

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alessandro Fiocchi

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Roberto Bernardini

Vice Presidente
Giampaolo Ricci

Tesoriere
Giovanni Pajno

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

Revisori dei conti
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

Supplemento 1

01

febbraio 2013 • anno XXVII

**15° CONGRESSO
NAZIONALE SIAIP**

Guardando
al Futuro

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riap.it

15° CONGRESSO NAZIONALE SIAIP

Guardando al Futuro

11 - 13 Aprile 2013

Hotel Royal Continental • Napoli

| | |
|---------------------|-----|
| Editoriale | 1 |
| Relazioni | 5 |
| Comunicazioni | 81 |
| Poster | 92 |
| Indice degli Autori | 101 |



Per la corrispondenza scientifica:
Alessandro Fiocchi, 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 2013 per i non soci sono i seguenti:
Italia: Euro 75; Estero: Euro 85;
Singolo fascicolo: Euro 30.
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 Ospedaletto (Pisa).

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
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

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

Finito di stampare nel mese di Aprile 2013
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

Cari Amici,
il titolo del 15° Congresso Nazionale SIAIP che si terrà a Napoli (11-13 aprile 2013), "Guardando al futuro", rispecchia le principali caratteristiche dell'immunologia e dell'allergologia. Caratteristiche di una branca della medicina che attraverso le scoperte, le nuove acquisizioni dell'immunologia di base spiega-comprende i meccanismi alla base delle manifestazioni cliniche, con le quali quotidianamente ci confrontiamo, permettendoci attraverso una loro comprensione, la realizzazione di percorsi appropriati diagnostici-terapeutici di indubbia utilità pratica sia per il pediatra di famiglia, cultore di questa materia, che per gli specialisti del settore e al servizio del nostro piccolo paziente.

Questo nostro, questo vostro appuntamento vuole pertanto rappresentare un punto di incontro e di confronto per i cultori dell'immunologia e dell'allergologia pediatrica e quindi uno strumento indispensabile di formazione.

Negli ultimi anni, grazie anche a voi, gli sforzi della nostra amata SIAIP sono stati sempre e possiamo dire con successo indirizzati ad accrescere la cultura allergologica e immunologica non solo in ambito scientifico-assistenziale, ma anche e soprattutto in ambito sociale. Infatti quotidianamente possiamo verificare l'impatto negativo che la malattie allergiche spesso hanno sulla salute e sulla qualità della vita dei bambini e dei loro nuclei familiari, specialmente se non ben diagnosticate-inquadrate e trattate.

In quest'ottica si colloca quindi il 15° Congresso Nazionale SIAIP durante il quale esploreremo tutte le attuali e futuribili novità nel campo della Immuno Allergologia Pediatrica discutendone con l'aiuto dei massimi esperti italiani-Stranieri del settore e con la partecipazione anche di tanti giovani medici perché, anche attraverso di loro, la SIAIP possa veramente e fattivamente "guardare al futuro".

Vi aspettiamo per realizzare assieme a voi e grazie alla vostra attiva partecipazione una ulteriore crescita scientifica-assistenziale di noi tutti e della allergologia e immunologia pediatrica, certi anche che la città di Napoli con la sua storia, con le sue radici culturali-scientifiche note in tutto il mondo rappresenti il giusto stimolo per un proficuo e costruttivo accrescimento professionale di noi tutti per e al servizio del "nostro" bambino e dei loro genitori.

Cari Amici vi aspettiamo.



Roberto Bernardini



Michele Miraglia del Giudice

Roberto Bernardini *Michele Miraglia del Giudice*

| | SALA PLENARIA | SALA A |
|-------------------------------|---|--|
| Giovedì 11 Aprile 2013 | | |
| 08:30 - 10:00 | Registrazione partecipanti | |
| 10:00 - 13:00 | Immunità ed intestino | La tosse cronica nel bambino |
| 13:00 - 14:00 | PAUSA | |
| 14:00 - 17:30 | Dal wheezing all'asma | La dermatite atopica: una più ampia visione |
| 17:45 - 19:30 | Seduta Inaugurale del Congresso Saluto delle Autorità Lettura Magistrale | |
| Venerdì 12 aprile 2013 | | |
| 08:30 - 09:30 | Orticaria: sintomo o malattia? | Naso e occhi: vicini o lontani |
| 09:30 - 11:00 | Allergia, immunità e ambiente | Immunodeficienze e autoimmunità |
| 11:00 - 12:30 | Immunological tolerance and asthma new insight | |
| 12:30 - 13:00 | | |
| 13:00 - 14:30 | PAUSA - POSTER SESSION | |
| 14:30 - 15:30 | Stress e obesità | Immunologia clinica |
| 15:30 - 15:45 | I protagonisti della flogosi allergica | Asma ed infezioni |
| 15:45 - 16:00 | | |
| 16:00 - 17:00 | | |
| 17:00 - 18:30 | ASSEMBLEA SOCI SIAIP | |
| Sabato 13 aprile 2013 | | |
| 09:00 - 11:00 | SESSIONE CONGIUNTA SIAIP-SIMRI Fenotipi e gestione dell'asma grave | Influenza della composizione del Microbiota sulla salute del Bambino: dal laboratorio all'ambulatorio |
| 11:00 - 13:00 | Guardando al futuro | Trofoallergia: aspetti terapeutici |
| 13:00 | CHIUSURA DEI LAVORI | |

| SALA B | SALA C | SALA D | SALA E |
|--|---|-------------------------------------|---|
| Giovedì 11 Aprile 2013 | | | |
| Trofoallergia e pratica clinica | La CRD nella diagnosi e nella terapia delle allergie | Reazioni avverse a farmaci | |
| PAUSA | | | |
| Immunoterapia specifica oggi | La terapia inalatoria nell'infanzia | Le infezioni ricorrenti (IR) | |
| Venerdì 12 aprile 2013 | | | |
| Sessione junior member | | | |
| TAVOLA ROTONDA Vaccinazioni | | | Votazioni per il rinnovo delle cariche sociali |
| | | | |
| | | | |
| PAUSA - POSTER SESSION | | | |
| COMUNICAZIONI ORALI | | | |
| • ALLERGOLOGIA 1 | | | |
| • ALLERGOLOGIA 2 | | | |
| • IMMUNOLOGIA | | | |
| Sabato 13 aprile 2013 | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Presidente Onorario

Laura Perrone

Giovanni B. Pajno

Umberto Pelosi

Giampaolo Ricci

Presidenti

Roberto Bernardini

Michele Miraglia del Giudice

Il Comitato Organizzatore Locale

Rachele G. Antignani

Carlo Capristo

Fabio Decimo

Nunzia Maiello

Guglielmo Scala

Il Comitato Organizzatore

Salvatore Barberi

Iride Dello Iacono

Luciana Indinnimeo

Michele Miraglia del Giudice

Segreteria Organizzativa



iDea congress

Via della Farnesina, 224

00135 Roma

Tel. 06 36381573

Fax 06 36307682

info@ideacpa.com

www.ideacpa.com

Il Comitato Scientifico

Consiglio Direttivo SIAIP

Salvatore Barberi

Roberto Bernardini

Mauro Calvani

Luciana Indinnimeo

Gian Luigi Marseglia



Giovedì 11 aprile 2013 • ore 10,00-13,00

SALA PLENARIA

Immunità e intestino

Moderatori

Luigi Martemucci, Massimo Ummarino

Enterocolite allergica

M. Caldore

Gastroenterologia-Endoscopia digestiva, Ospedale Santobono/Pausilipon/Annunziata, Dipartimento di Pediatria

L'allergia a un alimento è definita come una reazione d'ipersensibilità innescata da una risposta immunologica abnorme ad una proteina dell'alimento stesso con conseguente manifestazione clinica¹.

Sono ormai ben note le caratteristiche reazioni allergiche e di anafilssi scatenate da una reazione IgE mediata. Il riconoscimento di una risposta immunologica cellulo-mediata, ha aperto l'individuazione e associazione di nuovi quadri clinici^{2,3}. L'apparato gastrointestinale è l'organo maggiormente interessato con quadri clinici che riconoscono, nella risposta IgE mediata, la sindrome allergica orale, l'anafilassi, nella risposta non IgE mediata la proctite; la colite, la enterocolite indotta da proteine, la enteropatia, il reflusso gastroesofageo, la costipazione cronica; le coliche infantili, e nella risposta mista, l'esofagite eosinofila la gastroenteropatia eosinofila³.

Il work up diagnostico nelle forme IgE mediate, ha numerose possibilità diagnostiche ben note (SPT, RAST, PATCH) sino ad arrivare ai recenti test diagnostici più sofisticati basati su tecnica di ingegneria molecolare.

Ben più impegnativo il work up nelle forme non IgE mediate che deve prevedere anche procedure invasive, quali prelievi biotici per istologia della mucosa intestinale spesso utili nelle coliti, phmetrie, tempi di svuotamento gastrico o non invasive quali permeabilità intestinale, dosaggio proteina eosinofila cationica, calprotectina fecale ed inoltre valutazione di parametri diversi quali valori delle IGG circolanti, presenza di sangue nelle feci, anemia, caduta dell'albumina^{4,5}.

Comunque, per una corretta diagnosi rimane per tutte le forme, indispensabile il test di provocazione orale TPO. Ma anche in questo caso iniziano ad emergere delle diversità sui rischi, sui tempi di reintroduzione che sono diversi a seconda della patologia gastrointestinale presente, sui quantitativi e modalità del TPO.

La sindrome enterocolitica indotta da proteine del cibo (FPIES) appare sottodiagnosticata. Gli alimenti coinvolti sono latte, soia, riso grano avena orzo pollame tacchino fagioli zucca con manifestazioni che insorgono già in allattamento materno per ipersensibilità a proteine nel latte materno.

In considerazione dell'overlap di manifestazioni cliniche con altre condizioni analoghe sostenute da ipersensibilità a proteine si sono proposti i seguenti criteri per la diagnosi

1. Età inferiore ai 9 mesi d'età;
2. Sintomatologia associata costantemente a ripetute esposizioni dell'alimento;
3. Assenza di sintomi che possono suggerire una reazione IgE mediata;
4. Scomparsa dei sintomi con la sospensione dell'alimento sospettato;
5. Sintomi immediati entro 4 ore all'introduzione dell'alimento sospetto⁶.

La FPIES infantile è una diagnosi clinica: si manifesta con vomito incoercibile e/o diarrea profusa con possibile progressione, in circa il 20% dei casi, verso la disidratazione e lo shock ipovolemico come descritto in un recente studio che ha coinvolto 3 centri Italiani reclutando 66 bambini affetti dalla patologia gastroenterica.

Soprattutto fra il 2008 ed il 2010 i ricercatori hanno osservato un aumento significativo delle diagnosi di enterocolite allergica. Sono stati indentificati ben 165 episodi di enterocolite allergica.

Gli alimenti che con maggior frequenza hanno svolto il ruolo scatenante sono stati: il latte vaccino nel 65% dei casi, seguito in ordine decrescente per frequenza da pesce, uova, riso, soia, mais, pollo, latte di capra.

Nella maggior parte dei casi si è osservata una reazione ad un singolo alimento (quasi nel 85% dei casi osservati). Il tempo medio trascorso dall'ingestione all'insorgenza dei sintomi è stato misurato in 2,4 ore, e il disturbo più frequente (98%) è costituito dal vomito. Da sottolineare che diversamente dalle forme IgE-mediate, in cui i sintomi compaiono immediatamente o pochi minuti dopo aver assunto il latte, questi casi sono caratterizzati dalla comparsa del vomito dopo circa due ore dalla assunzione dell'alimento in causa. Al vomito può accompagnarsi anche dopo 5-6 ore dalla ingestione dell'alimento incriminato, diarrea (con presenza o meno di sangue), possibile letargia ed ipotensione (nel 15% dei casi), ed è stato descritto un aumento periferico dei polimorfonucleati. A volte la sintomatologia non viene direttamente associata all'assunzione dell'alimento sia per l'intervallo lungo tra assunzione dell'alimento e la sintomatologia (da 1 a 3 ore) sia per la mancanza di associate lesioni cutanee di orticaria o angioedema, come pure l'assenza di sintomi respiratori di tipo allergico ed è così non infrequente che vengano interpretati, come fatti infettivi gastrointestinali. La diagnosi, una volta conosciuta la condizione, è puramente clinica e spesso non è necessario un test di scatenamento. Questo si rende invece utile per definire l'acquisita tolleranza che, di norma, avviene verso i tre anni di età anche se

con percentuali meno elevate rispetto a quelle dell'allergia IgE mediata. Il test di provocazione deve essere fatto in ambiente protetto, organizzato ad affrontare l'ipotensione e lo shock, e con schemi diversi da quelli adottati comunemente nell'allergia IgE mediata.

Tra i pazienti diagnosticati tramite test di provocazione orale, il 78% ha avuto una reazione dopo aver ingerito un'intera porzione del cibo trigger per età. Il 48% dei bambini (n = 32) ha sviluppato tolleranza all'età media di 29 mesi e l'età in cui si è raggiunta la tolleranza per il latte vaccino è risultata significativamente inferiore rispetto a quella degli altri alimenti (24 vs 53 mesi) osservati come "trigger" dell'enterocolite allergica⁷.

In conclusione questa patologia, come tutte quelle legate all'ipersensibilità a proteine da alimenti di tutto il tratto gastrointestinale è in incremento, sono auspicabili studi di cooperazione per standardizzare criteri diagnostici, protocolli per TPO, dieta, tempi di follow-up.

Bibliografia

- 1 Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA). Guidelines WAO Journal 2010;57:161.
- 2 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. *Clinical features of food protein induced enterocolitis syndrome*. J Pediatr 1998;133:214-9.
- 3 Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:s470-5.
- 4 Mansueto P, Montalto G, Pacor ML, et al. *Food allergy in gastroenterologic disease: review of literature*. World J Gastroenterol 2006;12:7744-52.
- 5 Berni Canani R, Di Costanzo M, Troncone R. *The optimal diagnostic workup for children with suspected food allergy*. Nutrition 2001;15:983-7.
- 6 Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. *Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome* Curr Opin Pediatr 2012;24:739-45.
- 7 Miceli Sopo E, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. *A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes*. Clin Exp Allergy 2012;42:1257-65.

La celiachia potenziale

C. Tolone

Seconda Università degli Studi di Napoli, SUN

La celiachia potenziale è caratterizzata dalla positività degli anticorpi specifici (anti-transglutaminasi e anti-endomorfio) e dall'assenza di quelle lesioni a carico della mucosa duodenale tipiche della celiachia conclamata. Coloro che ne sono affetti possono presentare sintomi suggestivi di celiachia ma spesso sono del tutto asintomatici. In questi casi la determinazione degli anticorpi viene praticata in quanto familiari di I grado di pazienti celiaci già diagnosticati o in quanto soggetti a rischio (diabete tipo I, tiroidite, altre malattie autoimmuni, sindrome di Down etc.). In presenza di una mucosa normale (Marsh 0) o con lievi alterazioni di tipo infiammatorio senza alterazioni a carico dei villi e delle cripte (Marsh 1), ci si interroga sull'utilità o meno di intraprendere una dieta aglutinata, in considerazione

dei costi da sostenere, ma soprattutto per le problematiche psicologiche che spesso una dieta comunque rigida, da effettuare ogni giorno dell'anno, per tutta la vita, può comportare, in particolar modo in soggetti che sanno di non avere un danno della mucosa intestinale e che in alcuni casi sono tra l'altro senza sintomi e in buona salute.

Per tale motivo sono stati introdotti negli ultimi anni studi interessanti rivolti sia a chiarire meglio questa condizione con l'ausilio di tecniche immunodiagnostiche e approfondendo l'aspetto genetico HLA e non-HLA correlato, sia epidemiologici e di follow-up per valutare l'evoluzione della celiachia potenziale nei soggetti rimasti a dieta libera nei confronti di quelli posti invece a dieta aglutinata. Per quanto riguarda il primo aspetto si è cercato di identificare altri parametri che potessero in qualche modo predire l'interessamento della mucosa e quindi individuare quei soggetti al momento senza lesioni istologiche conclamate ma più a rischio di sviluppare in un prossimo futuro l'atrofia della mucosa intestinale tipica della celiachia. Oggi sembrerebbe che la presenza di depositi intestinali di IgA antitransglutaminasi, talvolta presenti prima della comparsa delle anti-TG2 sieriche, potrebbe costituire un fattore di rischio¹. Più recentemente (2013) alcuni autori² hanno riportato che la misurazione degli anticorpi intestinali anti-TG2 secreti nei supernatanti delle colture cellulari avrebbe una sensibilità ed una specificità ancora più alta rispetto ai depositi mucosali di anti-TG2 nella diagnosi di celiachia avendoli riscontrati addirittura nel 96% di pazienti con celiachia potenziale.

È stata inoltre riportata³ nella CD potenziale una marcata soppressione della interleuchina 21 (ruolo importante per l'instaurarsi del danno mucosale), con una sovraespressione al contrario dell'interleuchina 2.

Studiando poi la tipizzazione del sistema HLA non sembrerebbe esserci differenza tra il gruppo di celiaci potenziali ed il gruppo con celiachia conclamata, almeno per quanto riguarda la positività per il DQ2 ed il DQ8. Non ancora riportati invece dati sufficienti per quanto riguarda le classi di rischio (G1-G5). Alcuni polimorfismi infine sono stati identificati differenti nei due gruppi di celiaci² ma sono necessari ulteriori studi su un campione più vasto di soggetti.

Già alcuni anni fa erano comparse in letteratura numerose segnalazioni⁴ sul fatto che non raramente i livelli di anticorpi specifici (anti TG2 ed EMA) potessero ritornare nella norma nell'arco di 6-12 mesi in bambini che restavano a dieta libera, soprattutto quando i valori anticorpali non fossero all'inizio particolarmente elevati. Questa condizione è stata riportata addirittura come frequente in soggetti affetti da diabete di tipo I⁵, tanto da indurre gli autori a consigliare di praticare la biopsia duodenale solo dopo persistenza degli anti tTg dopo 12 mesi di dieta libera.

Sembrerebbe inoltre che solo una limitata percentuale di bambini con celiachia potenziale sviluppi nel tempo uno stato conclamato, un terzo approssimativamente di questi a distanza di tre anni dalla prima diagnosi¹. È ovvio però che il follow-up deve essere molto più lungo in quanto è probabile che nel tempo altri soggetti possano manifestare sia i sintomi che il danno della mucosa.

Attualmente, anche se non è stato raggiunto un vero e proprio accordo, si ritiene opportuno praticare la biopsia duodenale quando il bambino è sierologicamente positivo (in due differenti campioni). Se non è sintomatico potrebbe essere valutata prima la predisposizione genetica con positività per il DQ2/DQ8. Di fronte poi ad una mucosa senza alterazioni specifiche (Marsh 0, 1) si preferisce instaurare la dieta senza glutine se il paziente è sintomatico, lasciato invece a dieta libera il bambino senza sintomi seguendolo ovviamente nel tempo per valutare la crescita, l'eventuale comparsa di sintomi e ripetendo ogni 4-6 mesi la sierologia per celiachia. L'innalzamento dei livelli anticorpali e/o la comparsa di sintomi saranno motivo di ripetizione della biopsia digiunale o dell'inizio di una dieta senza glutine a seconda del caso.

Bibliografia

- 1 Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. *Natural History of Potential Celiac Disease in Children*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:320-5.
- 2 Tosco A, Aitoro R, Auricchio R, et al. *Intestinal anti-tissue transglutaminase antibodies in potential coeliac disease*. *Clin Exp Immunol* 2013;171:69-75.
- 3 Sperandeo MP, Tosco A, Izzo V, et al. *Potential celiac patients: a model of celiac disease pathogenesis*. *PLoS One* 2011;6:e21281.
- 4 Simell S, Hoppu S, Hekkala A, et al. *Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study*. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2026-35.
- 5 Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, et al. *Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus*. *Dig Dis Sci* 2012;57:1314-20.

Approccio diagnostico alla diarrea cronica in età pediatrica: dai meccanismi alla pratica clinica

E. Bruzzese, S. Viscovo

Sezione di Pediatria, Dipartimento di Medicina Translazionale, Università di Napoli Federico II

La diarrea cronica è generalmente definita come un episodio di diarrea che dura più di 14 giorni. La sua epidemiologia è differente in relazione al setting socio-economico-culturale in cui il bambino vive. Nei paesi in via di sviluppo, infatti la diarrea cronica è nella maggioranza dei casi il risultato di un'infezione intestinale che non viene eradicata e spesso rientra in quella che si definisce diarrea protratta. Nei paesi industrializzati, invece, l'eziologia della diarrea cronica è variabile e riconosce un pattern correlato all'età. In relazione all'eziologia anche l'outcome della diarrea è molto variabile e può andare da una condizione estremamente benigna come la diarrea funzionale del lattante a disordini estremamente gravi come l'atrofia congenita dei microvilli, condizione congenita gravata da un'elevata mortalità.

In considerazione dell'eterogeneità dell'eziologia, l'approccio diagnostico che si richiede per un bambino con diarrea cronica è invasivo, difficile e costoso. L'eziologia della diarrea cronica mostra un pattern correlato all'età, ed un inizio precoce può suggerire una condizione congenita severa (Tab. I). Nel corso dell'infanzia e fino ai 2 anni d'età, infezioni ed allergie sono più comuni, mentre le malattie infiammatorie sono più frequenti nei bambini d'età superiore e negli adolescenti. La malattia celiaca da un lato, e la diarrea cronica non specifica dall'altro, dovrebbero essere considerate sempre, indipendentemente dall'età, proprio per la loro frequenza elevata. A causa

Tab. I. Cause principali di diarrea cronica in relazione all'età del paziente.

| 0-30 giorni | 1-24 mesi | 2-18 anni |
|---|---|--|
| Abetalipoproteinemia | Succo di mela o nettare di pera | Succo di mela o nettare di pera |
| Acrodermatite enteropatica | Enteropatia autoimmune | Colite da C.difficile associata ad antibiotici |
| Enteropatia autoimmune | Infezione cronica da C. difficile, G. lamblia | Infezione cronica da C. difficile, G.lambliia |
| Cloridrorrea congenita (CLD) | Diarrea cronica non-specifica | Malattia celiaca |
| Sodiorrea congenita (CDS) | Malattia celiaca | Sindrome del colon irritabile |
| Sindrome da intestino corto | Fibrosi cistica | Malattia infiammatoria intestinale |
| Deficienza congenita al lattosio | Allergie alimentari | Intolleranza al lattosio |
| Intolleranza ai disaccaridi | Diarrea post-gastroenterica | Diarrea post-gastroenterite |
| Allergie alimentari | | |
| Malassorbimento glucosio-galattosio | | |
| Malattia di Hirschsprung | | |
| Immunodisregolazione, poliendocrinopatia ed enteropatia | | |
| Amminoaciduria cationica | | |
| Malrotazione con blocco paraziale | | |
| Malattia da inclusione di microvilli (MID) | | |
| Linfangectasia neonatale | | |
| Malassorbimento acido-biliare primario (PBAM) | | |
| Displasia epiteliale intestinale | | |
| Pseudoostruzione intestinale | | |

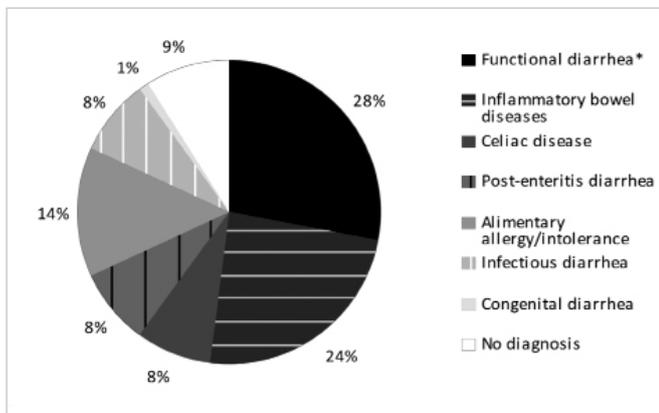


Fig. 1. Eziologia della diarrea cronica in 292 bambini.

dell'ampio spettro delle eziologie, l'approccio medico dovrebbe essere basato su algoritmi diagnostici con età del bambino, valutazione del pattern del peso, per poi considerare i fattori clinici ed epidemiologici, e tener sempre in considerazione i risultati delle indagini microbiologiche. Un primo step, di solito, include i test non invasivi per infezioni, allergie, malattia celiaca, e la complessiva valutazione funzionale degli organi. La valutazione non invasiva delle funzioni digestiva-assorbitiva e dell'infiammazione intestinale ha un ruolo chiave nell'approccio diagnostico e potrà guidare la formulazione della diagnosi. In particolare l'utilizzo di indagini non invasive come ad esempio lo steatocrito, la xilosemia per la valutazione della funzione assorbitiva rispettivamente di grassi e di zuccheri andrebbe sempre eseguita nel bambino con diarrea cronica. Il dosaggio dell'elastasi fecale nel bambino in cui

è stata documentata una steatorrea patologica ci consente di discriminare tra malassorbimento e mal digestione, orientandoci in caso l'elastasi sia patologica verso un'insufficienza pancreatica piuttosto che verso un difetto primitivamente intestinale. Al giorno d'oggi è possibile ottenere informazioni sullo stato infiammatorio intestinale in modo non invasivo dosando la calprotectina sulle feci. È ormai chiaro che livelli elevati di calprotectina sono indice di infiammazione intestinale e, per questo motivo, la misurazione della concentrazione della calprotectina, rientra nel pannello di indagini non invasive da effettuare nel sospetto di malattia infiammatoria cronica intestinale. Un secondo step, dovrebbe includere l'imaging, la sierologia per le malattie infiammatorie intestinali, breath tests e l'endoscopia alta/bassa che, solitamente è considerata uno step chiave per la diagnosi. Sebbene questo possa tradursi in un tempo più lungo per arrivare alla diagnosi, l'endoscopia, di regola, dovrebbe essere guidata dai test non invasivi per limitare procedure non necessarie e ridurre i costi. Un terzo step, quando necessario, includerebbe indagini particolari orientate ad identificare specifiche malattie intestinali (come per esempio immunoistochimica intestinale, gli autoanticorpi, la misurazione del $^{75}\text{SeHCAT}$, le attività enzimatiche dell'orletto a spazzola, gli studi elettrofisiologici e di motilità). Un approccio graduale permette di identificare l'eziologia nella maggior parte dei pazienti CD. In un campione di circa 300 bambini ricoverati presso la nostra struttura per diarrea cronica meno del 50% sono stati sottoposti all'endoscopia e la diagnosi è stata basata spesso sulla valutazione combinata di dati clinici e tests specifici non invasivi. Rimane tuttavia da sottolineare che in un 5-10% di bambini non si riesce a riscontrare un'eziologia specifica per la diarrea (Fig. 1).

Giovedì 11 aprile 2013 • ore 14,00-17,30

SALA PLENARIA

Dal wheezing all'asma

Moderatori

Alfredo Boccaccino, Giancarlo Tancredi

I fenotipi del wheezing

M. Miraglia del Giudice, N. Valenti, F. Galdo, A. Coronella, M. Tammaro, D. Riccardi, G. Amoroso, G. Campana, E. Alterio *Il Clinica Pediatrica, Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica - Seconda Università di Napoli*

Il respiro sibilante detto anche wheezing dal termine onomatopoeico anglosassone, è il "sibilo" prodotto dalle turbolenze dell'aria che passa attraverso vie aeree ristrette. Il wheezing nella prima infanzia rappresenta l'espressione di differenti condizioni e viene favorito da alcune caratteristiche tipiche del piccolo bambino come l'elevata compliance delle pareti

bronchiali, l'aumento della compressione dinamica nell'espriro, la riduzione della retrazione elastica polmonare con conseguente minore distensione e pervietà delle vie aeree. L'ostruzione bronchiale è aggravata dallo scarso sviluppo dei pori interalveolari di Kohn e dei canalicoli bronchiolo-alveolari di Lambert. Appare quindi evidente che non tutti i bambini che presentano broncospasmo ricorrente possono essere definiti asmatici.

