 111
Fusco A., 101, 102, 116
Fusco N., 52, 109
Fusilli S., 100
Gabriele C., 48
Galassi S., 12
Galli E., 110
Galli E., 90, 96, 99, 110, 112
Gallo E., 106
Gallo V., 102, 116
Garini L., 104
Gasparini C., 108
Gazzelli G., 106
Ghiglioni D., 101
Giancane G., 25, 82, 92, 94, 101, 109
Giannetti A., 95, 108
Giardelli A., 104
Giardino G., 101, 102
Giordano P., 102, 104, 114
Giorgio V., 106, 107
Giovannini M., 97
Gorrese M., 101
Grassi V., 108
Graziani S., 29, 92, 97, 112, 113, 116
Grimaldi M.A., 16
Grimbacher B., 98
Guerresi S., 80
Iannini R., 29, 112
Incorvaia C., 69, 100, 101
Indinnimeo L., 56, 82, 92, 99
Indirli G.C., 74
Jablonska J., 84
Kantar A., 103
Kulkarni N., 103
La Rocca M., 29, 92, 112, 113, 116
Lacedonia D., 16
Lassandro G., 40, 102
Lauriero M.A., 84
Laurino S., 102
Lazzaro N., 19
Lecce F., 103
Leo G., 22, 100, 101
Leonardi L., 94
Leone G., 110
Lieggi M.S., 84
Limongelli M.G., 103, 107, 115
Lionetti E., 99
Lippolis P., 84
Locatelli E., 111
Loffredo M. S., 1, 15, 43, 95, 104, 105, 115
Logrillo V. P., 43, 95, 105, 114
Lombardi E., 14
Longo G., 54
Lougaris V., 91, 94, 113, 116
Lucarelli S., 65, 99
Lucente D., 101
Luciano R., 99
Lupica M.M., 105, 111
Macchia P., 72
Macrì F., 77
Maggi P., 104
Magistà A.M., 110
Maiello N., 2, 89, 109
Maio F., 102
Majorana M., 115
Malaventura C., 105
Mandas C., 12
Manno E., 90, 110
Manuti M.G., 101
Marangio L., 105
Marchetti C., 105
Marcucci F., 70
Marseglia A., 93
Marseglia G.L., 32, 93
Martelli A., 53
Martino S., 106, 113
Martire B., 40
Masa G., 93
Mascia F., 110, 111
Masi M., 95, 108
Mastrodomenico F., 1
Mastrototaro M.F., 1, 43, 95, 105, 115
Mazzina O., 101
Mazzoleni S., 105
Mencarelli A., 70
Mero F., 57
Miceli Sopo S., 106, 107
Micieli R., 92
Minasi D., 60
Minelli R., 110, 111
Miniaci A., 108
Miniello V.L., 84
Mioramarco F., 110
Miraglia del Giudice M., 89, 52, 109
Monacelli D., 70
Monciotti C., 113
Monteferrario E., 112
Monti G., 26, 105
Montin D., 106
Mora N., 90, 110
Moramarco F., 99
Moratto D., 117
Moret V., 113
Moretti R., 97
Mori F., 50, 91, 115
Moschese V., 29, 92, 97, 112, 113, 116
Muro S., 1, 15, 43, 95, 104
Nettis E., 8, 57
Niccoli A.A., 26
Nocerino R., 97
Notarangelo L., 108, 117
Novembre E., 50, 91, 98, 115
Occasi F., 101
Oggiano N., 10
Onesimo R., 106, 107
Ortolani F., 91, 117
Pacenza C., 19
Paglialunga C., 107
Pajno G., 60
Palamaro L., 101, 116
Pambianchi M., 10
Panzeri D., 104
Paravati F., 19, 61, 96
Parente C., 103, 107, 115
Parolini S., 117
Pasquariello M.B., 107
Passariello A., 97
Patria M.F., 108
Pavesi P., 98, 109