Lo studio fondamentale sui fenotipi del bambino con broncospasmo ricorrente è stato condotto alcuni anni fa da Martinez *et al* e i suoi dati sono stati confermati successivamente anche da altri autori. Nella coorte di Martinez, gli autori

hanno individuato 3 fenotipi di broncospasmo ricorrente. Una prima popolazione che manifestava episodi ricorrenti di broncospasmo durante i primi 3 anni di vita in occasione di infezioni virali delle vie aeree e che presentava anche una ridotta funzione respiratoria nei primi mesi di vita. Il principale fattore di rischio era rappresentato dal fumo materno durante la gravidanza. In questi bambini l'immunoflogosi bronchiale era principalmente sostenuta da una infiammazione neutrofila. In ogni caso, i bambini andavano incontro a totale remissione della sintomatologia in età scolare. Una seconda popolazione di bambini veniva invece caratterizzata dalla presenza di atopia (dermatite atopica e/o familiarità allergica). Questi bambini presentavano alla nascita una funzione respiratoria normale che però si deteriorava rapidamente con un esordio del broncospasmo successivo ai 3 anni d'età. In questi bambini l'infiammazione bronchiale era principalmente sostenuta da eosinofili e l'asma era spesso ancora presente in età adolescenziale.

Più recentemente una Task force dell'European Respiratory Society ha differenziato il wheezing in età prescolare in *wheezing episodico virale* (Episodic Viral Wheeze) e *wheezing ricorrente a scatenamento multiplo* (Multiple Trigger Wheezing). Il wheezing episodico virale (Episodic Viral Wheeze) è caratterizzato da benessere del bambino tra i vari episodi di wheezing e lo scatenamento degli episodi di wheezing è unicamente imputabile alle infezioni virali. Il *wheezing ricorrente a scatenamento multiplo* (Multiple Trigger Wheezing) prevede invece fattori scatenanti multipli come i virus, il pianto, la risata, l'esercizio fisico, gli allergeni e la presenza di sintomatologia tra i vari episodi. Il bambino MTW sembrerebbe avere una migliore risposta al trattamento con steroidi inalatori mentre il bambino EVW avrebbe maggiore beneficio dal trattamento con farmaci inibitori dei leucotrieni. Può comunque accadere che, nel corso dell'accrescimento, un bambino può passare da un fenotipo ad un altro. Secondo altri autori, invece, questa suddivisione appare troppo semplicistica. La differenziazione dei fenotipi del wheezing prescolare andrebbe fatta non solo in termini di pattern temporale, ma anche in termini di frequenza e gravità, e tenendo presente anche l'età di esordio del wheezing. Rilevanti parametri clinici, come l'atopia e l'eczema dovrebbero essere valutati per il riconoscimento della storia naturale del wheezing.

Più recentemente Justine Just et al. in una coorte di 550 bambini con asma in età prescolare hanno identificato diversi fenotipi di wheezing utilizzando un nuovo metodo, la cluster analysis. Gli autori hanno rilevato, nella loro coorte che i ragazzi erano prevalentemente affetti da atopic multiple-trigger wheezing, sensibilizzati ad allergeni ambientali, mentre le ragazze erano principalmente affette da wheezing associato ad agenti infettivi scarsamente controllato dalla terapia.

Herr et al., in uno studio condotto su 2012 neonati reclutati da 5 ospedali di Parigi valutati per malattie respiratorie e atopia a 18 mesi di età, hanno riscontrato una correlazione positiva tra la presenza di atopia e il rischio di riacutizzazioni gravi nei neonati con dispnea. Le conclusioni del loro studio suggeriscono che in questi soggetti, particolare attenzione deve essere posta ad evitare l'esposizione ad irritanti, muffe e il sovrappeso.

In un altro recente studio, Skytt et al., in una coorte di 330 bambini figli di madri asmatiche, ha riscontrato che una valutazione globale dei sintomi respiratori nei primi 3 anni di vita può rappresentare un migliore indicatore di asma all'età di 7 anni rispetto alla valutazione del solo wheezing. Gli autori hanno anche suggerito che la sola valutazione del wheezing quale sintomo predittivo di asma, può essere causa di un sottotrattamento dell'asma. Sempre a tale proposito, Bisgaard et al. hanno dimostrato che i genitori non sono sempre in grado di distinguere il wheezing e che quindi il wheezing non deve essere considerato l'unico sintomo di riferimento per la valutazione della presenza di asma perché questo atteggiamento potrebbe condurre a ritardi terapeutici e sottotrattamento degli attacchi asmatici nei bambini. Gli autori suggeriscono quindi che nell'infanzia è auspicabile una più ampia visione dei sintomi respiratori predittivi di asma e che l'asma del bambino in età prescolare non può essere valutata correttamente se ci si riferisce alla sola valutazione del wheezing. Questi studi sottolineano infine l'importanza di educare i genitori di pazienti asmatici anche su altri sintomi respiratori di importanza come indicatori di controllo dell'asma e nella valutazione di una esacerbazione imminente.

Bibliografia essenziale

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates.* N Engl J Med 1995;332:133-8.
- Global Initiative for Asthma – GINA Guidelines - Updated December 2010* www.ginasthma.org
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach.* Eur Respir J 2008;32:1096-110.
- Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, et al. *Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze.* J Allergy Clin Immunol. 2012;130:103-10.
- Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al. *Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood.* J Allergy Clin Immunol 2012;130:389-96.
- Skytt N, Bonnelykke K, Bisgaard H. *To wheeze or not to wheeze: that is not the question.* J Allergy Clin Immunol 2012;130:403-7.
- Bisgaard H, Swern AS, Knorr B. *To wheeze or not to wheeze: that is not the question—the sequel.* J Allergy Clin Immunol 2012;130:531-2.

La diagnostica

E. Lombardi
SODs Broncopneumologia, AOU "Anna Meyer" Ospedale Pediatrico, Firenze

Nelle linee guida per la gestione dell'asma, la spirometria gioca un ruolo importante nella diagnosi e nella definizione della gravità della malattia e, quindi, nel processo decisionale terapeutico¹. Sebbene molti bambini con patologia polmonare possano avere normali prove di funzionalità respiratoria, l'evidenza di un'alterazione della funzione ventilatoria e la possibile risposta al broncodilatatore possono essere molto d'aiuto nella diagnosi della patologia polmonare e nello stabilirne la gravità^{2,3}. Uno studio su

367 bambini asmatici fra i 4 ed i 18 anni di età mostra che il 45% dei soggetti aveva una spirometria alterata e che i soggetti con storia clinica normale e esame obiettivo normale avevano la stessa probabilità di presentare anomalie spirometriche dei soggetti con storia clinica positiva per asma e/o esame obiettivo anormale⁴. In questo studio l'esecuzione della spirometria faceva cambiare le decisioni terapeutiche nel 15% dei casi, inducendo nella maggior parte di questi casi ad aumentare il regime terapeutico⁴, confermando il ruolo importante delle prove di funzionalità respiratoria nella diagnosi e nella gestione della patologia polmonare. D'altra parte, l'interpretazione della spirometria (così come di qualsiasi altro test di laboratorio) deve sempre essere eseguita alla luce dei dati clinici.

Anche le linee guida per la diagnosi e la gestione dell'asma del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)⁵ ribadiscono l'importanza delle prove di funzionalità respiratoria in generale, e della spirometria in particolare, per avere una misura oggettiva della funzionalità polmonare e affermano che la spirometria deve essere eseguita al momento della valutazione iniziale, dopo l'inizio del trattamento per confermare il miglioramento della funzionalità respiratoria, durante i periodi di scarso controllo della malattia e almeno ogni 12-24 mesi (anche più frequentemente in base alla risposta alla terapia). Un FEV₁ basso è un indicatore di scarso controllo e un fattore di rischio per ricadute successive^{5,6}. Inoltre, è stato sottolineato che dei criteri spirometrici che includano la risposta al broncodilatatore sono potenzialmente in grado di identificare bambini con asma lieve e che possono beneficiare di una terapia di fondo⁷.

Per quanto riguarda i test di provocazione bronchiale, è stato proposto un ruolo per il test con metacolina nel monitoraggio della gestione a lungo termine di soggetti asmatici⁸. È stato, tuttavia, dimostrato che gli stimoli bronchiali di tipo indiretto (esercizio fisico, aria fredda, nebbia ultrasonica, soluzioni ipertoniche, adenosina, tachichinine, bradichinina, metabisolfito, propranololo) hanno una maggiore specificità nei riguardi dell'asma e correlano meglio con la gravità dell'asma e la flogosi asmatica delle vie aeree rispetto agli stimoli diretti (metacolina, istamina, carbacolo, prostaglandina D₂, leucotrieni C₄, D₄ ed E₄)⁹. Per questo motivo e per il fatto che l'attività fisica rappresenta una parte importante della vita di un bambino, il test da sforzo risulta essere un utile strumento per valutare la tolleranza all'esercizio fisico che può non essere riflessa adeguatamente dalle prove di funzionalità respiratoria a riposo¹⁰. Il test con metacolina, d'altra parte, risulta più utile per escludere che per confermare una diagnosi di asma⁵.

Infine, è importante sottolineare che, nonostante i bambini in età prescolare (circa 3-6 anni di età) rappresentino una delle maggiori sfide attuali nell'ambito della valutazione della funzionalità respiratoria per la loro scarsa collaborazione nell'eseguire le prove standard, recentemente, molte tecniche che richiedono soltanto una minima cooperazione, sono diventate disponibili in commercio. Queste tecniche sono particolarmente adatte a valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare non sedati e com-

prendono la misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione (Rint), la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT), la pletismografia corporea per la misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree (sRaw), la misurazione della capacità funzionale residua con tecniche di diluizione dei gas, e, più recentemente, gli indici di "gas mixing" per la dimostrazione di disomogeneità della ventilazione. Anche lo studio dei parametri misurabili durante la respirazione tranquilla a volume corrente rappresenta una possibilità allettante in età prescolare, anche se tuttora poco studiata in questa fascia di età. Inoltre, anche la spirometria convenzionale si è recentemente dimostrata fattibile in età prescolare e sono stati proposti dei criteri di accettabilità appositamente adattati a questa fascia di età. La maggior parte di queste tecniche è stata oggetto delle raccomandazioni recentemente pubblicate dalla commissione congiunta dell'American Thoracic Society e dell'European Respiratory Society¹¹. Queste raccomandazioni hanno lo scopo di uniformare il più possibile l'esecuzione di prove di funzionalità polmonare in età prescolare nei vari laboratori e mettono in evidenza come la valutazione della funzionalità respiratoria in età prescolare sia attualmente possibile.

Bibliografia

- 1 BTS/SIGN. *British guideline on the management of asthma*. Thorax 2003;58(suppl. 1):i1-94.
- 2 Quanjer PH, Stocks J, Polgar J, et al. *Compilation of reference values for lung function measurements in children*. Eur Respir J Suppl 1989;4:184S-261S.
- 3 Silverman M. *Childhood asthma and other wheezing disorders, 2nd edition*. London: Chapman and Hall 2002.
- 4 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.
- 5 National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. NIH publication number 08-5846, October 2007.
- 6 Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Kuntz KM, et al., CAMP Research Group. *Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma*. Pediatrics 2006;118:e347-e355.
- 7 Galant SP, Morphey T, Amaro S, et al. *Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children*. J Pediatr 2007;151:457-62.
- 8 Sont JK, Willems LNA, Bel EH, et al., and the AMPUL Study Group. *Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1043-51.
- 9 Cockcroft DW. *How best to measure airway responsiveness*. Am J Resp Crit Care Med 2001;163:1514-5.
- 10 Baraldi E, Carraro S. *Exercise testing and chronic lung diseases in children*. Paediatr Respir Rev 2006;7(suppl. 1):S196-S198.
- 11 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.

La tosse cronica nel bambino

Moderatori

Raffaele di Lorenzo, Fulvio Turrà

Inquadramento clinico e diagnostico

F. Esposito, F. Antonelli

La tosse cronica nel bambino è argomento oggetto di numerose pubblicazioni, ma a tutt'oggi si presenta di patologia di difficile inquadramento diagnostico.

Si definisce tosse cronica nel bambino la tosse quotidiana che persiste per più di 4 settimane.

Si tratta di un sintomo di difficile valutazione oggettiva in quanto diventa spesso problematico stabilire l'effettiva durata e frequenza del sintomo nonché il tipo di tosse del paziente.

Nella Tabella I sottostante viene indicato un grading della tosse, attribuendo uno score da 0 a 5 a seconda della frequenza e dell'intensità del sintomo.

Esiste, inoltre, una scala analogico-visuale per la valutazione della tosse usata in lavori, anche recenti ¹.

Il timbro della tosse, secondo molte pubblicazioni può indirizzare la diagnosi. Le linee-guida ² pubblicate da Chest nel 2006 individuano quattro tipi di tosse, associandoli a specifiche patologie:

- Barking cough (tosse abbaiante): Croup, tracheomalacia;
- Tosse produttiva: bronchiectasie;
- "Honking": tosse psicogena;
- Tosse parossistica: pertosse e parapertosse.

Sono stati inoltre individuati degli specifici "pointers", che possono indirizzare alla diagnosi. Tra questi i più indicativi sembrano essere:

- Reperto auscultatorio (wheezing, rantoli crepitanti);
- Anomalie cardiache;
- Dolore toracico;
- Deformità della gabbia toracica;
- Dita a "bacchetta di tamburo";
- Deficit neurologico (potenziale inalazione).

Nella pratica clinica diventa difficile formulare una diagnosi solo sulla base delle indicazioni sopra riportate.

Numerose sono le possibili cause di tosse cronica, ma alcune patologie sono più frequentemente associate a tale patologia. Secondo la maggior parte delle pubblicazioni le più fre-

quenti cause di tosse cronica sono: la tosse "like asthma", il reflusso-gastroesofageo, il post-nasal drip (ora meglio definito come "upper airway cough syndrome") ³.

La tosse è certamente un sintomo molto comune nel bambino con asma. La tosse notturna parossistica che disturba il sonno può essere il solo sintomo di un asma mal controllato. Questa tosse è stata descritta ed etichettata come "tosse equivalente asmatica". La frequenza di tale patologia secondo alcuni studi sarebbe sovrastimata ⁴.

Anche per quel che riguarda la tosse cronica da MRGE non vi sono studi pediatrici validi che ne attestino la reale incidenza. Altre cause meno frequenti di tosse cronica sono: anomalie congenite (laringomalacia tracheomalacia, anelli vascolari, bronchiectasie), inalazione di corpo estraneo, tosse psicogena, infezioni (Clamidia, Micoplasma). Numerosi lavori propongono flow-chart diagnostici della tosse cronica.

Di seguito proponiamo un nostro protocollo diagnostico-terapeutico, che, in assenza di specifici "pointers", prevede l'esecuzione di esami di I livello. In caso di mancata diagnosi proponiamo un trial terapeutico con steroide inalatorio per 4 settimane e successivamente l'eventuale esecuzione di esami II livello.

Esami di I livello: Emocromo, indici infiammatori, immunoglobuline sieriche, Ab anti-Micoplasma e anti-Clamidia, Prick test per inalanti, Rx torace, Spirometria basale e test di broncodilatazione (età scolare), RINT (età pre-scolare).

Esami di II livello: Ph-metria delle 24 ore, Broncoscopia, TC torace e seni paranasali, Angio-RMN vasi del collo, Test del sudore, Visita psichiatrica infantile.

Bibliografia

- ¹ Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, et al. *Chronic cough due to gastroesophageal disease*. Chest 2002;121:1132-40.
- ² Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidencebased clinical practice guidelines*. Chest 2006;129(Suppl. 1):260S-83S.
- ³ Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, et al. *Associated factors in children with chronic cough*. Chest 2009;136:811-5.
- ⁴ Barbi E, Longo G. *Chronic and recurrent cough, sinusitis and asthma. Much ado about nothing*. Pediatric Allergy and Immunology 2007;18(Suppl. 18):22-4.

Tab. I.

| Score 0-5 | | | | | |
|------------------|--------------------------|--|--|---|---|
| Grado 0 | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 | Grado 5 |
| Assenza di tosse | Colpi di tosse sporadici | Colpi di tosse frequenti ma che non disturbano le attività quotidiane e il sonno | Tosse frequente e tale da disturbare le attività quotidiane o il sonno | Accessi di tosse con pause di almeno 2 ore con disturbo delle attività quotidiane e del sonno | Accessi di tosse subcontinui Con pause inferiori a 2 ore |

La tosse nella discinesia ciliare primaria

M. Pifferi, M. Di Cicco, M. Piras, F. Novelli, G. Saggese
Sezione di Pneumologia ed Allergologia, Clinica Pediatrica
1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Da un'indagine sulla qualità della vita condotta in un'ampia casistica di soggetti con discinesia ciliare primaria (DCP) è emerso che la tosse rappresenta una manifestazione molto frequente in questa condizione. Infatti, il 48,7% dei pazienti interrogati, indipendentemente dalla loro età, ha riferito di soffrirne quasi tutti i giorni dell'anno, anche durante la stagione estiva. Dall'indagine è emerso, inoltre, che abitualmente la tosse si associa alla presenza di muco e che questo tende ad aumentare con il passare degli anni.

Sebbene, come è facilmente comprensibile, il motivo per cui i soggetti con DCP presentano tosse sia rappresentato dal ristagno di secrezioni in ogni distretto delle vie respiratorie per l'alterazione del trasporto muco-ciliare, la tosse tende ad assumere caratteristiche diverse a seconda dell'età e in rapporto al quadro clinico prevalente.

Nelle prime epoche della vita i sintomi respiratori sono, infatti, per lo più legati ad un impegno flogistico-infettivo del distretto aereo superiore con la presenza di ostruzione nasale e rinorrea. Così, il muco tende a gocciolare, copioso, dalle fosse nasali posteriori sul retrofaringe, particolarmente quando viene modificata la postura del bambino, ovvero quando lo si corica o gli si fa assumere la posizione ortostatica. In accordo con l'interessamento infettivo delle prime vie aeree, il bambino con DCP frequentemente va incontro a sinusite e ad otiti medie ricorrenti-ricidivanti, sviluppando un'ipoacusia di tipo trasmissivo.

Abitualmente, solo in una fase successiva, a partire cioè dai 5-6 anni e più facilmente dopo i primi 10 anni, come risultato di ripetute e prolungate infezioni delle basse vie aeree, si ha lo sviluppo di bronchiectasie, che divengono sede di ristagno privilegiato delle secrezioni, la cui mobilitazione può essere determinante per lo sviluppo della tosse di tipo catarrale.

La tosse secca e stizzosa, invece, si accompagna abitualmente alla presenza dell'ostruzione bronchiale che può manifestarsi nel corso di ogni infezione broncopolmonare, soprattutto nelle prime epoche della vita per le caratteristiche anatomiche e fisiologiche del bambino (incrementata resistenza delle vie aeree periferiche, diminuita pressione di recoil elastico del polmone, deficit dei canali collaterali di ventilazione, instabilità della gabbia toracica e meccanica diaframmatica svantaggiosa).

In rapporto a questi fattori la tosse è presente con maggiore frequenza nei diversi momenti della giornata. In particolare, quando essa è dovuta ad un interessamento delle vie aeree superiori si manifesta prevalentemente al mattino, al risveglio, oppure alla sera, dopo che il bambino si corica. Quando, invece, è legata alla presenza di bronchiectasie, tipicamente si manifesta in rapporto all'attività fisica e, quindi, di solito verso metà giornata o addirittura nel pomeriggio o alla sera. Poiché la tosse è dovuta al muco, nei primi anni di vita può accompagnarsi a vomito di secrezioni e dopo i primi anni ad espettorazione.

Quanto detto rende conto della variabilità del quadro clinico nei soggetti con DCP, alla quale può corrispondere un'ampia varietà di alterazioni ciliari, con la possibilità che diversi fenotipi vengano attualmente compresi in un'unica denominazione. Infatti, gli assonemi ciliari sono strutture

molto complesse, coinvolgendo verosimilmente più di 1000 prodotti genici, e le mutazioni che causano la DCP possono interessare geni implicati nell'assemblaggio, oppure nella struttura ciliare vera e propria (sia codificanti per proteine puramente strutturali, sia con funzioni metaboliche), o ancora geni implicati nella trasmissione del segnale. In tal modo, la DCP può essere causata da geni dell'assemblaggio, i cui prodotti non si trovano nelle ciglia, e da mutazioni che causano un malfunzionamento di ciglia strutturalmente normali. Oltre al fatto che mutazioni in geni specifici possano essere responsabili della maggiore o minore severità della malattia, altri meccanismi genetici potrebbero essere in grado di determinare un diverso fenotipo clinico. Tra questi va considerato il meccanismo dell'allelismo multiplo, per cui se il prodotto proteico generato dal DNA mutato è troncato o incompleto, questo è di solito non funzionante e potrebbe associarsi ad una condizione più severa, mentre la presenza di più di una mutazione missenso, in cui un singolo nucleotide è cambiato per la sostituzione di un unico aminoacido, potrebbe essere responsabile di un fenotipo più lieve. Un altro meccanismo invocato per spiegare quadri fenotipici diversi è la possibile presenza di mutazioni recessive in geni diversi, che da soli sono insufficienti a determinare la malattia, ma che insieme possono farlo, oppure la possibilità, in certi casi, di un recupero, almeno in qualche funzione, per una seconda mutazione. Infine, come avviene nella fibrosi cistica (FC), eventuali geni modificatori, ovvero mutazioni recessive aggiuntive, possono influenzare il fenotipo clinico. Nei pazienti collaboranti la tosse posta sotto il controllo della volontà può essere utilizzata per mobilitare le secrezioni soprattutto nei distretti bronchiali più centrali. Infatti, se i colpi di tosse vengono eseguiti in sequenza sono in grado di drenare porzioni sempre più distali delle vie aeree, determinandone una spremitura progressiva. In tal modo il punto di egual pressione, ovvero il punto in cui la pressione all'esterno del bronco (pressione pleurica) uguaglia quella all'interno (pressione pleurica più pressione elastica), col procedere dell'espiazione, si sposta verso la periferia e con esso il punto di collassamento (Fig. 1). Va, tuttavia, sottoline-

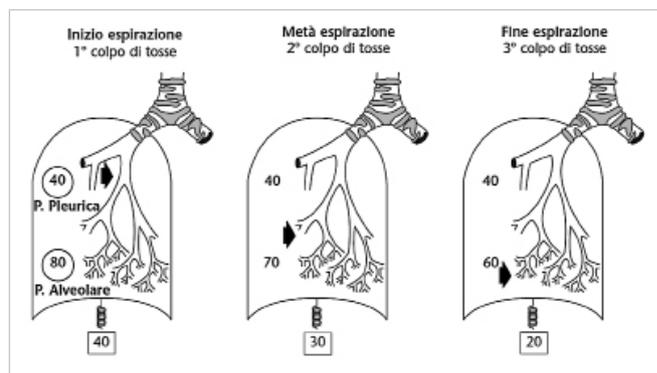


Fig. 1. I colpi di tosse in sequenza possono drenare porzioni sempre più distali delle vie aeree, determinandone una spremitura progressiva. In tal modo il punto di egual pressione col procedere della espiazione si sposta verso la periferia e con esso il punto di collassamento.

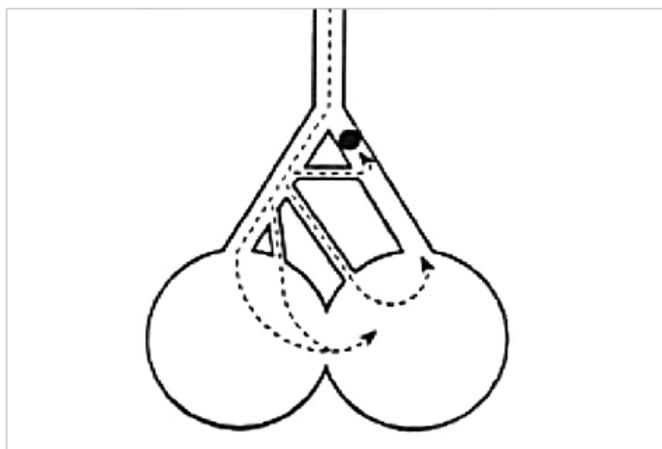


Fig. 2. Effetto della PEP, attraverso la ventilazione collaterale sull'ostruzione.

ato che la tosse non è in grado di drenare le piccole vie aeree poiché il flusso di aria e quindi il potere espulsivo della tosse è inversamente proporzionale al calibro globale delle stesse ed alla periferia la superficie di sezione di tutte le vie aeree supera di gran lunga quella delle prime diramazioni bronchiali. Pertanto, la tosse può essere impiegata insieme alla PEP Mask (dispositivo costituito da una maschera facciale dotata di un resistore espiratorio in grado di mantenere una pressione espiratoria positiva entro le vie aeree) che, utilizzando il respiro diaframmatico, prevede un'espirazione contro resistenza, attiva ma non forzata, fino alla capacità funzionale residua dopo un'inspirazione maggiore del volume corrente, in modo da ottenere un prolungamento della fase espiratoria e una onda pressoria di ritorno in grado di mantenere pervie vie aeree instabili come in presenza di

bronchiectasie. L'impiego della PEP Mask è in grado così di facilitare la mobilizzazione espiratoria del muco nelle vie aeree più periferiche mediante l'incremento di flussi aerei collaterali verso distretti precedentemente non ventilati per la presenza di secrezioni che ne determinano l'ostruzione (Fig. 2).

Rendendo possibile l'espettorazione la tosse volontaria permette anche il campionamento del muco e l'esecuzione di esami utilizzabili nel monitoraggio della condizione respiratoria e per assumere eventuali decisioni terapeutiche. Infatti, l'infiammazione delle vie aeree, di cui il muco è espressione, gioca un ruolo fondamentale nella progressione della malattia polmonare e la colonizzazione delle vie aeree insieme ad uno squilibrio tra deposizione e degrado della matrice extracellulare possono essere, come per i pazienti con FC, correlati al deterioramento funzionale e decisivi nello sviluppo di alterazioni strutturali delle vie aeree e del parenchima polmonare.

Bibliografia

- 1 Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, et al. *Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2010;35:787-94.
- 2 O'Callaghan C, Chilvers M, Hogg C, et al. *Diagnosing primary ciliary dyskinesia*. Thorax 2007;62:656-7.
- 3 Bush A, Hogg C. *Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy*. Expert Rev Respir Med 2012;6:663-82.
- 4 Hogg C. *Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it*. Paediatr Respir Rev 2009;10:44-50.
- 5 Battistini A. *La fisiocinesiterapia respiratoria. Aspetti fisiopatogenetici e indicazioni cliniche*. Riv Ital Ped 1984;10:220-5.
- 6 Zach MS, Oberwaldner B. *Chest physiotherapy*. In: Taussig LM, Landau LI. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis, Missouri: Mosby Inc. 1999; pp. 299-311.

Giovedì 11 aprile 2013 • ore 14,00-17,30
SALA A

La dermatite atopica: una più ampia visione

Moderatori
Elisabetta Cortis, Roberto Sassi

Ansia materna in gravidanza e sviluppo della dermatite atopica

F. Cipriani, G. Ricci

Il costante aumento della prevalenza dell'atopia e delle malattie allergiche osservato nelle ultime decadi, a dispetto del miglioramento delle terapie e della conoscenza di tali malattie, è un dato ormai di fatto. Le evidenze più recenti identificano nei fattori ambientali e nello stile di vita i principali determinanti di tale incremento.

Sebbene nell'eziopatogenesi della dermatite atopica stia assumendo sempre più peso quella che è la componente genetica, in particolare l'alterazione di geni (come la filaggrina) che intervengono nella funzione di barriera della cute, ciò non esclude l'importanza dei fattori ambientali nell'espressione della malattia. La conoscenza di tali fattori è un requisito fondamentale per prevenire lo sviluppo della malattia nei soggetti geneticamente predisposti.

Negli ultimi 10 anni oggetto di grande interesse è stato lo studio del potenziale ruolo nello sviluppo dell'atopia e della dermatite atopica dei fattori ambientali che intervengono in

un'epoca precoce della vita, intendendo come tale il periodo che va dal concepimento alla fine del terzo anno di vita ¹. La crescita fetale, le infezioni precoci, lo sviluppo della risposta immune nel neonato, la precoce esposizione ad allergeni e la dieta sono i fattori maggiormente esaminati. Per la dermatite atopica risulta di particolare importanza l'indagine dei fattori che intervengono non solo nel periodo neonatale, dal momento che la malattia si manifesta sin dai primi mesi di vita, ma anche durante la vita intrauterina; sono pochi tuttavia gli studi nei quali la malattia viene considerata un'entità distinta rispetto all'atopia ².

L'esposizione ai fattori ambientali inizia durante la vita fetale, periodo in cui il sistema immunitario è immaturo ed estremamente suscettibile agli stimoli. È noto come la gravidanza si associ ad uno sbilanciamento della risposta immune materna in senso T_H2 ³, così pure la debole risposta immunologica del neonato destinata poi, nel bambino non atopico, a subire una deviazione in senso T_H1 entro il 3° anno di vita ⁴. L'efficacia di questo processo di deviazione della risposta immunitaria è considerato un fattore chiave nella patogenesi dei disordini legati all'atopia; Prescott et al. in uno studio prospettico hanno analizzato la maturazione della risposta T_H cellulare agli aeroallergeni in bambini atopici e non atopici, mostrando l'esistenza di un'insufficiente produzione di $IFN-\gamma$ nei bambini atopici con persistenza di una risposta prevalentemente T_H2 ⁵.

Alcuni studi hanno mostrato come le condizioni che si realizzano nell'ambiente intrauterino in epoca prenatale possano influenzare il benessere successivo dell'individuo. Una condizione di stress materno è stata correlata inversamente all'età gestazionale al momento del parto e al peso neonatale, nonché all'aumento della suscettibilità dell'individuo alle infezioni croniche nella vita futura ⁶.

La risposta allo stress inizia a livello del sistema nervoso centrale e prosegue con l'attivazione da un lato dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e dall'altro con l'attivazione del sistema nervoso autonomo, dando origine ad un pathway neuroendocrino che è stato dimostrato essere in grado di modulare la risposta immune ed infiammatoria. Nelle condizioni di stress cronico ciò che si osserva è un'alterazione del ritmo circadiano di secrezione del cortisolo che può esitare in alterazioni fisiopatologiche di alcuni sistemi dell'organismo ⁷. L'attività dei corticosteroidi endogeni, di particolare importanza è il loro livello basale, nell'influenzare il sistema immunitario si esplica a più livelli: sono risultati in grado di favorire lo sbilanciamento del rapporto T_H1/T_H2 verso un profilo citochinico T_H2 , di inibire la produzione da parte dei monociti di IL-12, di aumentare la sintesi di IL-4 da parte dei linfociti T CD4+, di inibire la funzione e la differenziazione di monociti/macrofagi e delle cellule NK ⁸. Anche le catecolamine prodotte in risposta allo stress favorirebbero una risposta di tipo T_H2 svolgendo, in tal senso, un'azione sinergica con quello del cortisolo.

Postulando un possibile effetto modulante degli ormoni materni prodotti in gravidanza in risposta allo stress sul sistema immunitario del feto, von Hertzen et al. nel 2002 hanno esaminato in una review tutti i dati che potessero supportare tale ipotesi; dagli studi su modelli murini emergeva la dimostrazione di un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

fetale in risposta al cortisolo materno, mentre dagli studi sui primati una diminuzione della proliferazione e della risposta citochinica dei leucociti ⁴. Sugli umani gli ostacoli etici e legati alla necessità di seguire in maniera prospettica i soggetti arruolati, rendono difficile confrontare i parametri neuroendocrini materni con quelli fetali nelle diverse situazioni di stress; è noto comunque che il cortisolo materno possa passare al feto attraverso la placenta e stimolare la produzione di CRH (placental corticotropin-releasing hormone), simile al corrispondente peptide ipotalamico ma prodotto dalle cellule del trofoblasto, stimolando attraverso quest'ultimo la produzione di cortisolo fetale. I livelli di cortisolemia materna, aumentati in gravidanza e in particolare nelle situazioni di ansia emotiva e stress, si rifletterebbero anche sul feto, sul quale potrebbero esercitare la stessa azione immunomodulante in senso T_H2 e favorire lo sviluppo di atopia. Anche il disturbo post-traumatico da stress e la depressione materna in gravidanza sono stati correlati, in alcuni studi statunitensi, ad alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene materno-fetale e della reattività autonoma ^{9 10}.

Wen et al. in uno studio di coorte condotto negli anni 2001-2005 su 1.264 madri, hanno indagato attraverso questionari prenatali la correlazione tra lo sviluppo di dermatite atopica nei bambini a 2 anni di vita e stress psicologico materno in gravidanza, dimostrando un'associazione significativa tra il livello di stress e la prevalenza della DA ¹¹.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema nervoso autonomo mostrano un significativo sviluppo e cambiamento nell'infanzia, come conseguenza di interazioni con l'ambiente; il rapporto con il caregiver sembra influenzare particolarmente la capacità del bambino di rispondere allo stress.

Il ruolo dei fattori psicologici, quali lo stress, nello sviluppo e nell'esacerbazione di alcuni disturbi cutanei è da tempo oggetto di grande enfasi nella ricerca in ambito psiconeurodermatologico, in considerazione anche dell'opportunità di nuove prospettive terapeutiche. Per le malattie cutanee infiammatorie ad andamento cronico, come la dermatite atopica e la psoriasi, esistono numerose evidenze sull'influenza di fattori neuropsichici ed ormonali sia sulle esacerbazioni della malattia che sulla percezione dei sintomi ¹². Le cellule cutanee, esprimendo recettori e producendo neuropeptidi e neurotrasmettitori, consentono alla cute di intervenire e modulare la comunicazione multidirezionale tra cervello, sistema endocrino, sistema immunitario e organi periferici. Le interazioni neurocutanee influenzano una varietà di funzioni fisiologiche e fisiopatologiche, compresa la crescita cellulare, l'immunità, l'infiammazione, il prurito. Questa interazione è mediata dai nervi afferenti del sistema nervoso periferico e autonomo che rilasciano neuromediatrici e attivano specifici recettori su molte cellule bersaglio della cute.

La cute, a partire dall'epidermide, è innervata dalle fibre nervose primarie afferenti, inviate dai neuroni sensoriali del sistema nervoso periferico (SNP) e costituite prevalentemente da fibre C, senza rivestimento mielinico. Queste innervano le cellule epidermiche o rimangono come terminazioni libere e sono coinvolte nelle sensazioni somatiche. Queste fibre afferenti somatiche rispondono a diversi stimoli fisici e chimici e rilasciano neuropeptidi come tachichinine (famiglia di neuropeptidi, comprendenti sostanza P o SP, neurochinina A e B e coinvolti

in molte azioni, tra cui la trasmissione nocicettiva, l'infiammazione neurogenica e l'aumento delle citochine infiammatorie, come IFN- γ , TNF- α , IL-1 e IL-6), CGRP (calcitonin gene-related peptide), VIP (peptide intestinale vasoattivo), ecc.¹³.

Nella dermatite atopica (ma anche nella psoriasi e nella dermatite da contatto) si riscontra nelle fibre nervose epidermiche un incremento di sostanza P (SP). Questo mediatore viene rilasciato dai neuroni sensoriali dopo vari tipi di stimoli nocivi e provoca una reazione caratterizzata da eritema, edema e prurito, ma è in grado anche di mediare la sintesi di istamina dai mastociti e il rilascio di TNF- α e altre citochine infiammatorie. La SP e la neurochinina A sono anche in grado di stimolare la produzione di citochine proinfiammatorie da parte dei cheratinociti.

In risposta allo stress è stato osservato un aumento di sostanza P ed altri neuropeptidi a livello cutaneo che possono stimolare la degranolazione dei mastociti e modulare l'infiammazione neurogenica e il prurito. La risposta viene talvolta amplificata dalla produzione da parte di diverse cellule immunitarie di SP in caso di infiammazione e infezione. Appare dunque evidente come ansia e dermatite atopica si intreccino nello stesso individuo in un circolo vizioso che aggrava i sintomi e influisce assai negativamente sulla qualità di vita del bambino e della famiglia¹⁴.

Negli anni è aumentata tra gli specialisti dermatologi e pediatri allergologi la consapevolezza della necessità di un programma di gestione multidisciplinare del paziente con dermatite atopica che comprenda come parte integrante un trattamento psicologico¹⁵; numerose esperienze infatti, italiane e non, hanno fornito risultati molto positivi ed incoraggianti sia sulla popolazione pediatrica che adulta¹⁶⁻¹⁸.

Bibliografia

- 1 Olesen AB. *Role of the early environment for expression of atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2001;45:S37-40.
- 2 von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, et al. *Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany*. Lancet 1998;351:862-6.
- 3 Holt PG. *Postnatal maturation of immune competence during*

- infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:59-70.
- 4 von Hertzen L. *Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:923-8.
- 5 Prescott SL, MacAubas C, Smallacombe T, et al. *Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children*. Lancet 1999;353:196-200.
- 6 Barker DJP, ed. *Fetal and infant origins of adult disease*. London: BMJ 1992.
- 7 Sheridan JF, Stark JL, Avitsur R, et al. *Social disruption, immunity, and susceptibility to viral infection. Role of glucocorticoid insensitivity and NGF*. Ann N Y Acad Sci 2000;917:894-905.
- 8 Von Hertzen LC. *Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydophila pneumoniae*. Eur Respir J 2002;19:546-56.
- 9 Yehuda R, Bierer LM. *Progress Brain Res* 2008;167:121-34.
- 10 Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. *Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review*. Infant Behav Dev 2006;29:445-55.
- 11 Wen HJ, Wang YJ, Lin YC, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:695-703.
- 12 Hall JMF, Cruser dA, Podawiltz A, et al. *Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis*. Dermatol Res Pract. 2012; 2012: 403908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437281/>. Accessed on October 2, 2012.
- 13 Raap U, Kapp A. *Neuroimmunological findings in allergic skin diseases*. Curr Opin All Immunol 2005;5:419-24.
- 14 Suarez A, Feramisco JD, Koo J, et al. *Psychoneuroimmunology of Psychological Stress and Atopic Dermatitis: Pathophysiologic and Therapeutic Updates*. Acta Derm Venereol 2012;92:7-15.
- 15 Hashizume H, Takigawa M. *Anxiety in allergy and atopic dermatitis*. Curr Opin All Immunol 2006;6:335-9.
- 16 Wenninger K, Kehrt R, von Ruden U, et al. *Structured parent education in the management of childhood atopic dermatitis: the Berlin model*. Patient Educ Couns 2000;40:253-61.
- 17 Ricci G, Bendandi B, Aiuzzi R, et al. *Pediatric Dermatology* 2009;26:11-5.
- 18 Linnet J, Psych C, Jemec GBE. *Anxiety level and severity of skin condition predicts outcome of psychotherapy in atopic dermatitis patients*. Int J Dermatol 2001;40:632-6.

Giovedì 11 aprile 2013 • ore 10,00-13,00
SALA B

Trofoallergia e pratica clinica

Moderatori
Iride dello Iacono, Nunzia Maiello

Le allergie alimentari gastrointestinali (AAGI) G. Monti

Il concetto che l'allergia alimentare (AA) possa coinvolgere anche il tratto gastrointestinale di bambini e adulti trova attualmente concordi allergologi, gastroenterologi e pediatri.

Le difficoltà diagnostiche in questi casi risiedono tuttavia nel fatto che

- non esistono quadri clinici patognomonici di AAGI ed è quindi necessario porre le diagnosi differenziali con altre forme cliniche di natura non allergica (es. malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche intestinali, forme infettive, forme chirurgiche, disordini metabolici, intolleranze alimentari, etc);

Tab. I. Le allergie alimentari gastrointestinali in età pediatrica.

| | |
|----|--|
| 1 | "Anafilassi" gastrointestinale (reazioni GI acute, spesso associate ad altre manifestazioni acute di AA, che compaiono subito dopo l'ingestione di uno specifico alimento) |
| 2 | Sindrome allergica orale |
| 3 | Malattia da reflusso gastro-esofageo 2 ^{aria} ad allergia alimentare |
| 4 | Esofagite allergica eosinofila |
| 5 | Gastrite / gastroenterite allergica eosinofila |
| 6 | (Gastroentero) colite allergica eosinofila |
| 7 | Proctite / proctocolite allergica eosinofila |
| 8 | Enterocolite allergica |
| 9 | Enteropatia allergica |
| 10 | Costipazione cronica 2 ^{aria} ad allergia alimentare |

- anche nell'ambito delle diverse forme di AAGI può essere presente una sovrapposizione sintomatologica, per cui non è sempre agevole inserire il paziente in una precisa categoria diagnostica;
- l'immunopatogenesi di alcune forme NON è IgE-mediata, per cui gli SPT e i RAST per gli alimenti sospettati possono risultare negativi; gli atopy patch test (APT) per alimenti, che hanno mostrato una buona correlazione con il challenge in doppio cieco verso placebo in bambini e adulti con forme di AAGI, sia isolate sia associate a dermatite atopica, necessitano di ulteriori studi e di standardizzazione prima di essere ammessi nella routine diagnostica;
- in forme IgE-mediate di AAGI è possibile che SPT e RAST siano negativi; è stata dimostrata infatti in alcuni casi una produzione esclusivamente locale di IgE specifiche per alimenti, che non sono rilevabili né in circolo né a livello cutaneo (allergia d'organo);
- a supporto della diagnosi possono essere utilizzati altri esami di laboratorio (es. ricerca del sangue occulto nelle feci, test di malassorbimento intestinale), che tuttavia non sono specifici per una AA; anche alcuni quadri endoscopici e biopsici possono non essere patognomonici di disordini GI di natura allergica;
- eccezion fatta per le forme acute ("anafilassi gastrointestinale", sindrome allergica orale), le altre forme di AAGI rispondono alla dieta diagnostica di eliminazione in un periodo di tempo variabile da 3 giorni a otto settimane; anche la recidiva dei sintomi alla reintroduzione si ottie-

Tab. II. Elementi che orientano verso una diagnosi di AA come causa di sintomi GI.

| | |
|---|--|
| • | Relazione temporale tra l'assunzione di uno o più alimenti e comparsa dei sintomi (dato anamnestico) |
| • | Compatibilità del quadro clinico osservato con quello di una delle forme di AAGI |
| • | Esclusione di cause anatomiche, metaboliche, infettive, funzionali e di altre cause infiammatorie alla base dei sintomi GI |
| • | Mancata risposta alle terapie previste per le suddette cause |
| • | Miglioramento o scomparsa dei sintomi in seguito a dieta diagnostica di eliminazione (mirata o empirica) |
| • | Recidiva dei sintomi alla reintroduzione (sia in corso di challenge, sia in seguito ad assunzione accidentale) |
| • | In alcuni casi, risposta clinica ai farmaci utilizzati per il trattamento della flogosi allergica (ad es. corticosteroidi) |
| • | Dati di laboratorio compatibili con una diagnosi di AA (ad es. eosinofilia) |
| • | Presenza di IgE specifiche (skin prick test, prick-by-prick, RAST) per alimenti |
| • | Giovane età dei pazienti (< 3 anni) |
| • | Storia personale di atopìa (DA, altre reazioni allergiche acute ad alimenti, asma) |
| • | Storia familiare di atopìa |

ne generalmente in tempi lunghi, per cui l'interpretazione della prova non è sempre agevole. Nel corso delle settimane possono subentrare inoltre variabili confondenti (ad es. un fatto infettivo intercorrente che causi vomito e/o diarrea). L'esecuzione del challenge in doppio cieco in questi casi è complessa ma possibile e si rende necessaria qualora l'iter in aperto non abbia dato risultati chiari e incontrovertibili.

Una diagnosi corretta di AAGI necessita quindi di un'approfondita conoscenza di queste forme e di un'attenta valutazione di tutti gli elementi (anamnestici, clinici, di laboratorio, endoscopici e biopsici) a disposizione. Essa non può prescindere inoltre da una stretta collaborazione tra il pediatra allergologo, il gastroenterologo e il dietista/nutrizionista, quest'ultimo spesso indispensabile nelle forme sostenute da un'AA multipla o caratterizzate da importanti deficit dell'accrescimento ponderale e/o da un malassorbimento intestinale.

Sono di seguito riportate la classificazione delle diverse forme di AAGI (Tab. I) e gli elementi clinici che possono orientare verso una diagnosi di AAGI (Tab. II).

Immunoterapia specifica oggi

Moderatori

Giuseppe di Mauro, Francesco Marcucci

Immunoterapia: gli effetti a lungo termine

L. Caminiti, G. Crisafulli, D. Corica, M. Romeo, E. Pitrolo, S. Santucci, G.B. Pajno.

UOC di Pediatria, UOS Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Messina

L'immunoterapia allergene specifica (ITS) rappresenta la terapia eziologica delle malattie allergiche IgE mediate, ed è considerata l'unica opzione terapeutica in grado di modificare la storia naturale delle malattie allergiche. L'evidenza dell'efficacia dell'ITS, somministrata per via sottocutanea (SCIT), per il trattamento della rino-congiuntivite è stata dimostrata prevalentemente negli adulti. L'immunoterapia somministrata per via sublinguale (SLIT), invece, è risultata efficace per il trattamento della rino-congiuntivite primaverile particolarmente in età pediatrica.

Per quanto riguarda l'asma bronchiale allergico l'efficacia della SCIT è stata dimostrata in una recente Cochrane meta-analisi nei pazienti adulti e nei bambini¹. Una meta-analisi sulla SLIT², pur dimostrando l'efficacia di questa via di somministrazione per il trattamento dell'asma bronchiale allergico infantile; evidenzia anche la notevole eterogeneità degli studi per quanto riguarda le dosi utilizzate, il punteggio dei sintomi, la durata del trattamento.

Effetti a lungo termine e prevenzione

La riduzione dei sintomi allergici e l'efficacia a lungo termine rappresentano due obiettivi che possono essere raggiunti nei bambini trattati con l'ITS.

Questi obiettivi terapeutici sono di particolare rilevanza nei bambini, per i quali, una prolungata durata dei risultati dell'ITS, è attesa. Pertanto la possibilità di un intervento terapeutico precoce può rappresentare una valida opzione proprio in età pediatrica, quando spesso l'asma allergico non è particolarmente severo e piccoli pazienti presentano una o poche sensibilizzazioni³. Alcuni studi effettuati in bambini allergici, hanno rilevato il punteggio dei sintomi dopo la sospensione della SCIT. Essi hanno evidenziato un effetto a lungo termine che può durare fino a 12 anni dopo la sospensione dell'immunoterapia; tuttavia molti di questi lavori scientifici mancavano di una adeguata randomizzazione dei pazienti ed anche dell'arruolamento di un gruppo di controllo⁴. Inoltre la SCIT può ridurre la progressione dalla rinite allergica all'asma allergico⁵; e la comparsa di nuove sensibilizzazioni nei bambini monosensibili agli acari⁶.

Questi dati indicano la SCIT non solo come un agente terapeutico, ma anche come un trattamento utile ed efficace per mantenere il miglioramento dei sintomi anche dopo la sospensione della terapia. Per la SLIT gli studi in aperto suggeriscono un risultato terapeutico simile alla immunoterapia sottocutanea⁴.

Per quanto riguarda la prevenzione dell'asma e della comparsa di nuove sensibilizzazioni l'efficacia a lungo termine della SLIT è stata riportata da uno studio effettuato in adulti; la possibilità che questi risultati possano essere considerati idonei anche per i bambini allergici è da considerare con cautela⁷.

Conclusioni

L'ITS è praticata da più di 100 anni in Europa e in USA. Nelle ultime tre decadi l'utilizzo di questo tipo di terapia, nei bambini allergici ha ricevuto un notevole impulso. Entrambe le vie di somministrazione la SCIT e la SLIT sono supportate da un numero sufficiente di studi per essere considerate un trattamento efficace: per diversi anni, anche dopo la loro cessazione. È necessario trattare i pazienti per almeno 3 anni prima di considerare la sospensione dell'ITS. La questione più importante è ancora rappresentata dalla idonea selezione del bambino allergico che necessita di essere curato con l'immunoterapia.

In futuro, speriamo non lontano, il valore predittivo della diagnostica precoce delle allergie respiratorie IgE mediate⁸ potrà essere molto utile per un duraturo miglioramento dei sintomi e per un efficace intervento terapeutico precoce.

Bibliografia

- 1 Abramson PJ, Puy RM, Weiner JM. *Injection allergen immunotherapy for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2010;8:CD001186.
- 2 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.
- 3 Pajno GB. *Allergen immunotherapy in early childhood: between Scylla and Charybdis*. Clin Exp Allergy 2005;35:551-3.
- 4 Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, et al. *Perspectives on allergen specific immunotherapy in childhood: An EAACI Position statement*. Pediatric Allergy Immunol 2012;23:300-6.
- 5 Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. *Five years follow up on the PAT study: specific immunotherapy and long term prevention of asthma in children*. Allergy 2006;61:855-9.
- 6 Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children with asthma due to house dust mite: a 10 years prospective study*. Clin Exp Allergy 2001;31:1391-7.
- 7 Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *SQ-standardized sublingual immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:717-25.
- 8 Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. *Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:894-901.

La CRD nella diagnosi e nella terapia delle allergie

Moderatori

Rachele G. Antignani, Renato Vitiello

Il veleno di Imenotteri

M. Severino, D. Macchia, G. Ermini, S. Testi, S. Capretti, M. Iorno

Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze

La puntura di Imenotteri può causare in persone geneticamente predisposte reazioni locali o sistemiche, anche fatali. Appartengono all'ordine degli Imenotteri le famiglie degli Apidi e Vespidi: in Italia particolare importanza rivestono i generi *Apis* e *Bombus* tra gli Apidi, *Vespula* e *Polistes* e la specie *Vespa crabro* tra i Vespidi.

La maggior parte delle reazioni avverse di tipo sistemico alla puntura d'Imenotteri sono IgE-mediate; sono inoltre descritte reazioni tossiche, dovute all'azione irritante primaria del veleno ed altre da meccanismo sconosciuto.

Epidemiologia

I dati epidemiologici sono scarsi, particolarmente in relazione alla situazione italiana, sia per la mancata denuncia dei casi che per la rarità degli studi epidemiologici.

La prevalenza delle reazioni locali estese sono fra il 2% ed il 24% fino ad arrivare al 38% negli apicoltori: in questi soggetti il rischio di sviluppare una reazione sistemica è del 5-15%.

La prevalenza delle reazioni sistemiche (in base ad anamnesi e test cutanei) varia tra lo 0,4% e 5%, a seconda della popolazione studiata ed alla metodologia impiegata.

L'incidenza dei casi fatali è bassa (sicuramente sottostimati): tra 0,09 e 0,45 / milione di abitanti /anno.

Importanti fattori di rischio sono: 1) appartenere a queste categorie: apicoltori e loro familiari, agricoltori, giardinieri, lavoratori all'aria aperta; 2) intervallo breve tra puntura precedentemente tollerata e la reazione sistemica; 3) pazienti allergici al veleno di ape rispetto a quelli allergici ai vespidi; 4) punture da calabrone rispetto a quelle da api o da vespe ed infine 5) elevati livelli di triptasi

Clinica

Si distinguono reazioni IgE mediate e reazioni tossiche.

Le reazioni IgE-mediate insorgono pochi minuti, o comunque entro un'ora, dalla puntura, aumentano rapidamente d'in-

tensità e regrediscono velocemente, specie se trattate con terapia adeguata.

Si possono distinguere reazioni, che scompaiono dopo pochi minuti, locali estese o "large local reaction (LLR)" e reazioni sistemiche.

Le reazioni locali estese sono costituite da prurito, edema ed eritema in sede di puntura con diametro superiore a 8 cm e perdurano per almeno 24-48 ore; le reazioni sistemiche possono interessare vari organi e apparati con quadri clinici di diversa gravità secondo la classificazione di Mueller (Tab. I). Le reazioni tossiche si distinguono in locali e sistemiche e sono dovute all'azione irritante e tossica del veleno. Le reazioni sistemiche si verificano in seguito a numerose punture (più di 50): in questo caso la reazione può essere anche fatale. Infatti le reazioni tossiche sono dose-dipendenti. I differenti componenti del veleno possono danneggiare la cute, i muscoli, le cellule del sangue, il fegato ed il sistema nervoso. Vi è aumentata permeabilità vascolare che può portare a deplezione vascolare e shock irreversibile; i peptidi possono indurre una lisi delle cellule del sangue e dei muscoli con necrosi tubulare ed insufficienza renale. Nelle reazioni tossiche la morte può avvenire dopo alcuni giorni, mentre nelle reazioni sistemiche gravi IgE mediate la morte può avvenire dopo alcuni minuti.

Terapia sintomatica della reazione acuta

Quando un paziente riferisce una reazione avversa dopo puntura di pochi individui, deve essere trattato e può essere dimesso entro poche ore, se clinicamente normalizzato.

Al contrario quando un paziente è punto da numerose insetti (> 50) contemporaneamente, deve essere tenuto sotto osservazione più a lungo: infatti i sintomi precoci possono essere dovuti ad amine che possono mimare una reazione simil allergica. Perciò il paziente dovrà essere monitorato per alcuni giorni, per valutare i primi sintomi di un'eventuale insufficienza renale che dovrà essere trattata rapidamente.

Ai pazienti con test sierologici e/o cutanei positivi che riferiscono reazioni sistemiche o locali estese deve essere prescritto di portare sempre con sé un autoiniettore di adrenalina da impiegare prontamente in caso di precoce comparsa di sintomi gravi, e cioè:

Tab. I. Classificazione di Muller modificata.

| Grado | Sintomi |
|-------------|---|
| I lieve | Orticaria generalizzata, prurito, malessere, ansietà |
| II moderato | Angioedema, costrizione del torace, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, vertigini |
| III grave | Dispnea, asma, disfagia, secchezza delle fauci, astenia, stato confusionale, angoscia |
| IV shock | Ipotensione e collasso, cianosi, incoscienza e incontinenza |

- sospetto edema della glottide (sensazione di costrizione alla base della lingua con difficoltà a deglutire, cambio del tono di voce o difficoltà a respirare), oppure
- sintomi cardiovascolari (disturbi della vista, vertigini, calo pressorio, oppure
- asmatici (tosse, fischio, difficoltà a respirare), oppure
- a tipo angioedema viscerale (forti dolori a livello gastrico e/o addominale).