Pellegrino K., 99
Pelosi U., 12
Penserini G., 92
Perin M., 94
Perissinotto E., 113
Peroni D., 80, 95
Pession A., 113
Petrilli G., 108
Petrucci E., 111
Petrucci E., 59, 60
Piacentini E., 22, 100, 101
Piacentini G.L., 95
Piccarreta P., 1, 15, 43, 104
Piccinno V., 95, 108
Pietrogrande M.C., 98, 109, 113
Pifferi M., 60, 72
Pignata C., 64, 96, 101, 102, 116
Pignataro L., 109
Pingitore G., 113
Pingitore G., 21
Pinna A.P., 110, 111
Piscitelli D., 99
Plebani A., 91, 94, 113, 116, 117
Porta F., 108, 117
Posa D., 1, 15, 43
Possenti I., 93
Povesi C., 114
Previdi M., 108
Priore M.G., 57
Procoli U., 114
Pucci N., 91, 98, 114, 115
Pulcini S., 113, 116
Putti C., 113
Radzik D., 29
Ragazzo V., 103
Rago G., 16
Ragusa G., 65, 99, 109
Raimondi G., 84
Raimondi M., 98
Ramenghi U., 106
Ranieri P., 102
Rapino D., 111
Ravà L., 99
Re M., 93
Restani P., 102
Riccardi C., 99
Ricci G., 68, 95, 108
Rigante D., 40
Riva E., 97
Riva F., 104
Rizzo G., 114
Rossi E., 115
Rossi E., 98
Rossi M.E., 91
Rugiano A., 25, 92, 94, 97, 101, 109
Sadaro R., 99
Salzano R., 109
Santaniello F., 52, 109
Santilli V., 90, 110
Santini M.G., 70
Santoiemma V., 84
Santoro N., 104, 114
Sardaro R., 110
Sau F., 110, 111
Savino F., 60, 111
Scala G., 60
Scaparrotta A., 111
Scarselli A., 90, 97, 99, 112
Scattoni R., 70
Sciuto C., 104
Semeraro L.G., 92
Serlenga C., 40
Severini N., 89
Siani P., 90
Silenzi R., 29, 92, 97, 112, 113, 116
Simone R., 84
Sinibaldi S., 112
Snijders D., 113
Solinas C., 12
Soresina A., 63, 91, 94, 108, 113, 116
Sorlini A., 113
Sozzani S., 117
Spadaro G., 113
Spadavecchia L., 114
Specchia F., 108
Squitieri R., 89
Stefani S., 94
Sternardi S., 10
Storer V., 113
Stringari G., 114
Tabacco F., 106, 107
Tabellini G. , 117
Tampella G., 91, 94, 116
Tancredi G., 25
Tarasco V., 105, 111
Tardi M., 97
Tedeschi G., 92, 114
Terraciano L., 60
Terrin G., 97
Tesse R., 43, 92, 102, 107, 114
Testa M., 104
Tolone C., 89
Torretta S., 109
Torricelli M., 95
Tosca M., 60
Tovo P.A., 105, 111
Tozzi A., 99
Tripodi S., 117
Tripodi S., 102
Trizzino A., 113
Tronci T., 143, 95, 105, 115
Troncone R., 97
Tucci S., 98, 115
Ugazio A.G., 113
Vacca A., 8, 23, 57
Valentino L., 102
Varin E., 108
Varricchio E., 103, 107, 115
Verini M., 5, 111
Vetrano G., 32, 103, 107, 115
Vigliano I., 101, 116
Villirillo A., 110
Viola S., 105, 111
Vitali M., 91, 94, 116
Vitiello L., 116
Woellner C., 98
Yammine M.L., 29, 92, 97, 112, 113, 116
Zanconato S., 94
Zappalà D., 94
Zattoni V., 116
Zecchini M., 113, 116
Zicari A.M., 109
Zicari A.M., 25, 82, 99
Zorzi G., 117