È fondamentale che il paziente venga istruito all'uso dell'autoiniettore mediante un fac-simile dell'apparecchio. adrenalina.

Diagnosi

Anamnesi accurata: la storia clinica deve essere sempre rivolta a ricercare più elementi possibili.

L'insetto pungitore, con l'aiuto di una teca entomologica dove sono esposti i principali imenotteri italiani; eventuali caratteristiche del nido: di norma quelli sotterranei appartengono al genere *Vespula* (vespa "terragnola"), quelli piccoli presenti sotto le tettoie e le grondaie appartengono al genere *Polistes* (vespa dei nidi di carta), quelli di enormi dimensioni presenti nel tronco di alberi, camini appartengono alla *Vespa crabro* (calabrone); la presenza nelle vicinanze di arnie ed il pungiglione rimasto infisso nella cute indirizzano fortemente il sospetto sull'ape; è invece caratteristico dei vespidi l'infliggere diverse punture.

Il numero di punture: una reazione sistemica dopo una o poche punture è quasi sicuramente IgE-mediata; una reazione che si verifica in seguito a numerose punture (più di 50) è probabilmente a patogenesi tossica.

Il tempo intercorso tra la puntura e l'inizio dei sintomi: reazioni che insorgono entro 30' sono generalmente IgE-mediate. Il tipo dei sintomi e il grado della reazione sistemica secondo la classificazione di Mueller.

Il rischio del paziente a una successiva puntura, in relazione all'attività lavorativa e agli hobbies.

Le condizioni generali di salute, con particolare attenzione a quelle cardiovascolari, anche in relazione al possibile uso di adrenalina; il trattamento con β -bloccanti può aggravare gli effetti di una puntura e può creare difficoltà di terapia con adrenalina in caso di trattamento di reazioni alle punture o all'immunoterapia specifica; il trattamento con ACE-inibitori può indurre angioedema come effetto collaterale. Comunque recenti lavori hanno evidenziato che devono essere valutati attentamente i rischi/benefici di una eventuale sostituzione dei betabloccanti.

Cutireazioni: i test cutanei, mediante prick e intradermoreazione, costituiscono la principale prova della sensibilizzazione al veleno di imenotteri. La loro esecuzione deve essere affidata a personale esperto ed è consigliabile un ambiente idoneo per unità di rianimazione. I veleni da utilizzare sono quelli di *Apis mellifera*, *Vespula species*, *Polistes dominulus* e *Vespa crabro*. È inoltre utile avere a disposizione il veleno di *Bombus species*, in quanto sta aumentando il suo utilizzo nella impollinazione nelle serre. In contrasto con l'ape, il bombo può retrarre il pungiglione dopo la puntura e quindi di solito non muore dopo aver punto. Anche se il bombo e l'ape appartengono alla stessa famiglia, diversi studi hanno dimostrato che gli allergeni dei due veleni non sono identici

e che il veleno di bombo presenta allergeni esclusivi. Deve essere comunque precisato che il grado di positività dei test diagnostici, sia cutanei che sierologici, non è predittivo circa la gravità della reazione ad una nuova puntura.

Esami di laboratorio

IgE totali e specifiche sieriche per il veleno di imenotteri: la ricerca di IgE sieriche è meno sensibile rispetto ai test cutanei, salvo casi particolari, ma più sicura e fornisce indicazioni utili nella successiva effettuazione dei test cutanei e nella scelta del veleno per la vaccinazione. La sensibilità dei test in vitro si riduce ulteriormente quando eseguiti a distanza di oltre un anno dall'ultima reazione ed in particolare nei pazienti allergici ai Vespidi. Comunque il prelievo deve essere effettuato, o ripetuto, dopo 3-4 settimane dalla reazione. Il tasso di IgE totali è importante perché oltre un certo livello possono interferire con il dosaggio delle IgE specifiche. Triptasi mastocitaria: studi recenti hanno dimostrato la frequente associazione di reazioni gravi da punture d'imenotteri ed elevati livelli basali di triptasi mastocitaria. Circa il 30% di pazienti con reazioni gravi da punture di imenotteri presentano un titolo di triptasi superiore alla norma. Ciò indica che elevati livelli basali di triptasi sono più frequenti di quanto in passato si potesse pensare e sono un fattore di rischio per reazioni sistemiche gravi e talvolta fatali da puntura d'imenotteri. Questo è un esame importante ed in presenza di valori sopra la norma il paziente deve essere indagato per accertare la presenza di una mastocitosi, che aumenta significativamente il rischio di reazione sistemica grave a punture di imenotteri. IgG specifiche: è noto dalla storia naturale che nel soggetto punto le IgG specifiche tendono ad elevarsi inizialmente per poi discendere ai valori di base dopo 6 mesi. Quindi le IgG specifiche hanno un certo significato diagnostico in quanto possono indicare se il paziente è stato punto di recente e il tipo di imenottero responsabile. Inoltre le IgG specifiche sono di impiego routinario nel follow-up della vaccinazione. Inibizione del RAST: è di impiego frequente nella scelta del veleno per la vaccinazione nei pazienti con multipositività. Altri esami sono di impiego meno frequente ed alcuni sono in corso di sperimentazione riguardo alla sensibilità e specificità in relazione ai veleni d'imenotteri: immunoblotting, liberazione di istamina dai basofili, liberazione in vitro di leucotrieni, utilizzo di allergeni ricombinanti e di marcatori cellulari in citofluorimetria (CD203c e CD63).

Vaccinazione e follow up

L'efficacia dell'immunoterapia specifica (ITS) con veleno di imenotteri è stata confermata in numerosi studi, risulta quasi sempre superiore al 90% e comunque con reazioni di gravità minore. Utilizzando il challenge con insetto, circa lo 0-9% dei soggetti allergici al veleno di vespidi e circa il 20% di quelli allergici al veleno di ape ha reagito al test di provocazione. Prima di candidare un paziente all'ITS è necessario valutare la sintomatologia presentata dal paziente, i fattori di rischio ed i risultati dei test diagnostici. Numerosi studi hanno evidenziato che una durata di almeno 3-5 anni di ITS è in grado di proteggere in occasione di nuove punture anche dopo 1-3 anni dall'interruzione, pur presentando una cutipositività. Dal momento che sono descritti casi di reazione sistemiche

in seguito a ripuntura dopo l'interruzione dell'ITS anche in presenza di cutinegatività, è necessario che il paziente abbia sempre a disposizione l'autoiniettore di adrenalina. Studi recenti indicano che il rischio di reazione sistemica dopo l'interruzione dell'ITS è più alto nei pazienti con una storia di reazioni sistemiche gravi pre-trattamento, in quelli che hanno presentato reazioni avverse all'immunoterapia, nei pazienti altamente esposti ed in quelli che presentano elevati livelli di triptasi: pertanto per questi pazienti viene proposta una durata di ITS oltre i 5 anni. Un recente studio ha confermato che l'intervallo di 4-6 settimane può essere esteso a anche a 3 mesi senza modificare l'efficacia e la sicurezza dell'ITS.

Infine la vaccinazione è stata dimostrata capace di prevenire le LLR con veleno di ape ed estratto di fire ant. Di recenti due studi (placebo controllato) hanno dimostrato che l'immunoterapia specifica è in grado di migliorare l'andamento delle LLR. Nel primo studio gli AA hanno valutato sia il diametro sia la durata della LLR utilizzando una iniezione. Dopo 6-10 settimane di terapia il diametro delle LLR era ridotto del 47% nei pazienti trattati e del 18% nei pazienti controllo. La durata delle LLR era ridotta del 52% nei pazienti trattati e del 20% nei controlli. Questa riduzione del diametro delle LLR raggiungeva il 70% dopo 2-4 anni di terapia. Nel secondo studio è stata utilizzata una vaccinazione sublinguale con veleno di ape: una significativa riduzione è stata vista soltanto nel gruppo attivo in trattamento, mentre non è stata dimostrata nel gruppo di controllo. Dopo 6 mesi di terapia il diametro della LLR era ridotto del 50% nel 57% dei pazienti trattati. Da considerare che si è verificata una reazione avversa tipo orticaria generalizzata nel gruppo placebo in seguito a challenge test: questo conferma il dato presente in letteratura di un rischio del 10% di avere una reazione sistemica nel gruppo dei pazienti con LLR.

Anche se nel paziente con LLR la percentuale di rischio di avere una reazione sistemica a una successiva puntura è bassa, devono sempre essere effettuate le prove allergologiche per dimostrare un meccanismo IgE mediato: in questo caso il paziente deve essere istruito a portare con sé l'autoiniettore di adrenalina e nel caso di forte esposizione alle ripunture ed in particolari situazioni psicologiche (paura di sviluppare una reazione sistemica) può essere consigliata la vaccinazione. Naturalmente è auspicabile che siano presto disponibili risultati di trial multicentrici sull'efficacia della vaccinazione nelle LLR.

Bibliografia

- Bilò MB, Rueff F, Mosbech H, et al.; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy*. Allergy 2005;60:1339-49.
- Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, et al, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice*. Allergy 2005;60:1459-70.
- Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. *Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings*. Cochrane Database Syst Rev 2012;17:10.
- Golden DBK, Kelly D, Hamilton RG, et al. *Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1386-90.
- Rüeff F, Przybilla B, Biló MB, et al. *Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom al-*

lergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1047-54.

Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, et al. *Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:44-8.

La CRD e trofoallergia vegetale

R. Bernardini, R. Cervone, C. Cioni

UOC Pediatria, Dipartimento Materno Infantile e della Riproduzione Umana, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

Introduzione

Lo sviluppo della biologia molecolare ha portato dei grandi vantaggi: ha permesso di caratterizzare, clonare e preparare in laboratorio un elevato numero di molecole allergeniche. L'identificazione di queste molecole ha consentito lo sviluppo della Component Resolved Diagnosis (CRD) o allergologia molecolare¹.

La diagnostica allergologica, prima dell'avvento della diagnostica molecolare, ha sempre utilizzato gli "estratti allergenici". In ogni estratto vi sono centinaia di molecole ma solo alcune di queste sono allergeniche. Le molecole allergeniche possono essere:

- genuine, specie specifiche, presenti esclusivamente in una fonte (alimentare e non) ed indicano una sensibilizzazione reale (ad es. verso lo specifico alimento),
- pan-allergeni cioè presenti in fonti (alimentari e non) anche molto diverse tra loro e indicano la presenza di cross-reattività (ad es. tra alimenti e pollini).

Ciò ha permesso di distinguere tra co-sensibilizzazione (presenza di IgE dirette verso epitopi distinti e unici presenti in fonti allergeniche diverse) e co-riconoscimento (cross-reattività, presenza di IgE verso molecole omologhe presenti in fonti allergeniche diverse).

Ciascun allergene, proveniente da una fonte, può presentare un numero elevato di epitopi (sequenza aminoacidica riconosciuta da una specifica IgE) pertanto ad es. non esistono IgE specifiche per latte (fonte allergenica) o per caseina (allergene del latte) ma IgE specifiche dirette verso gli epitopi della caseina.

Gli epitopi possono essere "lineari" (aminoacidi in sequenza, contigui e presenti sulla struttura primaria dell'allergene) solitamente termo- e gastro-resistenti oppure "conformazionali" (aminoacidi non in sequenza, non contigui, distanti tra loro ma che a causa del ripiegamento della catena proteica possono diventare contigui, la loro formazione dipende quindi dalla struttura tridimensionale dell'allergene) solitamente termo- e gastro-labili².

La diagnostica molecolare permette di:

- avere maggiori informazioni sulle poli-sensibilizzazioni (distinzione tra co-sensibilizzazione o co-riconoscimento),
- decidere o meno la esecuzione di una immunoterapia specifica,
- valutare la potenziale gravità di una reazione clinica (alcune molecole allergeniche possono essere "più pericolose" di altre),
- avere un miglioramento del profilo diagnostico³.

Famiglie di proteine vegetali

Gli allergeni molecolari sono raggruppati in diverse famiglie che, a seconda delle caratteristiche delle proteine appartenenti, possono indicare un rischio più o meno elevato di comparsa di reazioni sistemiche. Di seguito verranno descritte le molecole clinicamente più rilevanti appartenenti alle singole famiglie con una descrizione delle loro principali caratteristiche.

Famiglia PR-10 (Bet v1 omologhe)

Capostipite della famiglia è la proteina Bet v1, molecola che indica una sensibilizzazione primaria al polline di betulla. Molecole con una elevata omologia strutturale a Bet v1 sono presenti sia in altre specie arboree appartenenti alla famiglia delle Fagales come il nocciolo, ontano, carpino, ecc., ma anche in certi frutti appartenenti alla famiglia delle Rosacee come la mela (Mal d 1), l'albicocca (Pru ar 1), la pera (Pyr c1), ecc., e in alcuni vegetali come la carota (Dau c 1), la soia (Gly m 4), il sedano (Api g 1) ecc. ¹.

Le proteine appartenenti a questa famiglia sono estremamente labili, facilmente denaturabili dal calore, dall'ossidazione, da procedure di estrazione e digestione da parte della pepsina. I pazienti allergici alle Bet v1 omologhe hanno di solito una buona tolleranza ai cibi cotti così come ai succhi di frutta commerciali. Le reazioni cliniche sono generalmente riconducibili a sindrome orale allergica (SOA).

Non tutte le PR-10 Bet v1 omologhe sono ugualmente sensibili al calore o alla pepsina (ad es. sedano e carota freschi, soia, possono determinare comparsa di reazioni sistemiche).
Principali caratteristiche delle PR-10:

- Proteine altamente labili al calore, localizzate nella polpa del frutto,
- Alimenti cotti o processati industrialmente sono generalmente tollerati,
- Spesso associate con sintomi locali come la SOA,
- Normalmente correlate a reazioni allergiche a frutta e vegetali nel Nord Europa.

Famiglia ns Lipid Transfer Protein (LTP)

Le proteine appartenenti a questa famiglia sono state inizialmente identificate soprattutto nella buccia delle rosacee. Successivamente si sono ritrovate anche in specie botaniche non correlate come ad esempio grano, pomodoro, nocciola, ecc.

Sono molto stabili al calore e alla digestione e per questo motivo risultano responsabili di reazioni sistemiche.

I pazienti allergici alle LTP possono tollerare la frutta sbucciata (no per la prugna e l'albicocca). Di seguito alcuni alimenti con tra parentesi la specifica LTP: pesca (Pru p 3), mela (Mal d 3), albicocca (Pru ar 3), ciliegia (Pru av 3), prugna (Pru d 3), pera (Pyr c 3), nocciola (Cor a 8) ¹.

Principali caratteristiche delle nsLTP:

- Proteine stabili al calore e alla digestione, primariamente localizzate nella buccia del frutto o vegetale,
- Vengono descritte reazioni anche con alimenti cotti o processati industrialmente,
- Spesso associate con reazioni sistemiche e con reazioni severe unitamente a SOA,

- Normalmente correlate a reazioni allergiche a frutta e vegetali nel Sud Europa.

Famiglia delle Profiline

Le profiline, presenti in tutte le cellule eucariote, sono descritte come allergeni minori in diverse specie di pollini e di allergeni di origine vegetale e dimostrano una grande omologia e cross-reattività tra specie lontanamente correlate. Sono sensibili al calore e alla digestione e sono normalmente associate a manifestazioni cliniche come SOA.

Grazie all'elevata omologia tra le varie profiline è stato proposto l'utilizzo di una sola profilina per testare la sensibilizzazione verso questa famiglia di proteine. Le profiline maggiormente utilizzate sono quella della betulla (Bet v 2) e quella del Phleum (Phl p12).

Nell'ambito di queste molecole riveste una notevole importanza la profilina del lattice Hev b 8 ⁵. La presenza di IgE specifiche unicamente verso Hev b8 indica una sensibilizzazione non specifica permettendo di prendere importanti decisioni relativamente al reinserimento degli operatori sanitari nell'ambito lavorativo o di intraprendere percorsi operatori senza l'utilizzo di ambienti latex-free ⁵.

Principali caratteristiche delle profiline:

- Panallergeni che mostrano una grande omologia e cross-reattività anche tra specie lontanamente correlate,
- La sensibilizzazione verso le profiline è raramente associata a sintomi clinici anche se talvolta vengono descritte reazioni severe in un numero limitato di pazienti (per esempio con pomodoro, agrumi, melone, banana),
- Ampi profili di sensibilizzazione a pollini e alimenti di origine vegetale possono essere spiegati dalla presenza di IgE verso le profiline.

Famiglia delle Proteine di deposito

Questa famiglia consiste in un gruppo eterogeneo di proteine che appartengono a 2 diverse superfamiglie e cioè le Cupine (7/8S e 11S globuline) e le Prolamine (2S albumine). La sensibilizzazione alle proteine di deposito è considerata come un importante marker di severe reazioni sistemiche nell'allergia alle arachidi, ai cereali, alla noce, alla nocciola, al sesamo, ecc. ¹. Anche queste proteine sono altamente resistenti al calore e alla digestione peptica.

Ecco alcune tra le principali proteine di deposito:

- a) 2S Albumine: arachide (Ara h 2, 6, 7), noce brasiliana (Ber e 1), noce (Jug r 1), semi di sesamo (Ses i 1, 2), anacardio (Ana o 3);
- b) Viciline: arachide (Ara h 1), lenticchia (Len c 1), nocciola (Cor a 11), noce (Jug r 2), semi di sesamo (Ses i 3), anacardio (Ana o 1);
- c) Legumine: arachide (Ara h 3, 4), noce (Jug r 4), anacardio (Ana o 2), nocciola (Cor a 9), noce brasiliana (Ber e 2).

Nell'allergia all'arachide la presenza delle 3 molecole (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3) è indice di elevato rischio di reazione severa.

Principali caratteristiche delle proteine di deposito:

- Proteine stabili al calore e alla digestione e principalmente localizzate nei semi,
- Vengono descritte reazioni anche con alimenti cotti o processati industrialmente,

- La sensibilizzazione è considerata un importante marcatore di rischio di severe reazioni sistemiche,
- Vengono riportati fenomeni di cross reattività tra noci e semi.

Bibliografia

- ¹ Jan Hed. *Cross-reactivity in plant food allergy – Clinical impact of Component Resolved Diagnostics (CRD)*. Uppsala, Sweden: Wikstroms 2009; pp. 3-37.
- ² Alessandri C, Scala E, Zenner D, et al. *La diagnostica molecolare in allergologia*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2010;5:11-20.
- ³ Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, et al. *Component-resolved diagnostics in food allergy*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:234-40.
- ⁴ Bernardini R, Agostinis FM, Caffarelli C, et al. *Allergia al latte*. Editeam, marzo 2008.
- ⁵ Quercia O, et al. *Patients monosensitized to Hev b 8 (Hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:112-6.

Giovedì 11 aprile 2013 • ore 14,00-17,30
SALA C

La terapia inalatoria nell'infanzia

Moderatori

Luigia M. Brunetti, Ahmad Kantar

Le flogosi rino-sinuso-faringee

A. Varricchio

Associazione Italiana Vie Aeree Superiori, www.aivas.it

Introduzione

Il naso è un organo centrale nella fisiopatologia del distretto rino-sinuso-faringeo, dalla cui integrità dipende la salute di tutto l'albero respiratorio. Molti studi, infatti, hanno dimostrato gli stretti rapporti esistenti tra le patologie rino-sinusalì e quelle bronchiali, descrivendole come quadri clinici consequenziali della sindrome rino-sinuso-bronchiale (S.R.S.B.).

Anatomia funzionale del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico

Il distretto rino-sinuso-faringo-timpanico rappresenta quello più interessante delle vie aeree superiori (V.A.S.), in quanto sede di tre siti fisiopatologici (Fig. 1): in senso antero-posteriore, il complesso ostio-meatale (COM), il recesso sfeno-etmoidale (RSE) e il rinofaringe (RF).

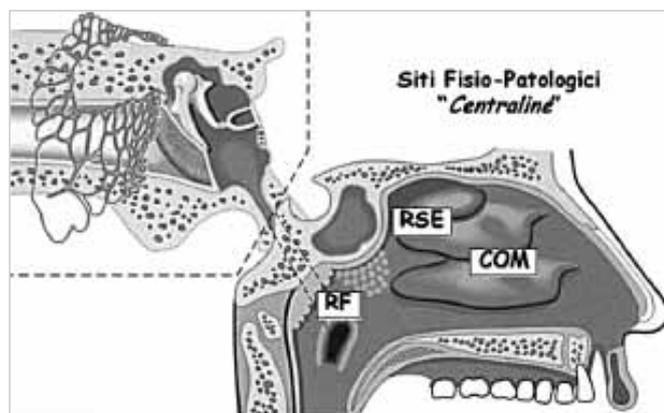


Fig. 1. Distretto rino-sinuso-faringo-timpanico.

Il COM è lo spazio in cui drenano i tre seni del sistema rinosinusale anteriore, mentre il RSE è quello in cui drena il sistema rino-sinusale posteriore. Il RF è dei tre il sito che merita più attenzione: infatti, è sede del post-nasal drip, causa delle faringo-tracheo-bronchiti discendenti; è implicato nella patogenesi delle otiti medie; è lo spazio in cui è allocata la tonsilla adenoidea. La corretta ventilazione e l'efficace clearance mucociliare di queste "tre centraline fisiopatologiche" condiziona la "salute" dell'intero apparato respiratorio. Infatti, oltre a filtrare l'aria inspirata, tali siti l'arricchiscono di ossido nitrico, molecola gassosa dalle molteplici funzioni: regola la motilità ciliare ed inibisce la replicazione virale e a livello bronco-polmonare regola il tono della muscolatura bronchiale e la resistenza vascolare polmonare, determinando un effetto broncodilatatore. Appunto per questo, la congestione di COM, RSE e RF rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico, a cui seguono, molto spesso, complicanze infettive, per una secondaria proliferazione batterica. Il coinvolgimento batterico può interessare COM e/o RSE, determinando una rino-sinusite anteriore e/o posteriore; oppure, attraverso la tuba di Eustachio, coinvolgere la cavità timpanica, causando un'otite media; ovvero, in caso di post-nasal-drip, diffondere alle restanti vie aeree medio-inferiori. Tale "congestione" riconosce nell'infiammazione (infettiva e/o allergica) della mucosa respiratoria il suo momento patogenetico fondamentale e può essere genericamente definita come un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate essenzialmente, dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi: ostruzione respiratoria nasale, rinorrea, iposmia, rinolalia, ipoacusia, prurito e starnutazioni, talora associati a sintomi oculari quali chemosi, prurito, lacrimazione, iperemia e sensazione di corpo estraneo. Se le forme infettive, per l'immaturità immunologica, raggiungono un picco di maggiore incidenza nell'età neonatale-prescolare, le forme infiammatorie (allergiche e non) colpiscono maggiormente

i bambini in età scolare, gli adolescenti e gli adulti. Delle forme infettive, le acute sono essenzialmente virali, mentre le croniche, per lo più batteriche, sono secondarie alla mancata guarigione delle flogosi acute, alla cui origine ci sono cause locali (ipertrofia della tonsilla faringea, malformazioni anatomiche e funzionali) e generali (allergia, alterazioni mucociliari, deficit immunologici). Le riniti allergiche sono caratterizzate da una risposta infiammatoria IgE-mediata e da un infiltrato tipicamente eosinofilo. Le forme vasomotorie sono riconducibili all'alterazione della vasomotilità nasale, o sono secondarie all'infiltrazione flogistica ad opera di eosinofili, mastociti e neutrofili, o al rilascio di mediatori¹⁰. Sostanzialmente, sia le forme infettive che quelle infiammatorie hanno un meccanismo fisiopatologico unitario: la mucosa respiratoria presenta una diffusa distribuzione sottomucosa di cellule immunoflogistiche, che determinano una condizione infiammatoria di base, fisiologica e a scopo protettivo. Stimoli diversi possono indurre l'iperreattività di tale condizione flogistica, inducendone uno stato patologico. Partendo da queste premesse, l'attuale approccio terapeutico si è indirizzato, non solo verso la risoluzione dei sintomi clinici, ma anche al controllo, a lungo termine, di tale condizione di iperreattività patologica basale, riducendo l'edema della mucosa nasale e, in modo particolare, dei tre siti COM, RSE e RF.

Diagnosi

Nella pratica clinica sarà utile raccogliere sempre, un'attenta anamnesi familiare per valutare la presenza di familiarità immuno-allergica. In merito agli esami strumentali non si può prescindere dall'indagine video-endoscopica con sistemi a fibre ottiche. Tale metodica offre possibilità diagnostiche in precedenza inimmaginabili, soprattutto nell'inquadramento dei tre siti COM, RSE e RF. Qualora ne sussistano i presupposti clinico-anamnestici, sarà sempre utile un inquadramento allergologico, supportato dallo studio citologico della mucosa nasale per la ricerca di eosinofili, neutrofili o mastociti, cellule responsabili delle forme vasomotorie non allergiche. Solo in caso di diagnosi endoscopica accertante l'interessamento sinusale e/o dell'orecchio medio, è legittimato il ricorso alle tecniche di immagine radiologica: la TC è in grado di studiare esaurientemente il sistema osseo, mentre la RMN è di estrema utilità nella definizione di patologie interessanti i tessuti molli.

Terapia

Nel trattamento delle rino-sinuso-faringiti ribadiamo l'importanza di orientare la terapia, non solo nella cura della malattia distrettuale che ci interpella, ma anche nella risoluzione della patogenesi rinogena, con l'obiettivo di: ripristinare la ventilazione e la clearance mucociliare; controllare l'iperreattività mucosale basale patologica; rimuovere eventuali biofilm batterici rinofaringei. La terapia antibiotica sistemica va presa in considerazione nei casi di rino-sinuso-faringiti acute, che riconoscano un'eziologia batterica. I patogeni responsabili di tale quadri infettivi sono principalmente *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* e *Moraxella catarrhalis* conosciuti con lo pseudonimo di "infernal trio" proprio perché sono i germi più frequentemente coinvolti nel-

le infezioni batteriche acute a carico dell'orecchio medio e dei seni paranasali.

In considerazione della maggiore frequenza dell'eziologia virale nelle forme acute, il punto cardine della terapia sistemica resta ancora se e quando è necessario cominciare la somministrazione dell'antibiotico sistemico. Difatti, risulta sempre difficile identificare la sintomatologia che giustifichi l'uso dell'antibiotico già all'iniziale comparsa del quadro clinico. Una recente metanalisi ha evidenziato un'iperprescrizione di antibiotici per tale condizione patologica, dovuta alla mancanza di sintomi patognomonici che possano, da soli, giustificare la somministrazione dell'antibiotico sin dal primo momento, pur esistendo sintomi più suggestivi come: la febbre alta, la cefalea intensa e resistente agli antidolorifici, e la presenza di complicanze, quali l'edema orbitario, che rendono necessaria la scelta di iniziare la terapia antibiotica sistemica. Senza trascurare la durata della sintomatologia, in termini di numero di giorni, che risultata essere un parametro molto specifico in tal senso. In età pediatrica, comunque, la prescrizione dell'antibiotico è raccomandata, anche senza attendere la comparsa di segni clinici più importanti, con l'obiettivo primario di ottenere una più rapida risoluzione dell'infezione. Se l'antibiotico di prima scelta nelle infezioni del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico è ancora l'amoxicillina per via orale, per 10-14 giorni, in alternativa è possibile utilizzare l'associazione amoxicillina-acido clavulanico e le cefalosporine orali di terza generazione, come Ceftributen, Cefpodoxime, Cafixime. L'utilizzo dei macrolidi va riservato nel caso di sospetta o accertata allergia alle penicilline e cefalosporine. In definitiva, risulta evidente che partendo dalle indicazioni suggerite dalle linee-guida, il trattamento dovrà essere poi individualizzato e la scelta dovrà ricadere sul farmaco ritenuto più opportuno per quel tipo di paziente. A tale proposito, valga come esempio la scelta di impiegare in prima battuta una *cefalosporina* di 3° generazione, palatabile e in monosomministrazione giornaliera, che è particolarmente utile in età pediatrica dove la compliance del bambino resta uno dei fattori principali perché si ottenga un successo terapeutico.

Alla terapia sistemica, capace di curare la patologia dell'organo interessato, consigliamo in associazione la terapia inalatoria, opzione terapeutica capace di risolvere la *patogenesi nasale*. Oltre ad offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica (elevata concentrazione del farmaco nella sede dell'infezione, ridotte dosi terapeutiche, minore concentrazione sistemica, rapidità d'azione, riduzione degli effetti collaterali e, cosa ancora più rilevante età pediatrica, dose terapeutica non dipendente dall'assorbimento gastroenterico e dalla funzionalità epato-renale) essa interfaccia ottimamente con il distretto rino-sinuso-faringeo, per le sue specifiche caratteristiche anatomo-funzionali. La *terapia inalatoria*, inoltre, è legittimata da una fiorente letteratura, in cui si dimostra che le flogosi "nasali" sono sostanzialmente superficiali, a tutto vantaggio di un trattamento topico, e che le molecole nebulizzate si distribuiscano nelle vie aeree in modo nettamente più concentrato rispetto alla somministrazione sistemica endovenosa (rapporto di 6:1!). Purtroppo, la terapia inalatoria delle V.A.S. è eseguita, troppe volte, con pericoloso empirismo, senza rispettarne tre punti car-

dine: la giusta indicazione terapeutica; la corretta tecnica inalatoria; i farmaci adatti alla nebulizzazione.

Le *indicazioni terapeutiche* sono ben precise: tutte le flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti interessanti il distretto rino-sinuso-faringo-timpanico. Inoltre, la terapia inalatoria non esclude, ma sinergizza ottimamente con le terapie sistemiche.

La *tecnica inalatoria* è argomento di estremo interesse. La letteratura scientifica ben poco ha prodotto sulle tecniche inalatorie. Eppure l'esito terapeutico non può prescindere dalla tecnica utilizzata: è il device inalatorio, infatti, a condizionare dove e in che nodo si depositeranno le molecole nebulizzate, in rapporto al diametro che imporrà loro: il D.A.M.M. (Diametro Aerodinamico Mediano di Massa). Se il D.A.M.M. è di grandi dimensioni, le particelle si depositeranno nelle V.A.S.; se, invece, è di piccole dimensioni, le particelle raggiungeranno le vie aeree medio-inferiori. Nel 2000 la European Respiratory Society ha stabilito con la *terapia inalatoria distrettuale*, che:

- per le vie aeree superiori i *device endonasali* devono produrre micelle con D.A.M.M. superiore ai 10 micron;
- per le vie aeree inferiori i *device rino/oro-buccali* devono produrre micelle con D.A.M.M. inferiore ai 5 micron e maggiori di 2.

La terapia inalatoria delle V.A.S., quindi ha bisogno di *device inalatori endonasali* in grado di medicare perfettamente i tre siti: COM, RSE e RF. Nebulizzando albumina marcata con Tecnezio99 con varie tecniche inalatorie abbiamo dimostrato, in un lavoro pubblicato nel 2004, dove si depositano i medicinali erogati con i diversi device in uso, stabilendo che:

- lo *spray predosato*, specifico per il trattamento di COM e RSE, è utile nelle *riniti* e nelle *rino-sinusiti* (Fig. 2).
- la *doccia nasale* medicando tutte e tre i siti (COM, RSE e RF), è in grado di risolvere anche le *rino-faringo-otiti*, rimuovendo l'eventuale post-nasal drip, che nel bambino rappresenta la causa principale delle tracheo-bronchiti discendenti (Fig. 3). Quindi sono gli *unici device adatti* alle V.A.S.

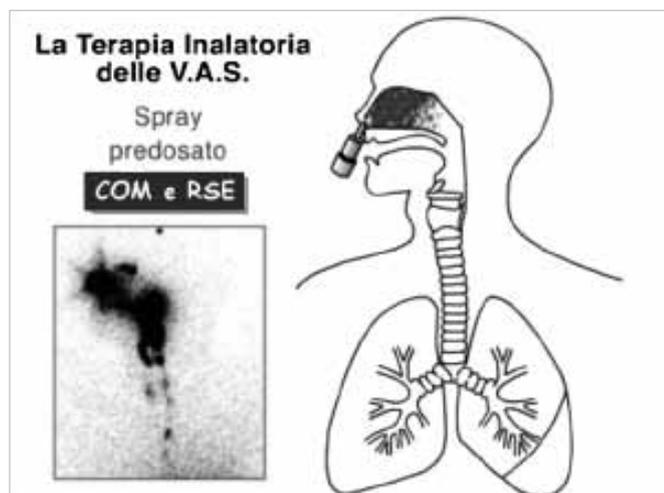


Fig. 2. Schema di penetrazione ed immagine scintigrafica dello Spray predosato.

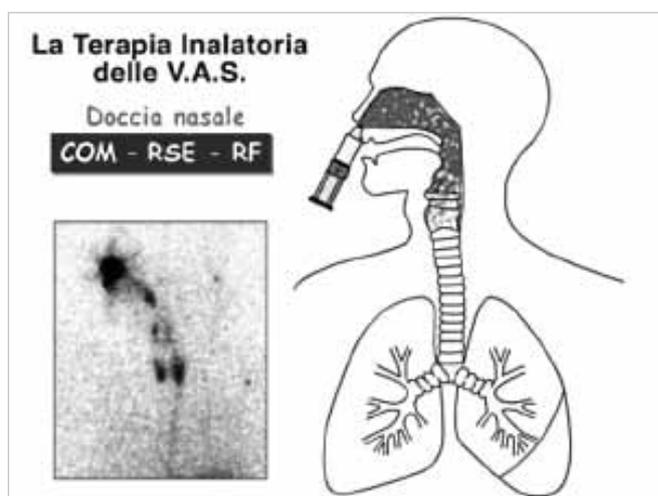


Fig. 3. Schema di penetrazione ed immagine scintigrafica della doccia nasale.

In merito ai *farmaci adatti alla nebulizzazione*, è interessante un accenno alle molecole farmacologiche più utilizzate. Le *soluzioni saline* rappresentano un presidio utile per il lavaggio del distretto nasale. Le ipertoniche (< 3% di NaCl) sono più valide nelle flogosi congestizie e ipertrofiche. I *corticosteroidi* rappresentano la classe d'eccellenza nella terapia inalatoria delle V.A.S. Sono eccellenti nel trattamento della iperreattività mucosale nasale e dell'ipertrofia dei turbinati e della tonsilla adenoidea. L'uso dei *mucolitici* è indispensabile per rimuovere, non solo gli essudati mucosi, favorendo l'azione di altre molecole (specialmente i corticosteroidi, ben noti per la loro lipofilia), ma anche gli eventuali biofilm, veri e propri alberghi a "5 stelle" per i batteri patogeni. L'associazione con l'*antibiotico topico* (Tiamfenicolo), riesce ad eradicare negli strati più profondi i patogeni responsabili di ricorrenza.

Conclusioni

La funzionalità del distretto rino-sinuso-faringeo, e in modo particolare dei tre siti COM, RSE e RF, vere "centraline fisiopatologiche" respiratorie, è fondamentale per la salute di tutto l'albero respiratorio. La congestione nasale, rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi aeree, spesso complicate da sovrapposizioni batteriche. Se cronica e/o ricorrente, essa può determinare, oltre a sintomi respiratori specifici, una serie di alterazioni comportamentali che si traducono in un netto peggioramento della qualità di vita, permettendoci di affermare che la pervietà nasale e la salute dell'albero respiratorio sono alla base della Salute dell'individuo. Nel trattamento delle patologie respiratorie, sia delle V.A.S. (otite, sinusite, faringo-laringite) che delle V.A.I. (tracheo-bronchiti), vorremmo ribadire l'importanza di orientare la terapia, non solo nella cura della malattia distrettuale che ci interpella, ma anche nella risoluzione della patogenesi rinogena. Noi consideriamo la terapia inalatoria una valida opzione terapeutica per tale obiettivo.

Bibliografia

- ¹ Togias A. *Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration.* J All Clin Immunol 2003;6:1171-83.

- 2 Wigand ME, Steiner W, Jaumann MP. *Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa*. *Endoscopy* 1978;10:255-60.
- 3 Dykewicz MS. *Rhinitis and sinusitis*. *J All Clin Immunol* 2003;111:S520-9.
- 4 Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. *Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood*. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
- 5 Brandzaeg P. *Immunobarrriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways*. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988;105:172-80.
- 6 Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.
- 7 Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. *Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function?* *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:872-8.
- 8 Diot P, Bonfil P, et al. *Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France*. *Eur Resp Rev* 2010;72:206-9.
- 9 Varricchio A, Barillari U, Segreto M, et al. *The correct inhalation therapy of upper respiratory tract*. *It J Allergol Clin Immunol* 2004;14:1111-6.
- 10 Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Intranasal flunisolide treatment in children with Adenoidal Hypertrophy*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2007;20:121-31.
- 11 Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence*. *European Journal of Inflammation* 2007;5:1721-7.
- 12 Varricchio A, Ciprandi G, Capasso M, et al. *Intranasal TAF treatment in children with acute bacterial rhinopharyngitis*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2008;21:625-9.
- 13 Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. *Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data*. *Lancet* 2008;371:908-14.
- 14 Esposito S, Principi N. *Rinosinusite acuta e subacuta in età pediatrica - Linee guida SIP 2008*. *Area Pediatrica* 2008;3:23-8.

Fisiopatologia delle basse vie aeree

F. Visciotti, E. di Palma, L. Bertelli, S. Cazzato
 UO di Pediatria - Direttore Prof A. Pession, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Introduzione

La terapia inalatoria è una modalità di trattamento delle patologie delle vie aeree che presenta dei vantaggi rispetto alla somministrazione sistemica dei farmaci tra i quali il raggiungimento di concentrazioni elevate direttamente nell'organo bersaglio. Da ciò consegue un utilizzo di dosi minori di farmaco rispetto la somministrazione sistemica, con riduzione delle manifestazioni collaterali e un inizio dell'effetto terapeutico relativamente più rapido. L'efficacia del trattamento inalatorio è ovviamente legata al raggiungimento delle vie respiratorie attraverso il flusso aereo. Molteplici fattori influenzano la distribuzione del flusso aereo inspiratorio tra i quali il volume polmonare, la frequenza respiratoria, le caratteristiche anatomiche delle vie aeree, la severità e natura della patologia polmonare.

I principali meccanismi che regolano il trasporto e la deposizione delle particelle di aerosol nelle vie aeree includono l'impatto inerziale, la sedimentazione o impatto gravitazio-

nale, la diffusione Browniana e, in misura meno importante, la turbolenza del flusso e la precipitazione elettrostatica.

Pattern di deposizione degli aerosol nelle vie aeree

A. L'impatto inerziale è responsabile della deposizione delle particelle sul faringe e sui bronchi di maggior calibro. Tale fenomeno occorre in condizioni di flusso elevato ed è dovuto al fatto che le particelle di dimensioni superiori a 5 micron non seguono i repentini cambiamenti di direzione dell'aria inspirata a livello delle alte vie aeree e delle biforcazioni delle stesse. Il flusso aereo cambia continuamente di direzione a causa della suddivisione dicotomica dei bronchi, mentre la quantità di moto propria delle particelle tende a mantenere la loro traiettoria: in tal modo finiscono per impattare sulla parete delle vie aeree. L'impatto inerziale è tanto maggiore quanto più sono grandi le dimensioni delle particelle e quanto maggiore è la velocità di flusso.

B. La sedimentazione o impatto gravitazionale avviene prevalentemente nelle vie aeree distali e negli spazi alveolari dove si determinano condizioni di basse velocità di flusso e distanze minime tra le particelle e le pareti anatomiche. La deposizione delle particelle per gravità aumenta con l'aumentare delle dimensioni delle stesse e del tempo di pausa respiratoria, dunque del tempo di permanenza delle particelle a livello delle vie aeree distali (fenomeno tempo-dipendente). Il meccanismo di deposizione gravitazionale coinvolge in particolare le particelle di dimensioni intermedie, mentre quelle maggiori sono soggette all'impatto inerziale e quelle minori al fenomeno di diffusione.

C. La diffusione Browniana si verifica in condizioni di velocità di flusso assente o estremamente basso che si determina tipicamente a livello degli spazi alveolari. È la risultante del moto casuale (moto browniano) delle particelle conseguente alla collisione con le molecole che compongono l'aria respirata. Questo fenomeno aumenta con il decrescere delle dimensioni delle particelle ed è il meccanismo dominante per particelle di diametro inferiori a 0,5 micron.

D. Altri meccanismi di deposizione dell'aerosol sono il flusso turbolento, che determina un cambiamento continuo di direzione delle particelle, fenomeno che occorre a livello delle alte vie aeree e bronchi principali e la precipitazione elettrostatica sulle pareti delle vie aeree delle particelle elettricamente cariche.

Aspetti condizionanti la deposizione degli aerosol nelle vie aeree

Fattori anatomici età dipendenti e alterazioni fisiopatologiche presenti in corso di malattie polmonari sono fattori che influenzano in maniera significativa la distribuzione dei farmaci per via inalatoria e, conseguentemente, il pattern di deposizione.

Le malattie respiratorie sono spesso accompagnate da riduzione del calibro delle vie aeree, da modificazioni della compliance polmonare e alterazione della ventilazione per fusione. Nel bambino più piccolo, le peculiarità anatomiche delle alte vie aeree, il tipico pattern respiratorio prevalentemente nasale e a volume corrente, il ridotto calibro delle vie aeree, che predispone a broncostruzione da edema,

ipersecrezione e spasmo muscolare, sono fattori addizionali che alterano il pattern di deposizione polmonare e la penetrazione degli aerosol nelle vie aeree distali. L'elevata frequenza respiratoria spesso associata alla patologia polmonare riduce ulteriormente la deposizione degli aerosol in particolare in bambini piccoli e/o affetti da prematurità o da patologie polmonari croniche quali la broncodisplasia.

Inoltre, sono da tenere in considerazione aspetti del tutto particolari come, ad esempio, la disponibilità di dispositivi adeguati per la somministrazione del farmaco, il grado di aderenza al trattamento proposto e il pianto, che riduce sensibilmente la deposizione nelle vie aeree distali.

Complessivamente nei bambini più piccoli rispetto a quelli più grandi e soggetti adulti, la deposizione degli aerosol prevale a livello delle alte vie aeree e dei bronchi centrali di maggior calibro, mentre è minore la penetrazione nelle vie aeree distali.

Conclusioni

La terapia per via inalatoria rappresenta in generale un approccio razionale al trattamento delle malattie delle vie aeree. È da tenere presente che vi sono caratteristiche anatomiche e fisiopatologiche proprie dell'età infantile che influenzano significativamente il pattern di deposizione dei farmaci somministrati e dunque l'efficacia del trattamento.

Bibliografia

- 1 Darquenne C. *Aerosol Deposition in Health and Disease*. J Aerosol Med Pulm Deliv 2012;25:140-7.
- 2 Milanese E, Romei I, Piacentini G. *Aerosolterapia delle basse vie aeree: i presupposti fisiopatologici*. Pneumologia Pediatrica 2003;12:23-7.
- 3 Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, et al. *Inhalation therapy in asthma; Nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children*. J Pediatr 1999;135:28-33.
- 4 Amirav I, Newhouse MT. *Deposition of small particles in the developing lung*. Paediatr Respir Rev 2012;13:73-8.
- 5 Sangwan S, Gurses BK, Smaldone GC. *Facemasks and Facial Deposition of Aerosols*. PediatrPulmonol 2004;37:447-52.
- 6 Everard ML. *Trying to deliver aerosols to upset children is a thankless task*. Arch Dis Child 2000;82:428.
- 7 Marguet C, Couderc L, Le Roux P, et al. *Inhalation treatment: Errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children*. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:224-30.
- 8 Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, et al. *Fluticasone versus HFA beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev 2006 Apr 19. CD005309.

Terapia inalatoria: aspetti pratici

S. Di Pillo, A. Scaparrotta

La somministrazione dei farmaci per via inalatoria è il cardine della terapia dell'asma; i vantaggi consistono in un rapido ed efficace miglioramento clinico, nella possibilità di impiegare dosaggi ridotti rispetto ad altre vie di somministrazione con una minore incidenza di effetti indesiderati sistemici e nella facilità di distribuire il farmaco a livello dell'apparato respiratorio. L'aerosolterapia costituisce al tempo stesso un'area critica nella quale si registra uno dei più bassi livelli di affidabilità del paziente nell'esecuzione della terapia.

Il fallimento nel trattamento dei sintomi cronici e degli attacchi acuti di asma va in parte addebitato al fatto che i farmaci, per la scorretta modalità di inalazione, non raggiungono l'organo bersaglio in concentrazioni adeguate. La sedimentazione delle particelle è legata alle loro dimensioni: è in base al diametro fisico delle particelle che dipende la loro penetrazione nell'albero respiratorio a diversa profondità. Il MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) è il diametro mediano delle particelle più piccole ed il 50% è disperso in particelle più grandi. Il diametro ideale affinché le goccioline raggiungano tutto il tratto respiratorio è circa 5 micron. Le particelle con diametro grande sono assorbite dal primo tratto respiratorio, quelle piccole raggiungono bronchioli ed alveoli. I fattori che condizionano l'ottimizzazione della terapia inalatoria dipendono dal paziente (età, parametri ventilatori, compliance), dal tipo di farmaco (caratteristiche fisico-chimiche, osmolarità), dalle metodiche di nebulizzazione del farmaco e dal tipo di apparecchio per aerosol, ossia nebulizzatori, inalatori pressurizzati predosati (pMDI) ed inalatori a polvere secca (DPI). Secondo le Linee Guida Gina 2011 la scelta del dispositivo per inalazione aerosolica dipende dall'età del bambino (Tab. I).

I bambini mostrano un pattern respiratorio altamente variabile: infatti, nel pianto il flusso inspiratorio del bambino aumenta, determinando un incremento dell'impatto delle particelle a livello dell'orofaringe. I bambini più grandi sono in grado d'inalare lentamente e di trattenere il respiro per 5-10 secondi e questa metodica permette alle particelle di aerosol di depositarsi a livello delle regioni periferiche del polmone. I Nebulizzatori tradizionali pneumatici producono l'aerosol mediante un flusso di aria compressa che crea turbolenza in un'ampolla appositamente predisposta; maggiori sono flusso e pressioni, minore è il diametro delle particelle. Il volume da nebulizzare è di 4-5 ml con l'ampolla ed il tempo di esecuzione medio dell'aerosol classico è dai 10 ai 15

Tab. I. Scelta del dispositivo per inalazione aerosolica in base all'età del bambino.

| ETÀ | DISPOSITIVO DA PREFERIRE | DISPOSITIVO ALTERNATIVO |
|----------|--|--|
| < 4 anni | MDI* con camera di espansione e maschera facciale | Nebulizzatore con maschera o boccaglio |
| 4-6 anni | MDI* con camera di espansione con boccaglio o maschera facciale | Nebulizzatore con maschera o boccaglio |
| > 6 anni | MDI* con camera di espansione con boccaglio o erogatore di polvere | Nebulizzatore con boccaglio |

MDI*: aerosol in bombole pressurizzate

* Prescrivere i dispositivi solo dopo aver adeguatamente educato bambini e genitori

* Verificare la tecnica di inalazione con regolarità

Tab. II. Vantaggi e Svantaggi nell'utilizzo di nebulizzatori e pMDI.

| VANTAGGI NEBULIZZATORE | VANTAGGI pMDI |
|--|---|
| Facile da usare | Uso rapido |
| Possibilità di somministrare elevate dosi di farmaco | Compatto e portatile |
| Possibilità di somministrare miscele non precostituite di farmaco | Multidose |
| | Poco costoso |
| SVANTAGGI NEBULIZZATORE | SVANTAGGI pMDI |
| Tempi di erogazione lunghi (a volume corrente) | Tecnica inalatoria difficile |
| Spesso è ingombrante e scomodo, necessità di alimentazione elettrica e di manutenzione | Richiede l'uso di propellenti |
| Nell'ampolla resta sempre un residuo di 0,5-0,6 ml di farmaco in soluzione | Elevata deposizione orofaringea |
| | Mancanza di un conta-dose (non precisione della dose) |

minuti. Lo svantaggio di questi dispositivi è che una porzione significativa dell'aerosol erogato viene perduta durante l'espiazione o nelle pause respiratorie. Invece le nuove tecnologie di nebulizzazione offrono una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza e un significativo aumento dell'erogazione dei farmaci.

I nuovi Nebulizzatori (Smart Nebulizer) utilizzano una membrana traforata (Mesh) vibrante per generare le particelle di aerosol e hanno diversi vantaggi rispetto ai nebulizzatori pneumatici, quali la silenziosità, la velocità, la facilità di trasporto e possono funzionare con alimentazione a batterie o a corrente alternata. Inoltre, il fluido viene nebulizzato quasi completamente e per questo c'è la possibilità di ridurre significativamente la dose residua e lo spreco del farmaco.

Gli inalatori di aerosol dosati (pMDI= pressured Metered Dose Inhaler "spray") sono costituiti da una bomboletta all'interno della quale è contenuto il farmaco con il propellente e gli additivi. Alla compressione della valvola viene erogata una quantità costante di prodotto (da 25 a 100 microlitri). Gli spray però presentano alcuni problemi: a) mancanza di indicatore delle dosi residue; b) effetto balistico dovuto all'alta velocità di erogazione (120 Km/ora) che causa la deposizione della maggior parte della dose, a causa dell'impatto inerziale, nella cavità orale e sulla mucosa delle prime vie respiratorie; c) la necessità di una perfetta coordinazione tra erogazione del farmaco ed inalazione, per cui è necessario l'uso dei distanziatori (o camere di espansione).

I Distanziatori o Camere di Espansione sono dispositivi interposti tra paziente e pMDI: il farmaco viene dapprima spruzzato all'interno del dispositivo e successivamente inalato dal paziente. In questo modo non è necessaria una fine coordinazione ed il tempo utile per l'inalazione del farmaco aumenta. Gli attuali distanziatori sono in realtà delle "velved holding chamber" in quanto sono muniti di una valvola che aprendosi in inspirazione lascia passare il farmaco solo in questa fase, mentre chiudendosi in espirazione evita all'aria espirata di rientrare nel distanziatore. Il volume ideale della camera è quello massimo che il paziente può inalare con 1-2 inalazioni a volume corrente. In età pediatrica è consigliato l'uso del distanziatore con boccaglio o maschera facciale. Per utilizzare la metodica del MDI con il distanziatore in modo efficace è fondamentale che il pediatra scelga

per ogni paziente l'apparecchio più adatto e che il paziente venga istruito all'uso corretto della metodica.

La difficoltà di sincronizzare spruzzo-respiro ha indotto lo studio di un particolare aerosol dosato denominato "autohaler", uno spray dosato attivato direttamente dallo stesso atto inspiratorio. Tale dispositivo non può però essere usato con il distanziatore; inoltre, in caso di crisi asmatica, i pazienti pediatrici possono non disporre di un flusso inspiratorio sufficiente per l'innescò dell'erogatore.

Gli Inalatori di polvere secca (DPI = Dry Powder Inhalers) sono dispositivi che consentono l'aspirazione di un farmaco in polvere eliminando così il problema del propellente. La quantità e la qualità del farmaco inalato dipendono però dal flusso inspiratorio che deve essere elevato (> 50 l/min) e che deve raggiungere immediatamente un picco per non far depositare il farmaco in cavità orale, questo ne limita l'uso a pazienti con età superiore a 5-6 anni. Però se l'inalazione con DPI viene eseguita correttamente, diventa sovrapponibile, in termini di efficacia ed assorbimento sistemico, a quella dello spray dosato con distanziatore.

La scelta del dispositivo da usare per la somministrazione del salbutamolo per via aerosolica nella crisi acuta di broncospasmo è ancora molto dibattuta. Una revisione Cochrane afferma che nei bambini con asma acuto i pMDI muniti di distanziatore producono risultati almeno equivalenti ai nebulizzatori, non evidenziandosi differenze significative tra i due metodi di somministrazione nei ricoveri e nel miglioramento di PEF e FEV1. Tuttavia, l'uso del distanziatore sembra più vantaggioso per la durata significativamente più breve dei ricoveri nei reparti di emergenza e la frequenza cardiaca più bassa. Nella scelta del dispositivo per inalazione da utilizzare nell'asma acuto è importante considerare oltre ad efficacia, costo, sicurezza dell'apparecchio, anche l'età, le preferenze e la capacità del paziente ad utilizzare correttamente il dispositivo.

Bibliografia

- Cutrer KR. Gruppo di lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata. RIAP 2012;4.
 Radzik D. Linee Guida pratiche basate sull'evidenza sull'uso dei distanziatori nel trattamento dell'asma bronchiale infantile. RIAP 2008;22:22-40.

Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) 2011.
Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. *Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2006 Apr 19;(2):CD000052.
Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) 2009.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the management of Asthma 2007*.
Peters J, Stevenson M, Beverley C, et al. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaler devices used in the routine*

management of chronic asthma in older children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002;6:1-167.

Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al.; American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology*. Chest 2005;12:335-71.

Giovedì 11 aprile 2013 • ore 10,00-13,00
SALA D

Reazioni avverse a farmaci

Moderatori

Antonio Correra, Rocco di Nardo

Reazioni avverse a farmaci oggi

A. Capuano

La Farmacovigilanza è la disciplina che si occupa di valutare il rapporto beneficio/rischio di sostanze impiegate nell'uomo a scopo terapeutico o diagnostico. L'attività di Farmacovigilanza consiste nell'individuazione e nella segnalazione di tutte le reazioni avverse (ADR), che possono essere osservate durante l'impiego di un farmaco dopo la sua immissione in commercio. Questo monitoraggio consente di proteggere il paziente dai rischi collegati alle terapie farmacologiche e di ridefinire costantemente e con sempre maggiore precisione il profilo di sicurezza dei medicinali in modo da poter assicurare, anche tramite l'adozione di specifiche misure regolatorie, un rapporto beneficio/rischio favorevole. In particolare, la Farmacovigilanza si pone come obiettivi specifici quelli di identificare il più precocemente possibile eventi avversi precedentemente non osservati, migliorare la conoscenza del potenziale impatto e della gravità dei rischi prevedibili, identificare eventi che derivano da interazioni tra farmaci o che insorgono in particolari gruppi di popolazione, comprendere e valutare le relazioni causali tra eventi ed uso dei farmaci, identificare aumenti nella frequenza di reazioni avverse note. Le ADR, infatti, peggiorano significativamente la qualità della vita, aumentano i ricoveri in ospedale, prolungano i tempi di ospedalizzazione e incrementano la mortalità. L'esigenza della verifica e del continuo miglioramento della completezza dei dati della sperimentazione pre-marketing e la sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci (ADR) trovano radici in episodi risalenti agli anni '60, che hanno dato il segnale drammatico di un'adeguata conoscenza sulla sicurezza dei farmaci al momento della loro immissione in commercio. Infatti, durante la sperimentazione clinica di un farmaco, il breve tempo di osservazione, il numero limitato dei soggetti trattati, l'assenza di terapie e patologie concomitanti, pur consentendo una iniziale definizione del profilo di efficacia

del farmaco, non rendono possibile una corretta stima e una completa conoscenza delle possibili reazioni avverse. L'ambito sperimentale non fornisce un'esatta riproduzione delle condizioni reali; difatti, raramente i trial clinici di fase II o III includono pazienti anziani, donne in gravidanza, bambini. L'uso concomitante di altre sostanze, non previste durante la sperimentazione, inoltre, può modificare in modo sostanziale il profilo di sicurezza di un farmaco.

Un sistema di Farmacovigilanza che funzioni correttamente è essenziale per utilizzare i farmaci in modo sicuro, efficace e con fiducia.

Ad oggi, con l'entrata in vigore del Regolamento 1235/2010 la definizione di ADR è stata modificata affinché copra anche gli effetti nocivi e non voluti conseguenti non solo all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale. Le ADR sono state classificate da diversi autori in base al meccanismo d'azione (reazioni tossiche, allergiche, idiosincrasiche), alla frequenza (frequenti, occasionali e rare), alla successione cronologica (immediate o tardive), alla gravità (lievi, moderate e gravi). Il tipo di classificazione oggi più utilizzato è quello proposto da Rawlins e Thompson, secondo cui le ADR si distinguono in: a) reazioni di tipo A (*Augmented*), dose-dipendenti e prevedibili in funzione delle caratteristiche del farmaco. Esse possono derivare da un aumento dell'azione farmacologica. Alcuni esempi sono rappresentati dalla sedazione da antistaminici H1, l'ipokaliemia da diuretici, l'ototossicità da aminoglicosidi. b) reazioni avverse di tipo B (*Bizarre*), dose-indipendenti ed imprevedibili. Sono difficili da identificare prima che un farmaco sia immesso in commercio, sono spesso gravi e apparentemente non rappresentano un'estensione dell'azione farmacologica. Sono spesso di natura allergica, immunologica o idiosincrasia. Ne sono esempi lo shock anafilattico da penicilline, l'ipertermia maligna da anestetici, le anemie emolitiche in pazienti G6PD carenti. c) reazioni di tipo C (*Chronic*), reazioni croniche,

dose e tempo dipendenti. Necessitano di svariati anni per essere messe in evidenza; esempio è l'aumentata incidenza di tumori al seno indotta da contraccettivi orali. Tali reazioni sono spesso intrattabili, ma una volta note possono essere prevenute; d) reazioni di tipo D (*Delayed*), reazioni ritardate, come ad esempio la discinesia tardiva da neurolettici; e) reazioni di tipo E (*End of use*), reazioni da sospensione del farmaco; compaiono subito dopo la sospensione di un farmaco, ad esempio l'ischemia miocardica da sospensione di β -bloccanti. f) reazioni di tipo F (*Failure*), da insuccesso terapeutico, spesso legate ad interazione fra farmaci. Un esempio è la concomitante somministrazione di un induttore enzimatico insieme a contraccettivi orali, che può ridurre la loro efficacia.

Le strategie di indagine per valutare il profilo di sicurezza dei farmaci comprendono tecniche descrittive ed analitiche. Gli studi descrittivi (segnalazione spontanea, segnalazione spontanea organizzata, monitoraggio intensivo) aiutano a identificare e descrivere un fenomeno, a misurarne la prevalenza e a studiarne lo sviluppo e la distribuzione in differenti sottogruppi della popolazione. Questi studi non sono in grado di accertare il rapporto causa-effetto di una coppia farmaco/evento perché non implicano follow-up o analisi di eventi precedenti. Gli studi analitici, invece, esaminano l'eziologia, le cause, l'efficacia, utilizzando la strategia dei confronti. Si dividono in studi analitici sperimentali (sperimentazioni cliniche controllate) e studi analitici non sperimentali o studi osservazionali (studi caso controllo, studi di coorte e studi trasversali). Tra le metodiche più utilizzate dalla Farmacovigilanza, la segnalazione spontanea rappresenta l'approccio più importante nel rilevare le ADRs e con il miglior rapporto costo/efficacia. La segnalazione spontanea si può differenziare in aneddotica o volontaria organizzata. Nel primo caso, la segnalazione è rappresentata dalla comunicazione ad una rivista di un evento indesiderato insorto in un paziente, sotto forma di breve lettera o case report. La segnalazione organizzata, invece, si inserisce in un programma europeo a cui partecipano oltre 76 nazioni e si basa sulla compilazione di una scheda ministeriale. Secondo il decreto più recente in tema di farmacovigilanza (D.L. n. 219, Titolo IX, del 2006), non solo i medici, ma tutti gli operatori sanitari, come farmacisti, infermieri o ostetriche, sono tenuti a segnalare. Nel luglio del 2012 sono state adottate nuove disposizioni a livello europeo in tema di farmacovigilanza, al fine di promuovere e garantire una maggiore tutela della salute pubblica, a causa dell'aumento del numero e della gravità stessa delle reazioni avverse che insorgono durante un trattamento farmacologico. Tali disposizioni hanno lo scopo di migliorare non solo la sicurezza, ma anche l'uso e, quindi, l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci. Le nuove disposizioni europee riguardano l'adozione del Regolamento UE n. 1235/2010, che modifica il precedente Regolamento CE n. 726/2004, indirizzato ai farmaci autorizzati tramite procedura centralizzata e l'adozione della Direttiva n. 2010/84/UE, che modifica la precedente Direttiva n. 2001/83/CE indirizzata ai farmaci autorizzati tramite procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata. I cambiamenti introdotti sono molteplici e saranno resi esecutivi progressivamente, iniziando da quelli a maggior

impatto sulla tutela della salute pubblica. La nuova normativa prevede, inoltre, una razionalizzazione delle risorse da impiegare e del lavoro da svolgere mediante una procedura di condivisione, che vede coinvolti tutti gli Stati Membri. Ad ogni modo, le novità introdotte a livello nazionale, come divulgato dall'Agenzia Regolatoria, riguardano:

- Nuova definizione di reazione avversa, intesa ora come "effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale".

Pertanto, con tale definizione, che è indipendente dal tipo di uso del medicinale, saranno oggetto di segnalazione tutte le reazioni avverse, incluse anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off label, sovradosaggio ed esposizione professionale.

- Introduzione di un nuovo elenco di medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale, stilato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (es. prodotti contenenti nuove sostanze attive, biologici e biosimilari, prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali, prodotti soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC, ecc). Questi medicinali saranno identificabili dal foglio illustrativo che reccherà la dicitura "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale" preceduta da un simbolo nero.

- Tutte le segnalazioni di reazioni avverse confluiranno nel database europeo Eudravigilance ma con una tempistica diversificata a seconda della gravità della reazione (entro 15 giorni per le segnalazioni gravi ed entro 90 giorni per quelle non gravi).

Con tali novità normative e con la collaborazione e l'impegno di tutte le parti coinvolte (Istituzioni, operatori sanitari, cittadini) sarà possibile ottenere una maggiore trasparenza, rapidità ed efficacia.

"Desensibilizzazione": quando, come e per quali farmaci

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

L'allergia ai farmaci è una realtà che il clinico si trova sempre più spesso a fronteggiare nella pratica quotidiana. Essa si manifesta in modo eterogeneo ed ha un'eziologia multifattoriale. Le manifestazioni possono causare dei danni severi, tali da essere causa di morte del paziente. La ricerca in campo immunologico ha permesso di capire la maggior parte dei meccanismi che sono sottesi alle reazioni di ipersensibilità farmacologica, tuttavia non di prevenire le reazioni.

Nella maggior parte dei casi di fronte a un'ipersensibilità ad un farmaco, si evita l'utilizzo dello stesso. Tuttavia, per alcuni pazienti, il farmaco particolare può essere essenziale per una terapia ottimale. In queste circostanze, dopo aver condotto un'appropriate diagnosi, è possibile sottoporre il paziente a una desensibilizzazione. Negli ultimi anni si sono condotti molti studi per trovare soluzioni terapeutiche per farmaci salva vita (come nel caso dell'allergia all'insulina nei pazienti diabetici o ai b-lattamici nei soggetti affetti da fibrosi cistica) o per terapie non sostituibili per malattie croniche, come nel caso dei chemioterapici o degli anticorpi monoclonali.

La desensibilizzazione è definita come induzione di uno stato di temporanea tolleranza di un prodotto noto per essere responsabile di reazioni di ipersensibilità. Si avvale della somministrazione del farmaco a dosi progressivamente crescenti fino ad ottenere una dose cumulativa terapeutica in più ore ovvero in più giorni.

Si tratta di una procedura ad alto rischio utilizzato solo in pazienti in cui le alternative terapeutiche sono meno efficaci o non disponibile e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Sono stati sviluppati e sono utilizzati protocolli di desensibilizzazione nei pazienti con reazioni allergiche agli antibiotici (soprattutto penicillina, il cui primo protocollo risale al 1940), insulina, sulfamidici, agenti chemioterapici e biologici e molti altri farmaci. La desensibilizzazione è principalmente eseguita in reazioni IgE-mediate, ma anche dove non sono state dimostrate reazioni IgE farmaco-specifiche. La desensibilizzazione induce uno stato temporaneo di tolleranza, che può essere mantenuto solo con la somministrazione continua del farmaco. Così,

per i trattamenti come la chemioterapia, che hanno un intervallo medio di 4 settimane tra i cicli, la procedura deve essere ripetuta per ogni nuovo ciclo.

Queste situazioni si verificano di solito in pazienti con malattie croniche (fibrosi cistica, AIDS, immunodeficienze, malattie infiammatorie croniche), in cui il numero di farmaci che non danno luogo a resistenze progressivamente si restringe, fino a rendere indispensabile l'uso di farmaci verso cui si è avuta una reazione allergica.

Principi biologici della desensibilizzazione

Alcune reazioni avverse al farmaco sono reazioni d'ipersensibilità mediate da mastociti; un sottoinsieme delle stesse avviene attraverso un meccanismo IgE-dipendente: si parla quindi di allergie vere. Pazienti IgE sensibilizzati possono presentare un test cutaneo positivo per il farmaco, indicando che i mastociti (probabilmente attraverso IgE-farmaco-specifiche) sono le cellule principali responsabili di tali reazioni. Nella prima fase di attivazione dei mastociti il rilascio di

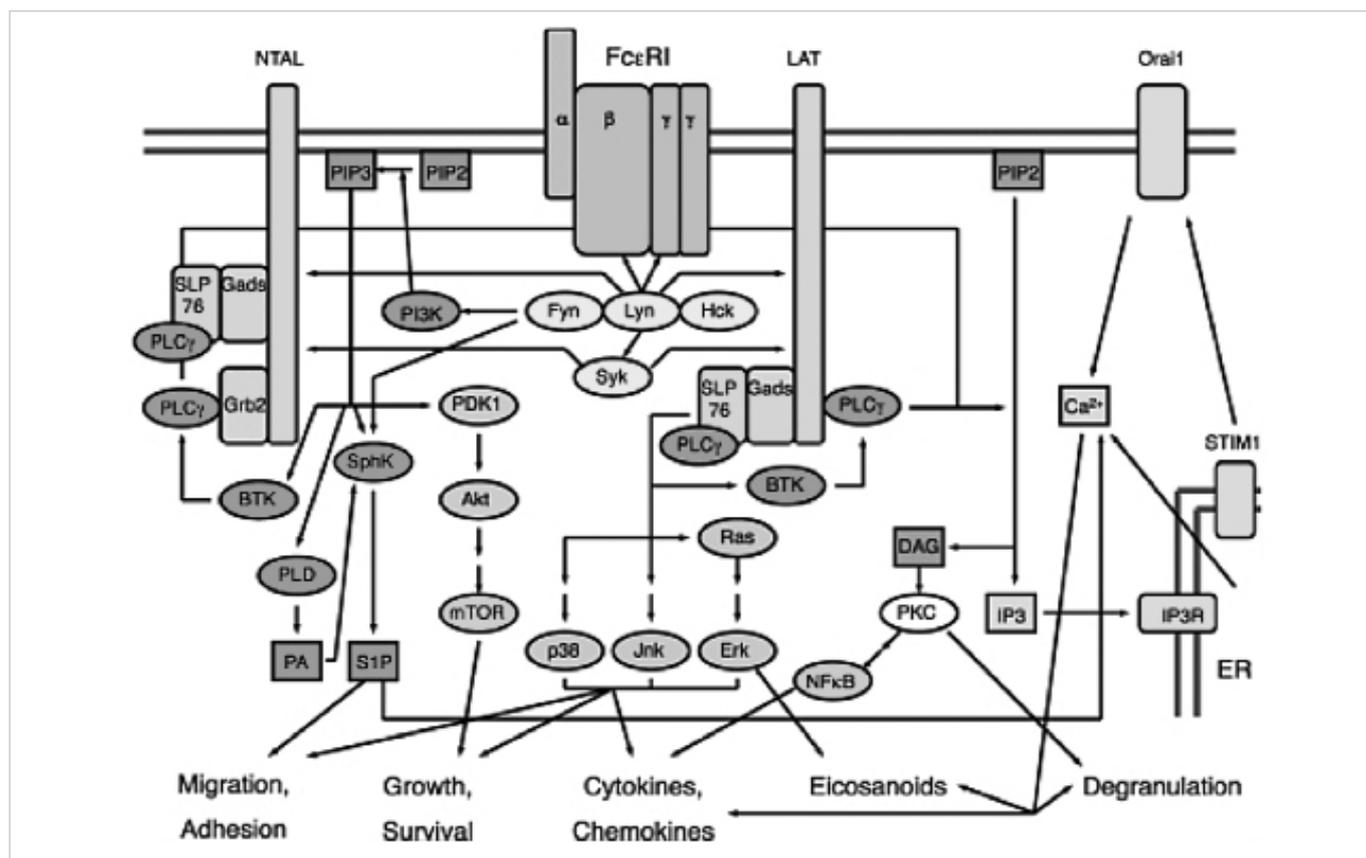


Fig. 1. Il recettore FcεRI dei mastociti trasmette il segnale di attivazione attraverso una rete di molecole di segnale e proteine adattatorie e determina la migrazione, l'adesione, la crescita e la sopravvivenza cellulare, la degranulazione, la produzione di eicosanoidi, di citochine e di chemochine. L'FcεRI che si trova sui mastociti è un complesso costituito da un tetramero α-subunità, una subunità β, e due subunità disolfuro-legate γ (blu). Il segnale prossimale dell'FcεRI è mediato da una chinasi della famiglia Src e Syk (giallo). Le proteine adattatorie includono LAT, NTAL/LAB/LAT2, Grb2, Gad, e SLP76 (azzurro). Vie di trasduzione del segnale lipidiche sono mediate da PI3K, SphK, PLD, e PLCγ (viola). La liberazione del calcio all'interno della cellula avviene attraverso un processo in due fasi, costituito dal rilascio iniziale di riserve di calcio intracellulare, seguita da influsso di calcio extracellulare (verde). Altre molecole di segnale e meccanismi comprendono il Btk, che collega l'attivazione di PI3K all'attivazione PLCγ (marrone); il Ras / MAPK pathways (arancione), la via PDK1/Akt/mTOR (grigio), il PKC (bianco), e l'NF-κB (rosa), PA, fosfatidico acido; IP3R, inositolo 1,4,5-trifosfato recettore. Adattata da Lawrence Wu. J Biol Chem 2011;286:32891-7.

mediatori dai granuli è rapidamente seguito da un aumento della sintesi di acido arachidonico dalla membrana, con formazione di prostaglandine e di leucotrieni. Durante la fase tardiva di attivazione dei mastociti si ha il rilascio di citochine come TNF α e IL-6, insieme a chemochine e ad altri fattori. Per superare la reazione avversa nei pazienti che necessitano di terapia di prima linea, sono stati creati rapidi protocolli di desensibilizzazione del farmaco per reazioni di ipersensibilità di tipo I. È una procedura che avviene tramite la somministrazione di piccole dosi progressivamente crescenti fino ad arrivare alla dose totale terapeutica del farmaco-allergene. Consente, in un tempo relativamente breve e in modo efficace e sicuro con il minimo pericolo per il paziente, una temporanea tolleranza clinica, che si perde se il farmaco non viene somministrato continuamente.

Attualmente, vi è un notevole interesse per lo studio dei meccanismi molecolari di desensibilizzazione, allo scopo di fornire bersagli farmacologici che permetteranno desensibilizzazione più sicure ed efficaci. Sono stati ipotizzati meccanismi diversi per spiegare l'insensibilità dei mastociti a determinate dosi di allergene.

I mastociti esprimono grandi quantità del recettore tetrametrico ad alta affinità (Fc ϵ RI) per la regione Fc delle IgE. Allergeni multivalenti attivano i mastociti attraverso il legame alle IgE e aggregano complessi IgE-Fc ϵ RI. Questi inducono l'attivazione della famiglia tirosina-chinasi Src (Lyn, Fyn, Hck) seguita dal reclutamento e l'attivazione della tirosina chinasi Syk. La fosforilazione di LAT da parte di Syk induce il reclutamento e l'attivazione di PLC γ , con conseguente mobilizzazione del calcio e la degranolazione dei mastociti (Fig. 1).

Principi della desensibilizzazione rapida e target cellulare e molecolare

L'obiettivo della desensibilizzazione rapida è indurre la tolleranza con pochi o nulli effetti collaterali all'aumento della dose terapeutica. Si parte da una dose iniziale, cui seguono, a intervalli fissi, incrementi di dose fino al raggiungimento della posologia target. La dose iniziale può essere da 10 a 1.000.000 di volte inferiore a quella target e gli incrementi di dose sono somministrati ogni 15-20 minuti. Ha avuto più successo, in termini di riduzione degli effetti collaterali, quando sono state incrementate le dosi raddoppiandole o triplicandole a ogni intervallo di tempo, piuttosto che aumenti di dieci volte ad ogni step. Tutti i protocolli clinici disponibili sono empirici e basati su prove ed esperienze cliniche caratterizzate da errori, in quanto i bersagli cellulari e molecolari di questo processo inibitorio non sono completamente noti.

I mastociti e/o i basofili sono i principali attori cellulari, dal momento che dosi subottimali di antigene, somministrate prima di una dose ottimale, rendono tali cellule non responsive

all'antigene, ma non ad altri stimoli che le attivano. È stato anche ipotizzato che dosi subottimali possono esporre la cellula a eccessive quantità di antigeni monomerici, che non sono in grado di legarsi alla superficie dei recettori ad alta affinità, ma che hanno la capacità di indurre una rapida internalizzazione dei recettori legati all'antigene, svuotando quindi la superficie cellulare dai recettori stessi. In vitro, la rapida desensibilizzazione dei mastociti umani riduce i livelli di molecole di trasduzione del segnale, ad esempio la syk, a causa della ubiquitinazione e della degradazione. (L'ubiquitinazione è la modificazione post-trasduzionale di una proteina dovuta al legame covalente di uno o più monomeri di ubiquitina. Tale legame porta, solitamente, alla degradazione della proteina stessa).

In natura ci sono basofili carenti della proteina syk, che non rispondono agli antigeni del farmaco, il che indica che la tirosin-chinasi syk è fondamentale per l'attivazione e per la desensibilizzazione.

In studi recenti STAT6, un trasduttore di segnale e attivatore di trascrizione, responsabile della trascrizione di IL-4 e IL-13, si è dimostrato essere coinvolto nella desensibilizzazione rapida. I mastociti carenti di STAT-6, infatti, sono in grado di rilasciare i mediatori durante la fase acuta di attivazione cellulare IgE, ma non le citochine della fase ritardata, come TNF- α e IL-6, determinando una impossibilità alla desensibilizzati all'antigene.

Bibliografia

- 1 Liu A, Fanning L, Chong H, et al. *Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century*. Clinical & Experimental Allergy 2011;41:1679-89.
- 2 del Carmen Sancho-Serra M, Simarro M, Castells M. *Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting Fc ϵ RI internalization*. European Journal of Immunology 2011;41:1004-13.
- 3 Macglashan D, Miura K. *Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1317-24.
- 4 Kepley CL, Youssef L, Andrews RP, et al. *Syk deficiency in non-releaser basophils*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:279-84.
- 5 Morales AR, Shah N, Castells M. *Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:575-80.
- 6 Legere HJ 3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T, et al. *A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity*. J Cyst Fibros 2009;8:418-24.
- 7 Morales AR, Shah N, Castells M. *Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:575-80.
- 8 Del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, et al. *Desensitization for hypersensitivity reactions to medications*. Chem Immunol Allergy 2012;97:217-33.

Le infezioni ricorrenti (IR)

Moderatori

Felice Nunziata, Gaetano G. Parisi

La vitamina D tra infezioni e atopia

I. Chinellato, F. Cardinale*, A. Boner

*Dipartimento di Pediatria, Università di Verona, * Dipartimento di Medicina e Pneumologia Ospedale Giovanni XXIII Bari*

Introduzione

La vitamina D è un composto organico richiesto dall'organismo e disponibile in quantità limitata. Per vitamina si intende un composto organico che non può essere sintetizzato in quantità sufficiente dall'organismo. La vitamina D è in realtà un ormone perché possiamo produrla in piccole o grandi quantità quando ci esponiamo al sole. Esistono due forme di vitamina D: vitamina D2 o ergo calciferolo e vitamina D3 o colecalciferolo. L'ergocalciferolo è prodotto nelle piante e lieviti sotto effetto delle radiazioni ultraviolette (UV); il colecalciferolo è prodotto invece dalla nostra cute sempre per effetto dei raggi UV.

La vitamina D viene prodotta a livello cutaneo inizialmente sotto forma di provitamina D che per effetto dei raggi solaridiventa previtamina D, poi idrossilata in posizione 25 a livello epatico e successivamente in posizione 1 a livello renale. La vitamina 1,25 è la forma attiva. Per molto tempo si è ritenuto che questo fosse l'unico meccanismo, in realtà è presente a livello di tante altre cellule anche del sistema immune. Quando la vitamina D è prodotta in quantità sufficienti parte un feed back negativo che regola il suo metabolismo. Per cui la somministrazione di dosi eccessive di questa vitamina ne attiva la degradazione ecco perché è meglio somministrare dosi corrette piuttosto che dosi massive ad intervalli più lunghi. Quindi, l'esposizione prolungata ai raggi solari sufficiente per produrre l'arrossamento della cute non determina produzione tossica di vitamina D perché ad un certo punto vengono sintetizzate forme biologiche inattive. Inoltre, la melanina blocca i raggi UV impedendo che essi raggiungano il 7 deidrocolesterolo, precursore cutaneo della vitamina D; usando schermi solari il bambino non produrrà vitamina D, però, poiché bisogna proteggere dall'insorgenza di tumori cutanei, la vitamina deve essere somministrata dall'esterno come integrazione. L'intensità dei raggi UV dipende dalla stagione, infatti in inverno i raggi sono più obliqui, mentre in estate sono più perpendicolari, e dalla distanza dall'equatore. Uno studio fatto a Boston ha dimostrato che l'esposizione solare per 5-10 minuti tra le 10 e le 15 durante primavera, estate ed autunno fa sì che le persone chiare siano in grado di produrre quantità sufficienti di vitamina. Alla stessa latitudine bambini di razza nera l'esposizione alla stessa quantità di radiazioni deve essere 5-10 volte più lunga per ottenere la stessa quantità di vitamina D. Oggi i bambini stanno molto poco all'aria aperta per cui l'esposizione solare non è sufficiente per produrre quantità adeguate di

vitamina D.

In aggiunta persone che vivono al di sopra del 35° di latitudine non possono produrre quantità adeguate di vitamina D nei mesi invernali indipendentemente dal tempo che trascorrono all'aria aperta. Al di sotto del 35° di latitudine c'è tutta l'Italia e persino gli abitanti di Pachino, città più a sud della Sicilia posizionata al 35° parallelo, durante i mesi invernali non producono quantità sufficienti di vitamina D per effetto dell'esposizione ai raggi solari, per cui la stessa deve essere supplementata con gli alimenti.

Esiste un recettore per la vitamina non solo presente a livello dell'osso, ma nella maggior parte dei tessuti e gli enzimi in grado di attivare la vitamina D sono presenti in realtà nelle cellule epiteliali, nelle cellule del sistema immune oltre a fegato e rene, quindi la vitamina D esercita effetto che va ben al di là del suo effetto di regolazione dell'omeostasi calcica sull'osso. Per ottenere effetti extraossei molto probabilmente c'è bisogno di una quantità maggiore di substrati. I dosaggi che siamo abituati a dare per la prevenzione del rachitismo non sono sufficienti per ottenere effetti immunologici cioè di immunoprotezione.

La vitamina D ha effetti sullo sviluppo osseo, sul sistema immune, sul cervello ed è un importante regolatore della crescita del polmone.

La vitamina D si lega al recettore vicino al recettore per acido retinoico e viene attivata trascrizione di RNA messaggero per la codifica di sintesi o la soppressione di alcune proteine. La vitamina D controlla il 3% del nostro patrimonio genetico. La capacità di diversi tessuti di produrre dipende dal tessuto stesso ecco perché può avere effetti diversi.

La concentrazione si studia misurando il livello sierico di 25 idrossivitamina D (non di 1-25 idrossivitamina D che è metabolizzata molto rapidamente) espressione di concentrazione dell'ormone presente nell'organismo. I livelli di vitamina D sono regolati dal paratormone; si parla di difetto per valori < 20 ng/ml, il livello ideale è compreso tra 20 e 100 ng/ml, il rischio di intossicazione si ha per valori > 150 ng/ml. In passato era usato come cut off 100 ng/ml e livelli < 5 ng/ml si associavano a rachitismo e osteomalacia. I soggetti più a rischio di deficit sono gli adolescenti obesi e gli anziani.

Vitamina D e infezioni

È da tempo noto che il difetto di tale vitamina è associato a rischio di Tubercolosi infatti i sanatori venivano posti in alta montagna o al mare affinché i malati potessero produrre quantità maggiori di vitamina D. Il meccanismo protettivo è legato alla produzione di peptidi antimicrobici come la catelicidina.

In uno studio è dimostrato come una singola dose di vitamina D sia in grado di aumentare l'immunità ai micobatteri: 192

soggetti adulti a contatto con malati venivano randomizzati con 2,5 mg di ergocalciferolo o placebo e seguiti per 6 settimane e poi si andava a valutare l'abilità del sangue di limitare la crescita dei micobatteri con la luminescenza.

La luminescenza era minore in chi aveva assunto vitamina D rispetto a chi aveva ricevuto placebo, aumentando la risposta innata verso i micobatteri tubercolari.

Ci sono altri dati riguardanti la bronchiolite. Si è dimostrato che la concentrazione di vitamina D nel sangue cordonale è minore nei soggetti che svilupperanno infezioni delle basse vie respiratorie indotte da VRS rispetto ai soggetti con infezioni delle basse vie non da VRS. Inoltre, più bassi sono i livelli dosati, più grave è il sintomo. Quindi potrebbe essere utile supplementare la mamma durante la gravidanza.

Altri dati sono presenti per la polmonite grave: la % di neutrofili circolanti quando la vitamina D è > 30 ng/ml e che la % di fallimento della terapia è più alta nei soggetti con livelli insufficienti di vitamina. Quindi si associa con esito della polmonite e difetto del sistema immune.

Nei bambini che finiscono in terapia intensiva per bronchiolite o polmonite vi sono valori di vitamina D inferiori. C'è associazione tra livelli di vitamina D e infezioni delle alte vie respiratorie e questa associazione è più alta nei pazienti con asma.

Il difetto di vitamina D si verifica anche di frequente nei bambini con HIV.

Anche nei pazienti con fibrosi cistica i livelli di vitamina D dovrebbero essere controllati ogni anno e mantenuti tra 30 e 60 ng/ml. Il fabbisogno giornaliero varia dai 400 UI/ml per bambini con età inferiore a un anno a 800 UI/ml per quelli più grandi. Valori < 30 ng/ml sono considerati come un difetto.

Vitamina D e atopia

La percentuale di bambini che sviluppano dermatite atopica nel primo anno di vita è aumentata in quelli che nascono in autunno rispetto alla primavera perché in autunno e in inverno si riduce l'esposizione ai raggi solari. Inoltre, i valori di IgE specifiche per uovo (buon marcatore per la marcia allergica) sono più alti nei bambini nati in autunno.

Se si valuta la prevalenza di eczema e allergia alimentare in rapporto alla latitudine, il rischio è minore per chi nasce vicino all'equatore.

C'è inoltre una correlazione tra la severità della dermatite atopica valutata con indice Scord e i valori di vitamina D. Il rischio che un soggetto abbia IgE spec per alimenti all'età di 5 anni si riduce del 44 % se la mamma ha assunto dosi adeguate di vitamina in gravidanza.

La vitamina D protegge il soggetto con dermatite atopica riducendo l'espressione del CLA (recettore presente sul T linfocita per ancoraggio alla cute) a livello dei linfociti. Quindi l'homing dei T linfociti si riduce in presenza di dosi adeguate di vitamina D. Inoltre l'esposizione di cheratinociti alla vitamina D aumenta l'espressione di catelicidina, peptide antimicrobico.

Quindi, nell'individuo atopico con maggiore rischio di infezione da stafilococco la supplementazione di vitamina D e l'esposizione ai raggi UV fa esprimere più RNA messaggero per la sintesi di peptidi ad azione difensiva. Inoltre, c'è interazione tra difetto di vitamina D e sensibilizzazione

ad allergeni: il difetto cordonale di vitamina favorirebbe in particolare la sensibilizzazione ad alimenti ed alcuni polimorfismi genetici aumenterebbero questo rischio.

Nell'80% di bambini con asma è presente il deficit di vitamina D. Anche in questo caso esiste una variazione stagionale: i livelli sono più bassi in inverno, aumentano in primavera fino all'estate e si mantengono in autunno. La prevalenza dell'asma varia in rapporto alla latitudine: negli Stati Uniti a sud la prevalenza di asma è del 7%, verso il Canada (più distante dall'equatore) sale all'11%. Inoltre, una modificazione di 10° di latitudine da sud verso nord si associa ad aumentato rischio di avere asma dell'1,2%. Il difetto di vitamina D è un forte predittore di asma nel bambino.

In uno studio condotto su più di 240.000 bambini il rischio di avere asma aumentava nei nati in inverno e in autunno.

I geni controllati dalla vitamina D sono regolati nel terzo trimestre di gravidanza, periodo in cui si formano vie aeree distali per cui è importante che la mamma abbia livelli normali di vitamina D in gravidanza.

Valutando gli studi negli animali questo dato è confermato: in topi nati da mamme deplete di vitamina D è più basso il volume toracico, sono aumentate resistenze aeree ed è aumentata l'elastanza.

In un altro lavoro fatto su topi knock out per il recettore della vitamina D è dimostrato come nei topi omozigoti per il difetto c'è un'assenza di recettore e si ha aumento delle resistenze polmonari, confermando il dato che il difetto in gravidanza aumenta il rischio di asma. Inoltre, i linfociti stimolati mostrano un fenotipo pro-infiammatorio e questo persiste nonostante supplementazione successiva di questi topolini.

Nell'uomo esistono studi contrastanti.

In uno studio condotto a Boston si è visto che il bambino nato da mamma con livelli ottimali di vitamina D ha una probabilità del 61% in meno di avere respiro sibilante ricorrente.

Lo stesso dato è confermato in Scozia: nei bambini nati da mamma con livelli di vitamina D aumentati si dimezza il rischio di respiro sibilante e se è presente il deficit c'è poca risposta ai broncodilatatori.

Questo dato non è confermato da uno studio fatto in Inghilterra in cui bambini nati da mamme con valori superiori a 75 nmol/litro avevano un rischio aumentato di atopia, anche se questo lavoro viene in parte criticato.

Per cui comunque è necessario non aver valori deficitari né eccessivi di vitamina D per cui è opportuno dosarla in gravidanza per portarla a valori ideali.

Più evidenti sono i rapporti tra riacutizzazione dell'asma e i livelli di vitamina D. In uno studio in Costa Rica in 616 asmatici i livelli di vitamina D erano inversamente associati al valore di IgE totali ed eosinofili, ospedalizzazione, uso di Fans, aumentata iperreattività bronchiale.

In uno studio condotto a Verona solo il 9% dei bambini aveva livelli sufficienti di vitamina D (superiore a 30 ng/ml) e più alto era il livello, migliore era la funzione respiratoria, il controllo dell'asma secondo le linee guida GINA e calcolato in base al C-act. Inoltre vi era associazione tra la positività al test da sforzo e livelli di vitamina D.

Questi lavori sono stati confermati a Londra: livelli bassi di vitamina D sono stati associati a ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale, quindi contrazione più efficiente e broncospasmo.

Paradosso della vitamina D nell'atopia

Alcuni autori dicono che il ruolo della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento non è completamente chiaro. Infatti, in una coorte finlandese la supplementazione di vitamina D sembrerebbe essere associata ad un aumentato rischio di atopia e rinite allergica nelle epoche successive.

In altre coorti l'apporto più alto di vitamina D in gravidanza era associato con la riduzione del rischio di malattie allergiche e respiro sibilante.

Esistono dunque due ipotesi:

- 1 l'eccesso di vitamina D favorisce l'atopia
- 2 il difetto di vitamina D è una delle cause dell'epidemia di allergie osservata negli ultimi anni.

C'è una spiegazione a questo paradosso?

Il calcitriolo sopprime la maturazione delle cellule dendritiche e consecutivamente lo sviluppo dei Th1 bloccando il segnale dell'IL12; riduce la produzione di INF gamma, IL2 e IL5, mentre aumenta IL4 che è una citochina tipica dell'atopia.

Quindi studiando l'effetto puro della vitamina D si potrebbe pensare che effettivamente la vitamina D induca la comparsa di atopia.

Vi sono evidenze di come la vitamina D possa determinare un passaggio da Th1 a Th2 con comparsa di allergia.

Hyponen et al ci forniscono un dato interessante. Se si va a vedere la vitamina D come si modifica nei mesi in soggetti seguiti dalla nascita fino a 45 anni e come si modificano le IgE tot, si vede che le IgE tot sono aumentate sia per valori più alti che per valori più bassi di vitamina D, mentre esiste un valore intermedio che ha un effetto regolatore.

Esiste una finestra perché la vitamina D avrebbe effetto sulle cellule Treg esercitato se i livelli della vitamina sono ottimali attraverso la produzione di IL10 con effetto immunomodulante e soppressivo dell'infiammazione allergica. Se la vitamina D è carente o è presente in eccesso i Treg non possono funzionare normalmente ed è possibile che non si riesca a controllare né la risposta Th1, favorendo l'autoimmunità, né quella Th2 da cui dipende la risposta allergica.

Bibliografia

- Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al. *DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27*. *Nat Immunol* 2007;8:285-93.
- Saintonge S, Bang H, Gerber LM. *Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III*. *Pediatrics* 200;9123:797-803.
- Holick MF. *Vitamin D deficiency*. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Rovner AJ, O'Brien KO. *Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:513-9.
- Holick MF. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
- Rosen CJ. *Clinical practice. Vitamin D insufficiency*. *N Engl J Med* 2011;364:248-54.
- Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, et al. *Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight*. *Thorax* 2007;62:1003-7.
- Liu PT, Krutzik SR, Modlin RL. *Therapeutic implications of the TLR and VDR partnership*. *Trends Mol Med* 2007;13:117-24.
- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. *Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children*. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. *Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma*. *Eur Respir J* 2011;37:1366-70.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. *Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children*. *J Pediatr* 2011;158:437-41.
- Liu X, Wang G, Hong X, et al. *Gene-vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study*. *Allergy* 2011;66:1442-8.
- Kull I, Bergström A, Melén E, et al. *Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1299-304.
- Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship*. *Allergy* 2009;64:613-20.
- Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al. *Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966*. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037:84-95.

Venerdì 12 aprile 2012 • 08,30-09,30

SALA PLENARIA

Orticaria: sintomo o malattia?

Moderatori

Riccardo Asero, Ermanno Baldo

Orticaria Acuta

F. Paravati, P. Chiarello

UOC Pediatria, Presidio Ospedaliero S. Giovanni di Dio, ASP di Crotone

L'orticaria è una patologia di frequente riscontro in età pediatrica e causa comune di accesso in Pronto Soccorso.

Clinicamente è contraddistinta, in tutte le sue forme, dalla costante presenza del "pomfo", una lesione eritemato-edematosa fugace variamente associata a prurito. Nel lattante e nella primissima infanzia l'eruzione è prevalentemente edematosa a limiti non ben distinti. L'orticaria può essere variamente classificata. In base alla durata dei sintomi è possibile distinguere una forma acuta, di breve durata (< 6

settimane), prevalente nel bambino, da una cronica in cui la presenza dei pomfi cutanei si manifesta per un periodo più lungo, superiore a 6 settimane consecutive o con brevi intervalli liberi legati alla terapia.

L'orticaria acuta (OA) è la forma più frequente nel bambino. Riconosce spesso un meccanismo patogenetico non allergico, è solitamente lieve, di breve durata ed a risoluzione spontanea. Nel 40-60% dei casi, con un'anamnesi ben condotta, è possibile individuarne la causa.

| CAUSE DI ORTICARIA ACUTA IN ETÀ PEDIATRICA | % |
|--|------|
| Infezioni | 48,4 |
| Farmaci | 5,4 |
| Allergia | 2,7 |
| Punture di insetti | 1,7 |
| Idiopatica | 42,8 |

L'orticaria che segue o accompagna le comuni infezioni, specie quelle virali, è relativamente frequente nel bambino, soprattutto in età prescolare. Dura pochi giorni o al massimo qualche settimana, il più delle volte risponde bene al solo antistaminico e talvolta può recidivare in occasione di nuove infezioni.

Nelle forme di orticaria acuta di breve durata non sono indicate né indagini diagnostiche né diete particolari, solo il trattamento sintomatico. Eventuali accertamenti possono invece essere eseguiti nei casi in cui sussista un forte sospetto su una causa specifica.

L'accertamento eziologico dell'orticaria non può preliminarmente prescindere da un'accurata *anamnesi* (specie per quanto riguarda eventuali fattori scatenanti e sintomi sistemici associati) e da un attento *esame obiettivo* per valutare le caratteristiche delle lesioni (aspetto, dimensioni, durata, frequenza, presenza o meno di prurito, concomitanza o meno di angioedema) e la presenza di segni e sintomi di eventuali malattie associate. Tutto questo rappresenta infatti la guida per stabilire l'opportunità di eseguire o meno eventuali indagini diagnostiche mirate.

Il trattamento iniziale dell'orticaria è rappresentato dall'utilizzo di farmaci antagonisti dei recettori H₁ dell'istamina, in particolare quelli di II generazione che offrono una maggiore sicurezza, risultano privi di effetti avversi di tipo cardiotossico e anticolinergico e presentano effetto antiflogistico. Tra questi cetirizina, levocetirizina, loratadina e desloratadina sono tra i più utilizzati, alle dosi standard sono generalmente ben tollerati, anche nel bambino piccolo. Altri anti-H₁ di II generazione efficaci in monodose e approvati in Italia solo per un impiego dai 12 anni in poi, sono l'ebastina, la mizolastina, la fexofenadina e la rupatadina. L'oxatomide. Gli anti-H₁ di I generazione come la clorfenamina e l'idrossizina devono essere utilizzati con molta cautela nel bambino e non dovrebbero essere impiegati come farmaci di prima scelta a causa degli effetti secondari sul SNC. I corticosteroidi sistemici possono essere utilizzati per pochi giorni per ottenere un rapido controllo delle riacutizzazioni più gravi, specie se accompagnate ad angioedema oppure quando i sintomi non sono controllati dai soli antistaminici.

Bibliografia

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA-2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
- Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157:1116-23.
- Magerl M, Altrichter S, Boodstein N, et al. Urticaria - classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol* 2008;3:2-18.
- Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood. *Arch Dermatol* 1998;134:319-23.
- Bilbao A, Garcia JM, Pocheville I, et al. Round table: urticaria in relation to infections. *Allergol Immunopathol* 1999;27:73-85.
- Shah KN, Honig PG, Yan AC. Urticaria multiforme: a case series and review of acute annular urticaria hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics* 2007;119:1177-83.
- Ponvent C, Scheinmann P. Allergic and pseudoallergic reactions to analgesics, antipyretics and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Pediatr* 2007;14:507-12.
- Rallis E, Balatsouras DG, Kouskoukis C, et al. Drug eruptions in children with ENT infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:53-7.
- Sakurai M, Oba M, Matsumoto K, et al. Acute infectious urticaria: clinical and laboratory analysis in ninety patients. *Dermatol* 2000;27:87-93.
- Menniti-Ippolito F, Traversa G, Da Cas R. Niflumic acid and mucocutaneous reactions. *Pediatrics* 2006;117:253-4.
- Mann RD, Pearce GL, Dunn N, et al. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *Br Med J* 2000;320:1181-7.
- Layton D, Wilton L, Boshier A, et al. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006;29:897-909.
- Oxatomide: rischio di sovradosaggio nei bambini. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 08;6:267-71.
- Grant JA, Riethuisen JM, Moulart B, et al. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 h in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:190-7.

Orticaria cronica in età pediatrica

C. Caffarelli, M. Varini, G. Stringari

Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliera, Universitaria di Parma, Unità di Allergologia e Immunologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

L'orticaria cronica (OC) è definita dalla presenza di pomfi cutanei, con o senza angioedema per un periodo di 6 settimane consecutive o con brevi intervalli liberi, solitamente legati alla terapia¹. L'orticaria e l'angioedema sono da considerarsi espressione della stessa patologia, definita sindrome orticaria-angioedema, la cui diagnosi si basa sulle lesioni cutanee in assenza di test di laboratorio o indagini specifici. Clinicamente l'orticaria si presenta esclusivamente con pomfi nel 50% dei casi, con angioedema isolato nel 10% e con la contemporanea presenza di queste manifestazioni nel restante 40% dei casi¹. Per quanto concerne l'epidemiologia non si conoscono dati riguardanti l'incidenza dell'OC

in età pediatrica, mentre la prevalenza si stima compresa tra lo 0,1 e il 3%. Una lenta risoluzione della sintomatologia è stata dimostrata nel 35% dei casi nei 3 anni successivi alla diagnosi, in altri studi la percentuale di remissione saliva al 50% in un follow up medio di 3,8 anni. La difficoltà di identificare un fattore eziopatogenetico dell'OC comporta la necessità di ricorrere ad una classificazione che tenga conto dell'inducibilità delle lesioni. Si possono quindi distinguere una forma spontanea (o comune) in cui non è identificabile un fattore scatenante e una forma inducibile. L'OC vasculitica, rara nei bambini, e perlopiù in forma ipocomplementemica, e l'angioedema isolato, che nella forma familiare si associa al deficit quantitativo e funzionale di C1 inibitore, vanno distinte per le caratteristiche cliniche e anatomopatologiche dalle sopracitate varianti. Diversi fattori eziologici, attraverso meccanismi immunologici e non, sono coinvolti nell'attivazione del mastocita-basofilo e nella successiva liberazione di mediatori flogistici; tale meccanismo patogenetico è alla base dell'OC. Tra i fenotipi dell'OC comune, oltre alla forma idiopatica, la cui prevalenza, descritta in letteratura, è stimata tra 25% e 85%, si identificano la forma autoimmune, quella secondaria a infezioni, malattie sistemiche e cause genetiche (criopirinopatie). Uno studio controllato ha riscontrato la presenza di autoanticorpi funzionali IgG anti FcR1 α nel 47% dei bambini con OC, è pertanto verosimile che l'OC in età pediatrica riconosca una patogenesi autoimmune con una frequenza analoga a quella dell'adulto. L'aumentata frequenza di OC in bambini con infezioni in atto, e la successiva scomparsa dell'orticaria dopo la risoluzione di queste, potrebbe avvalorare il ruolo causale degli agenti infettivi nell'OC secondaria. Tuttavia le evidenze sull'eziologia virale, batterica e/o da infestazioni parassitarie sono deboli. L'associazione dell'OC con infezioni croniche occulte, da agenti batterici o virali, è stata occasionalmente descritta in letteratura nel bambino. Esistono segnalazioni di singoli casi di risoluzione dell'OC dopo terapia eradicante antiparassitaria, sebbene il riscontro di una parassitosi in corso di OC non risulti essere più frequente rispetto ad altri agenti infettivi. Alcune patologie autoimmuni si accompagnano all'OC. È stata stimata un'associazione con la tiroidite autoimmune nel 4,3% dei casi, inoltre nei bambini affetti da OC la prevalenza di malattia celiaca è sette volte più frequente rispetto alla popolazione generale e la dieta priva di glutine porta a remissione dei sintomi cutanei. Tra i fattori scatenanti dell'OC inducibile si riconoscono cause fisiche (dermografica, ritardata da pressione, da freddo, da calore, vibratoria, solare, acquagenica, colinergica); da considerare eccezionale l'eziologia da allergeni, pseudoallergeni, farmaci. L'OC entra in diagnosi differenziale con la mastocitosi, la scabbia, la dermatite erpetiforme, l'eritema nodoso e l'orticaria papulosa. L'angioedema isolato va differenziato dall'angioedema ereditario caratterizzato da un deficit dell'enzima C1-inibitore, dall'edema ipoproteinemico, LES, tumori di capo e collo e linfomi. Un'anamnesi accurata insieme alle caratteristiche delle lesioni cutanee (aspetto, durata, concomitante prurito e/o angioedema) indirizza il clinico verso la scelta di test diagnostici appropriati per l'identificazione della causa eziologica dell'OC. In prima istanza va indagata la durata delle lesioni orticarioidi, che

se superiore alle 24 ore indirizza verso un'OC da pressione o vasculitica, al contrario una durata inferiore depone per un'OC fisica. L'anamnesi familiare deve essere orientata all'identificazione di malattie sistemiche ed atopia. Se l'età di esordio è precoce, nei primi mesi di vita, è necessario escludere una possibile criopirinopatia. Si dovrà porre ad eventuali fattori scatenanti (farmaci, alimenti) e il relativo tempo di latenza tra esposizione e comparsa dei sintomi. Alcune sindromi associate ad OC presentano caratteristiche sistemiche peculiari che devono essere indagate al fine di una diagnosi corretta. In caso di sospetto di OC da causa fisica possono essere effettuati, anche se poco standardizzati, test del dermografismo, test del cubetto di ghiaccio e fototest. Test come skin prick test, IgE specifiche sieriche e challenge, per la ricerca di alimenti e farmaci responsabili dell'OC, dovrebbero essere effettuati solo nel caso di un rapporto convincente tra la loro assunzione e la comparsa di sintomi. Si deve prendere in considerazione un'eventuale dieta povera di additivi quando l'eziologia dell'OC rimane indeterminata ma con correlazione temporale positiva tra esposizione a un alimento e comparsa dei sintomi. La diagnosi definitiva di OC allergica può essere sancita unicamente dall'eliminazione dell'allergene e dal successivo test di provocazione in cieco contro placebo. In assenza di elementi clinico-anamnestici e di esami laboratoristici suggestivi di patologie infettive in atto, test sierologici, colturali e strumentali non sono raccomandabili. D'altro canto, in presenza di indagini positive, il ruolo eziologico dell'infezione nell'OC può essere stabilito solo dopo scomparsa dei sintomi in seguito ad adeguata terapia anti-infettiva. L'elevata frequenza di OC in pazienti affetti da patologie autoimmuni quali tiroidite e celiachia, dovrebbe indurre il clinico a ricercare tali patologie tramite indagini appropriate, anche in assenza di sintomi specifici, e in caso di negatività monitorare il paziente nel tempo per la possibile insorgenza di ipotiroidismo. Nell'OC autoimmune il gold standard per la ricerca degli anticorpi anti-FcR1 α in vitro è rappresentato dal test di rilascio di istamina da parte dei basofili mentre la diagnosi in vivo avviene tramite il test intradermico con siero autologo (ASST). Tale procedura ha mostrato scarsa accuratezza diagnostica rispetto al test in vitro pertanto non va considerata nell'approccio diagnostico routinario nell'OC. Il riscontro di ipocomplementemia (C3-C4), incremento della VES e positività di autoanticorpi (ANA e ANCA) orienta verso la diagnosi di OC vasculitica la cui diagnosi di certezza avviene tramite biopsia cutanea ed esame istopatologico delle lesioni. In sintesi, nel percorso diagnostico dell'OC anamnesi ed obiettività devono guidare la scelta di eventuali test di laboratorio, non necessari di fronte a raccordo anamnestico ed esame clinico muto. Per i pazienti con orticaria e/o angioedema cronico e relative lesioni pomfoidi di durata inferiore alle 24 ore si deve prevedere un iter diagnostico comprendente la ricerca di fattori eziologici di tipo fisico, e in caso di anamnesi positiva, successiva conferma con test specifico. In presenza di storia suggestiva di agente causale (farmaci, alimenti, additivi, infezioni, autoimmune) procedere con test idonei, e in caso di risultato negativo escludere malattie autoimmuni e patologie sistemiche che possono associarsi ad OC (il pannello deve comprendere emocro-

mo con formula, VES, transaminasi, FT4, TSH, anticorpi anti-microsomi, anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi, EMA, anticorpi anti-TG.). In caso di screening negativo, anche solo per fini di ricerca, può essere eseguito ASST. Al contrario se la durata dei singoli pomfi è superiore alle 24 ore, una volta esclusa l'orticaria da pressione, in presenza di aspetti clinici/laboratoristici suggestivi, può rendersi necessaria la biopsia cutanea per confermare un'OC vasculitica. La terapia è basata sull'allontanamento della causa scatenante. Nei casi in cui il fattore eziologico non è noto o impossibile da allontanare è necessario intraprendere terapia farmacologica. In accordo con le linee guida internazionali il trattamento iniziale prevede antistaminici anti-H1 di seconda generazione, per il miglior profilo di sicurezza rispetto a quelli di prima generazione. Esistono formulazioni pediatriche di cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina sulla cui efficacia non sono presenti in letteratura studi di confronto. Pertanto in caso di scarso controllo dei sintomi con una molecola è possibile sostituirla con un'altra della stessa classe. Il trattamento deve essere interrotto con riduzione progressiva del dosaggio in modo da identificare la minima dose efficace o sospendere completamente il trattamento in caso di assenza di sintomi. Esiste una variabilità interindividuale per quanto riguarda gli effetti collaterali, in particolare la sonnolenza. In età pediatrica gli antistaminici anti-H1 di seconda generazione sono ben tollerati anche nel bambino piccolo. Le seguenti molecole presentano effetti sedativi progressivamente crescenti: desloratadina, loratadina, levocetirizina, cetirizina. In Italia è stato approvato l'uso di ebastina, mizo-

lastina, fexofenadina, rupatadina in monodose al di sopra dei 12 anni di età. Gli anti H1 di prima generazione sono di seconda scelta per i maggiori effetti sedativi. L'efficacia del trattamento corticosteroidico sistemico è generalmente accettata, pur in assenza di studi controllati. In caso di riacutizzazioni gravi possono essere utilizzati per pochi giorni. Tra le forme di OC da causa fisica quella da pressione risponde bene ai corticosteroidi. In casi di inefficacia degli anti-H1 di seconda generazione si può intraprendere terapia con montelukast nonostante non vi siano studi in età pediatrica sul suo uso in OC. Nei casi di OC non responsiva agli anti-H1, avendo verificato la compliance del paziente, è possibile aumentare la dose anche di 2-4 volte. Un approccio alternativo può essere l'associazione farmacologica tra: due diverse molecole anti-H1, un anti-H1 con un antagonista antileucotrieno, un anti-H1 con un cortisonico orale a basso dosaggio. Nell'adulto si può ricorrere all'uso di ciclosporina in casi di OC non responsiva alle comuni terapie. Le evidenze riguardo il suo utilizzo in età pediatrica sono carenti, il suo uso deve essere quindi limitato per i possibili effetti collaterali e la necessità di monitorare pressione arteriosa e funzionalità epatica-renale. Nella gestione del bambino con OC non è possibile prescindere dal rapporto di fiducia tra operatori sanitari e famiglia del paziente.

Bibliografia

- 1 Caffarelli C, Cardinale F, Paravati F. *Linea Guida italiane sull'orticaria cronica in età pediatrica*. Area Pediatrica 2010;6:5-26.

Venerdì 12 aprile 2013 • ore 09,30-11,00

SALA PLENARIA

Allergie, immunità e ambiente

Moderatori

Giovanni Battista Pajno, Laura Perrone

Epigenetica e Allergia

L. Indinnimeo, V. De Vittori, P. Comberiat*, M. Duse
Dipartimento Integrato di Pediatria e NPI, Università di Roma "Sapienza"; * Dipartimento di Pediatria, Università di Verona

1. Il ruolo dell'epigenetica nelle malattie allergiche

La moderna definizione di epigenetica si riferisce all'ereditarietà dei cambiamenti nell'espressione genica, non dipendenti da modifiche della sequenza del DNA, ma che vengono comunque trasmessi alle generazioni successive¹. Le modificazioni epigenetiche più comuni comprendono la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni, e gli RNA non codificanti (micro-RNA). Questi cambiamenti molecolari, possono essere indotti dall'esposizione a fattori ambientali, quali l'inquinamento, l'alimentazione e lo stress,

ed hanno il potenziale di modificare l'espressione dei geni coinvolti nelle risposte immunitarie dell'ospite, così come l'efficacia delle terapie farmacologiche.

1a. La Metilazione del DNA

Il primo meccanismo epigenetico scoperto è stato la metilazione del DNA, una modificazione reversibile della struttura del DNA, che permette la regolazione della trascrizione determinando solitamente il "silenzamento" dell'espressione genica. Il processo consistente nell'aggiunta di un gruppo metile (-CH₃) in posizione 5 di un residuo di citosina, situata in genere a livello delle isole CpG, regioni di 500 o più copie di basi, che contengono parti regolatorie e promotori dei geni eucariotici. La metilazione CpG solitamente *inibisce* la trascrizione genica; può impedire fisicamente il legame di fattori di trascrizione attivanti o inibenti il promotore del gene (*enhancer*), oppure può favorire il legame di proteine

inibitrici della trascrizione, note come *methyl-CpG-binding domain proteins* (MBDs) ^{2,3} favorendo la formazione di una cromatina compatta e inattiva, chiamata etero-cromatina (o cromatina silente).

Il processo di metilazione del DNA, oggi considerato un evento reversibile ^{2,4}, può essere influenzato da diversi fattori ambientali, quali il tipo di dieta, il fumo di tabacco e l'inquinamento ambientale ⁵.

1b. L'acetilazione degli istoni

L'altro principale meccanismo epigenetico è l'alterazione della struttura compatta del DNA, che interferisce con la capacità dei fattori di trascrizione e degli enzimi regolatori la trascrizione, di interagire con le specifiche sequenze del DNA e di determinare quindi la corretta risposta trascrizionale ⁶.

Modificazioni post-traduzionali di proteine associate al DNA (indotte dall'attivazione di fattori di trascrizione) determinano l'allentamento locale del DNA, così da permettere una regolazione strettamente controllata della trascrizione genica.

In generale, l'acetilazione delle proteine istoniche H3 e H4, indotta dall'istone acetiltransferasi (HAT), determina la formazione di un sito "bersaglio" che consente il successivo legame di complessi trascrizionali e di proteine in grado di rimodellare la cromatina, permettendo quindi la trascrizione genica ^{7,9}. La rimozione dei gruppi acetile dagli istoni è invece effettuata dall'enzima istone deacetilasi (HDAC), noto come "inibitore epigenetico". La regolazione della struttura del DNA è quindi strettamente dipendente dall'attività degli enzimi HDAC e HAT ⁴. È stata osservata una differente espressione e attività degli enzimi HAT e HDAC nelle biopsie bronchiali di pazienti asmatici, a favore dell'espressione genica ¹⁰.

1c. Gli RNA non codificanti o microRNA

Un altro livello di controllo epigenetico dell'espressione genica è coordinato dai *microRNA* (miRNA), singoli filamenti non codificanti di molecole di RNA di 19-25 nucleotidi di lunghezza. I miRNA sono regolatori post-trascrizionali che legano le sequenze complementari degli RNA messaggeri (mRNAs) bersaglio trascritti, a livello della regione 3'-non tradotta (3'-UTR), determinando la degradazione degli miRNA bersaglio o inibendone la traduzione, con conseguente silenziamento dell'espressione genica ¹¹. Ci sono molti esempi di miRNA che svolgono un ruolo nei processi infiammatori e allergici negli esseri umani. È stato ad esempio dimostrato, con tecnica micro-array, che nelle vie respiratorie dei soggetti allergici sono presenti geni miRNA con alterata espressione ¹². L'attivazione del TLR4 (toll-like-receptor 4) da parte degli acari della polvere, conduce ad un fenotipo "asthma-like" nelle vie respiratorie dei topi (reclutamento di linfociti Th2 ed eosinofili, infiammazione della mucosa bronchiale, ipersecrezione di muco e iperreattività bronchiale), che viene bloccato dall'inibizione di miRNA-126. Questi dati suggeriscono che miRNA-126 potrebbe costituire un buon bersaglio per lo sviluppo di farmaci in futuro.

2. La regolazione epigenetica nella patogenesi dell'asma bronchiale

La storia naturale dell'asma bronchiale è determinata dalla complessa interazione tra fattori genetici e ambientali.

I cambiamenti epigenetici possono essere indotti da fattori ambientali tra cui il fumo di sigaretta e l'inquinamento, soprattutto durante la vita intrauterina, e potrebbero essere coinvolti in uno spostamento della risposta immunitaria verso un fenotipo Th2, incrementando così il rischio di asma. In alternativa, essi potrebbero modulare (direttamente o indirettamente) i processi infiammatori e immunitari nei soggetti asmatici attraverso la risposta al trattamento farmacologico. Lo studio dell'epigenetica può quindi svolgere un ruolo determinante nella comprensione e nel trattamento dell'asma e di altre malattie allergiche ^{13,14}.

Le fasi della vita in cui è più probabile che si verifichi la regolazione epigenetica comprendono il periodo prenatale, l'infanzia e l'adolescenza ¹⁵ e l'esposizione a fattori ambientali durante questi periodi, potrebbe quindi essere responsabile della diversità dello sviluppo della malattia nei singoli individui.

Li e colleghi, utilizzando questionari retrospettivi, hanno dimostrato che l'esposizione prenatale al fumo materno si associa con una minore funzionalità polmonare e aumento dei sintomi asmatici in età infantile. Inoltre, la combinazione di fumo materno e fumo della nonna materna, durante le rispettive gravidanze, è stato associato ad un rischio ancora maggiore di asma infantile, suggerendo una ereditabilità multigenerazionale per l'asma bronchiale ¹⁶.

Inoltre l'espressione genica nell'asma e nell'atopia può essere influenzata dall'imprinting dei genomi dei genitori, disuguaglianza funzionale di espressione tra due alleli parentali di un gene definita come "imprinting genomico" ¹⁷; in questo modo la predisposizione genetica alla malattia allergica può essere messa a tacere dalla metilazione del DNA quando viene trasmesso dal padre, ma può essere espressa quando viene trasmesso dalla madre. In una meta-analisi di Lim e colleghi, hanno osservato che l'asma materno predispone maggiormente la prole alla malattia rispetto all'asma paterno ¹⁸.

3. Esposizione a fattori ambientali & rischio di atopia e asma

Si ritiene che l'esposizione a fattori ambientali sia in grado di modificare gli esiti clinici delle malattie croniche, quali l'asma e le allergie, in parte mediante meccanismi epigenetici che alterano la suscettibilità a sviluppare la malattia e la persistenza nel tempo della stessa ¹⁹.

3a. Assunzione di folati in gravidanza

L'assunzione di folati, è considerata un fattore che può epigeneticamente influenzare il rischio di atopia e asma bronchiale nell'infanzia. Il folato è una fonte relativamente elevata di gruppi metile, e il suo supplemento prenatale può pertanto alterare la metilazione del DNA e di conseguenza l'espressione genica. L'importanza di una dieta prenatale ad alto contenuto di donatori di metile è stata dimostrata da Hollingsworth e colleghi, che hanno osservato che questa dieta (in combinazione con la soia, che è nota alterare la metilazione del DNA), data a topi durante la gestazione e lo svezzamento, si associava con iperattività delle vie aeree, infiammazione eosinofila della mucosa bronchiale, e produzione di IgE nella prole ²⁰.

In linea con queste osservazioni, Whitrow e colleghi hanno scoperto che le donne che hanno ricevuto un supplemento di acido folico durante la gravidanza, valutata con questionari e interviste retrospettive di consumo, hanno avuto bambini con un maggior rischio di asma bronchiale (diagnosticata da un medico)²¹.

3b. Inquinamento ambientale e fumo di tabacco

Un secondo fattore ambientale che durante la vita intrauterina può epigeneticamente influenzare il rischio di atopia e asma bronchiale nel nascituro, è l'inquinamento ambientale, ed in particolare il fumo di tabacco, la cui esposizione soprattutto durante la vita prenatale, è stata associata ad una ridotta funzione polmonare e ad un maggior rischio di sviluppare asma bronchiale in età infantile²²⁻²⁶. Breton e colleghi hanno osservato che i pattern di metilazione del DNA nei bambini, correlano con l'esposizione al fumo materno durante la gravidanza, e quindi gli effetti a lungo termine del fumo passivo potrebbero essere mediati da modifiche nella metilazione del DNA²⁷.

4. Regolazione epigenetica e aspetti clinici delle malattie allergiche

Ad oggi, pochi studi hanno esaminato le conseguenze cliniche della regolazione epigenetica sulle malattie allergiche. Ad esempio, Perera e colleghi hanno analizzato gli effetti dell'esposizione prenatale agli inquinanti atmosferici sui pattern di metilazione del DNA in geni potenzialmente associati con il fenotipo di asma, ed hanno osservato che la metilazione della catena lunga del gene dell'acetil-CoA-sintetasi (ACSL3) è associata in modo significativo non solo con l'esposizione prenatale ad alti livelli di idrocarburi policiclici aromatici (IPA), ma anche con la comparsa di sintomi di asma nei bambini prima dei 5 anni di età (riportati dai genitori)²⁸. Su e colleghi hanno esaminato il ruolo della regolazione epigenetica nel mantenimento dell'immunità Th1 e Th2 nei bambini, tramite l'inibizione in-vivo dell'attività endogena dell'istone deacetilasi (HDAC)²⁹.

Recenti evidenze scientifiche suggeriscono anche che l'equilibrio in vivo tra l'attività dell'istone deacetilasi (HDAC) e quella dell'istone acetiltransferasi (HAT) costituisce un importante meccanismo che regola l'espressione genica³⁰. In linea con questi risultati, Su e colleghi hanno dimostrato che nei bambini con asma allergico, rispetto ai controlli non asmatici atopici, l'attività HAT in-vivo era aumentata, mentre quella HDAC era diminuita. L'intensità dell'acetilazione cellulare degli istoni aumentava progressivamente con l'aumentare della iperreattività bronchiale, implicando quindi un potenziale controllo epigenetico sui diversi fenotipi asmatici atopici³¹. Le modificazioni epigenetiche, compresa la metilazione del DNA, sono considerati fenomeni dinamici. Tarantini e colleghi hanno ad esempio scoperto che l'esposizione a breve termine al particolato aerodisperso (PM10), è associata ad una ridotta metilazione del gene promotore dell'ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS)³². Baccarelli e colleghi hanno inoltre riportato che l'esposizione di soggetti adulti a diesel e PM2.5, per oltre 7 giorni, correla con la de-metilazione del DNA in elementi ripetitivi come LINE-1, un indicatore della metilazione globale³³. Infine Christensen

e colleghi hanno studiato i modelli di metilazione in 1413 loci CpG associati a 773 geni in 10 tipi di tessuti umani, ed hanno scoperto che i loci nelle isole CpG avevano una maggiore probabilità di ottenere la metilazione entro i 10 anni di follow-up dello studio, rispetto ai loci al di fuori delle isole CpG che erano più propensi a demetilare. Questi cambiamenti di metilazione sono stati trovati in tutti i tipi di tessuto studiato³⁴. Anche se questi risultati non possono attestare con certezza la natura dinamica di questi cambiamenti, essi dimostrano comunque una certa "plasticità" delle modificazioni epigenetiche, e implicano inoltre la perdita con l'età dei pattern epigenetici.

5. Conclusioni

Diversi studi epidemiologici recenti dimostrano che la regolazione epigenetica è fortemente implicata nella complessa interazione tra fattori ambientali (in particolare dieta, inquinamento atmosferico e fumo di tabacco) e sviluppo di asma e malattie allergiche. Individuare le modificazioni epigenetiche di un individuo in giovane età, potrebbe essere un utile biomarker per determinare il rischio successivo di sviluppare asma e atopia, e programmare un intervento precoce.

Bibliografia

- 1 Esteller M. *Epigenetics in evolution and disease*. Lancet 2008;590-6.
- 2 Wu SC, Zhang Y. *Active DNA demethylation: many roads lead to Rome*. Nat Rev Mol Cell Biol 2010;11:607-20.
- 3 Isidoro-García M, Dávila-González I, Pascual de Pedro M, et al. *Interactions between genes and the environment. Epigenetics in allergy*. Allerg Immunopathol (Madr) 2007;35:254-8.
- 4 Adcock IM, Ford PA, Ito K, et al. *Epigenetics and airways disease*. Respir Res 2006;7:21.
- 5 Bhavsar P, Ahmad T, Adcock IM. *The role of histone deacetylases in asthma and allergic diseases*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:580-4.
- 6 Lewin B. *Genes IX*. Sudbury, MA; London, Jones and Bartlett 2008.
- 7 Wang Z, Zang C, Rosenfeld JA, et al. *Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome*. Nat Genet 2008;40:897-903.
- 8 Roh TY, Cuddapah S, Cui K, et al. *The genomic landscape of histone modifications in human T cell*. Proc Natl Acad Sci 2006;103:15782-7.
- 9 Heintzman ND, Hon GC, Hawkins RD, et al. *Histone modifications at human enhancers reflect global cell-type-specific gene expression*. Nature 2009;459:108-12.
- 10 Ito K, Caramori G, Lim S, et al. *Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:392-6.
- 11 Finnegan EJ, Matzke MA. *The small RNA world*. J Cell Sci 2003;116:4689-93.
- 12 Lu TX, Munitz A, Rothenberg MA. *MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression*. J Immunol 2009;182:4994-5002.
- 13 Durham AL, Wiegman C, Adcock IM. *Epigenetics of asthma*. BiochimBiophysActa 2011;1810:1103-9.
- 14 Salam MT, Zhang Y, Begum K. *Epigenetics and childhood asthma: current evidence and future research directions*. Epigenomics 2012;4:415-29.
- 15 Miller R, Ho S. *Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:567-73.

- 16 Li Y, Langholz B, Salam M, et al. *Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma.* Chest 2005;127:1232-41.
- 17 Solter D. *Differential imprinting and expression of maternal and paternal genomes.* Annu Rev Genet 1988;22:127-46.
- 18 Lim R, Kobzik L, Dahl M. *Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis.* PLoSOne 2010;5:e10134.
- 19 Feinberg AP. *Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease.* Nature 2007;447:433-40.
- 20 Hollingsworth J, Maruoka S, Boon K, et al. *In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice.* J ClinInvest 2008;118:3462-9.
- 21 Whitrow M, Moore V, Rumbold A, et al. *Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study.* Am J Epidemiol 2009;170:1486-93.
- 22 Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. *Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis.* Pediatrics 2012;129:735-44.
- 23 Alati R, Al Mamun A, O'Callaghan M, et al. *In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence.* Epidemiology 2006;17:138-44.
- 24 Jaakkola JJK, Gissler M. *Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma.* Am J Public Health 2004;94:134-40.
- 25 Lannero E, Wlckerman M, Pershagen G, et al. *Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE).* Respir Res 2006;7:3.
- 26 Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, et al. *In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma.* J Allergy ClinImmunol 2010;126:491-7.
- 27 Breton CV, Byun H-M, Wenten M, et al. *Gilliland. Prenatal Tobacco Smoke Exposure Affects Global and Gene-specific DNA Methylation.* Am J Respir Crit Care Med 2009;180:462-7.
- 28 Perera F, Tang W, Herbstman J, et al. *Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma.* PLoS One 2009;4:e4488
- 29 Su R, Becker A, Kozyrskyj A, et al. *Epigenetic regulation of established human type 1 versus type 2 cytokine responses.* J Allergy ClinImmunol 2008;121:57-63.
- 30 Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. *The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy.* NatRevGenet 2009;10:32-42.
- 31 Su R, Becker A, Kozyrskyj A, et al. *Altered epigenetic regulation and increasing severity of bronchial hyperresponsiveness in atopic asthmatic children.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1116-8.
- 32 Tarantini L, Bonzini M, Apostoli P, et al. *Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation.* Environ Health Perspect 2009;117:217-22.
- 33 Baccarelli A, Wright R, Bollati V, et al. *Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles.* Am J RespirCrit Care Med 2009;179:572-8.
- 34 Christensen B, Houseman E, Marsit C, et al. *Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context.* PLoS Genet 2009;5:e1000602.

Clima e allergia

P. Catania, N. Battaglia, R. Bernardini

UOC Pediatria, Dipartimento Materno Infantile e della Riproduzione Umana, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

Introduzione

Negli ultimi decenni si è verificato un incremento della temperatura della terra. Tale fenomeno ha determinato prin-

cipalmente lo scioglimento dei ghiacciai, il riscaldamento degli oceani e l'innalzamento del livello del mare. Significativi cambiamenti si sono verificati anche nella quantità, intensità, frequenza e tipo di precipitazioni con un notevole incremento di eventi climatici estremi, quali siccità, maremoti, inondazioni ed uragani.

L'aumento globale della temperatura ha cominciato a verificarsi a partire dalla metà del XX secolo contemporaneamente all'aumento dei gas responsabili dell'effetto serra, soprattutto anidride carbonica. Un trend simile si è osservato per altri gas come il metano e l'ossido nitrico.

Diverse malattie presenti nell'uomo sono correlabili alle fluttuazioni climatiche.

Negli ultimi 30-40 anni si è verificato un incremento delle patologie respiratorie allergiche e l'effetto dei cambiamenti climatici su tale incremento è oggetto di studio. Le attuali conoscenze derivano da studi epidemiologici e sperimentali sulla relazione tra asma e fattori ambientali come variabilità meteorologica, aereo-allergeni e inquinamento dell'aria. Il polline è responsabile di esacerbazioni stagionali per asma e rinite allergica e la sua dispersione dipende dal periodo di fioritura delle piante di origine e a tal proposito importante è la conoscenza della distribuzione geografica delle piante e la loro possibile variazione di fioritura indotta dai cambiamenti climatici.

Inquinamento dell'aria

Durante gli ultimi 30-40 anni, nei paesi industrializzati, si è verificato un significativo incremento delle malattie allergiche dell'apparato respiratorio come rino-sinusite e asma bronchiale.

Non è facile valutare l'impatto dell'inquinamento ambientale sulle esacerbazioni dell'asma e sulla prevalenza dell'asma in generale dal momento che la concentrazione atmosferica degli aereo-allergeni e degli inquinanti ambientali aumentano di pari passo.

Il ruolo del clima (pressione, temperatura, umidità) sullo sviluppo o sull'esacerbazione dei sintomi respiratori allergici in individui predisposti è ancora poco conosciuto. Il clima agisce direttamente sulle vie aeree o indirettamente influenzando i livelli di aereo-allergeni e inquinanti ambientali.

Nella maggior parte dei paesi industrializzati la popolazione che vive nelle aree urbane tende maggiormente ad essere affetta da disturbi respiratori rispetto a quella che vive nelle zone rurali. L'effetto maggiore è legato al particolato e all'emissioni di gas del traffico stradale. L'effetto dell'inquinamento ambientale sulla funzione polmonare dipende dal tipo di inquinamento e dalla sua concentrazione ambientale, dalla durata dell'esposizione individuale e dall'interazione tra inquinanti dell'aria e aereo-allergeni come pollini o spore fungine.

I componenti più abbondanti dell'inquinamento dell'aria nelle aree urbane sono diossidi di nitrogeno, ozono e particolato.

Il particolato è un insieme di particelle organiche ed inorganiche, liquide o solide di origine, di dimensione e composizione differente. La penetrazione a livello del tratto tracheobronchiale dipende dalla dimensione delle particelle e dall'efficacia dei meccanismi di difesa delle vie aeree.

Le particelle inalabili che possono raggiungere le basse vie aeree vengono classificate in tre dimensioni: PM10, PM 2,5 e PM1. Le più rischiose per la salute sono quelle con peso molecolare inferiore.

Molte ricerche sono state effettuate su gas di scarico dei motori Diesel e sui loro componenti (idrocarburi policiclici aromatici). Essi esercitano il loro effetto tramite agenti chimici come gli idrocarburi. Le particelle si depositano sulla mucosa delle vie aeree e la loro natura idrofobica permette di attraversare facilmente la membrana cellulare e di legarsi ai complessi recettoriali citosolici. Ne consegue una alterazione dell'attività nucleare. Tali sostanze possono modificare la crescita cellulare e il programma di differenziazione.

Interazione tra polline e inquinamento

Diversi studi hanno dimostrato che l'urbanizzazione, l'alto livello di emissione dei veicoli e lo stile di vita di tipo occidentale sono correlati con l'incremento della frequenza delle patologie respiratorie indotte dal polline. È stato dimostrato che i componenti dell'inquinamento dell'aria interagiscono con gli allergeni inalati trasportati dai granuli di polline e possono aumentare il rischio sia della sensibilizzazione che dell'esacerbazione dei sintomi. I granuli di polline ed i componenti microscopici derivati dalle piante possono interagire con il particolato o con l'ozono producendo effetti diversi. Il danneggiamento della mucosa delle vie aeree e la riduzione della clearance muco-ciliare indotta dall'inquinamento può facilitare la penetrazione degli allergeni inalati. L'inquinamento dell'aria insieme ad altri fattori ambientali sembra inoltre influenzare l'allergenicità delle piante.

Il clima

I dati riguardanti l'influenza delle condizioni climatiche sull'asma sono pochi e piuttosto discussi. Una riduzione della temperatura è un fattore aggravante per i sintomi respiratori a prescindere dalle aree geo-climatiche prese in esame. Mentre ci sono consistenti studi sull'effetto dell'aria fredda sull'asma, il ruolo dell'umidità, del vento e della piovosità è ancora poco chiaro e gli studi che includono queste variabili risultano inconsistenti e non definitivi, forse perché il loro impatto sulla diffusione dei pollini e dell'inquinamento è maggiore di quello della temperatura dell'aria. L'umidità influenza in modo indiretto le patologie respiratorie determinando i livelli atmosferici degli aereo-allergeni. Un basso grado di umidità permette il rilascio di pollini dalle antere favorendone la dispersione e il trasporto. Di contro il rilascio delle spore è favorito da un alto grado di umidità. Il temporale è un evento climatico estremo che può indurre drammatiche conseguenze sull'asma allergica. Un possibile meccanismo è la rottura dei granuli di polline per shock osmotico ed il rilascio di parte del loro contenuto.

Le infezioni delle alte vie aeree giocano un ruolo importante nell'esacerbazione dell'asma, contribuendo al tipico incremento delle ospedalizzazioni nei periodi invernali e durante la primavera. La ragione del pattern stagionale delle infezioni è prevalentemente di tipo comportamentale in quanto la gran parte del tempo è trascorso in ambienti chiusi, favorendo la diffusione e la trasmissione dei virus. Comunque alcuni dati dimostrano che il respirare aria fredda possa ridurre i

meccanismi dell'immunità naturale delle vie aeree rendendo i soggetti più suscettibili alle infezioni.

Cambiamenti climatici

I cambiamenti climatici possono influenzare i livelli di inquinamento ambientale in diversi modi: influenza sul regime climatico delle regioni (cambiamento dei pattern dei venti e della quantità e intensità delle precipitazioni, incremento della temperatura); effetto sulla severità e frequenza degli episodi di inquinamento dell'aria e anche sulle emissioni inquinanti generate dall'uomo (incremento del consumo di energia per il riscaldamento degli ambienti). L'aumento del riscaldamento urbano può provocare l'incremento di altri inquinanti (ozono) e può indirettamente favorire fonti naturali di inquinanti (decomposizione della vegetazione, erosione del suolo, incendi). L'ozono nella troposfera si forma in presenza della luce solare e di alte temperature attraverso la reazione tra composti organici volatili ed ossido nitrico entrambi prodotti sia da fonti naturali che da fonti legate all'attività umana.

La concentrazione dell'ozono troposferico è in continuo aumento e continuerà ad aumentare nei prossimi 50 anni.

Cambiamenti climatici e polline

Le varie specie di piante richiedono una determinata quantità di calore per completare il loro sviluppo. La temperatura gioca un ruolo fondamentale in associazione ad altri fattori quali la durata del giorno, la disponibilità di acqua e nutrimento, il tipo di suolo. Diversi studi effettuati in tutte le aree della terra hanno mostrato come la durata del ciclo vitale di un gran numero di piante viene incrementata dalle alte temperature. I cambiamenti coinvolgono piante che producono pollini allergenici con prevedibili conseguenze sulla popolazione atopica. È stato dimostrato anche un più precoce inizio della stagione di fioritura di alcune piante allergizzanti come betulla, artemisia e cedro giapponese.

La durata della stagione del polline tende a prolungarsi nel periodo estivo soprattutto nelle specie a fioritura tardiva. È stato dimostrato che i pollini provenienti da alberi cresciuti ad alta temperatura hanno maggiore allergenicità.

L'incremento della temperatura e della CO₂ sembrano indurre entrambi un sostanziale aumento della produzione di pollini dall'ambrosia in condizioni sperimentali. Un risultato analogo è stato ottenuto in uno studio condotto su piante di ambrosia cresciute in ambiente urbano e in ambiente rurale. È stato evidenziato come la concentrazione di Amb a 1 nel polline di ambrosia aumenta in funzione della concentrazione di CO₂. L'osservazione a lungo termine dei cambiamenti della circolazione atmosferica su larga scala hanno un impatto sul pattern dei venti. Questi cambiamenti potrebbero contribuire al trasporto a lungo distanza di pollini allergenici.

Anche se sempre un maggior numero di evidenze sottolinea che il riscaldamento globale influenzi tutte le fasi dello sviluppo delle piante ci sono ancora dati incerti circa il suo effetto sull'inizio, durata e fine della stagione pollinica delle piante allergeniche.

Conclusioni

Il cambiamento del clima rappresenta una minaccia ambientale, sociale ed economica per il pianeta. Gli studi fino

ad ora effettuati hanno evidenziato la presenza di cambiamenti nella produzione e nella allergenicità del polline e nella distribuzione geografica delle piante. La natura di tali cambiamenti sembrerebbe specifica per regione e specie. È stato dimostrato chiaramente una alterazione del timing della produzione di aereo-allergeni, in particolare un anticipo del periodo di fioritura per le piante legnose e parzialmente per le spore della muffa.

I possibili effetti di queste osservazioni sui disturbi respiratori allergici sono speculativi e fino ad oggi non sono stati del tutto chiariti. L'aumento della prevalenza delle malattie allergiche è parallelo ai cambiamenti dei fenomeni atmosferici e della produzione di pollini di alcune piante negli ultimi 20-30 anni. Nonostante questo andamento sia suggestivo,

non è stata ancora dimostrata una relazione di tipo causale. Sono quindi necessari ulteriori studi circa questa relazione che può avere risvolti importanti dal punto di vista sociale, ambientale ed economico.

Bibliografia

- Bielory L, Lyons K, Goldberg R. *Climate change and allergic disease*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:485-94.
- Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, et al. *Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology*. *Allergy* 2010;65:1073-81.
- Dapul-Hidalgo G, Bielory L. *Climate change and allergic diseases*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:166-72.
- Weber RW. *Impact of climate change on aeroallergens*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:294-9.

Venerdì 12 aprile 2013 • ore 14,30-15,30

SALA PLENARIA

Stress e obesità

Moderatori

Marcello Giovannini, Emanuele Miraglia del Giudice

Asma e obesità in età pediatrica: quale relazione?

D. Peroni, P. Comberiati, F. Mazzei, F. Minniti

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'asma¹.

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 cause¹⁻³.

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'esercizio⁴.

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 im-

mune, l'attivazione infiammatoria di specifiche regioni geniche, le influenze ormonali legate al sesso e infine l'influenza della dieta e dell'attività fisica⁵.

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 responsabilità della muscolatura liscia⁴. 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 precoce⁶.

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 ospedalieri⁷.

Per quanto riguarda l'iperreattività bronchiale, in un recente studio di coorte Scholtens et 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 metacolina⁸. 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 anni⁸. 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 casi⁹.

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 sovrappeso¹⁰. 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 bronchiale¹¹.

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 iperventilazione¹⁻³. 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 gastro-esofageo, le apnee notturne ostruttive del sonno e la sindrome ipoventilatoria tipica dell'obesità¹².

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 controllo¹³.

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 broncodilatatori¹⁴. 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 acuto¹⁵.

Inoltre i benefici che si ottengono dall'attività sportiva non sono solamente fisici: essa migliora la salute mentale, incrementando la stima di sé stessi, le capacità sociali e l'immagine corporea¹⁶. 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 asma¹⁷. 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 broncospasmo¹⁸.

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 Schwarztstein 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; Aug 22. [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, Rodzinsky 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.

Venerdì 12 aprile 2013 • 09,30-11,00
SALA A

Immunodeficienza e autoimmunità

Moderatori
Bruno Nobili, Pier Angelo Tovo

Artrite Cronica Giovanile: novità terapeutiche

A. Plebani, M. Cattalini

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia

Secondo la più recente definizione ILAR (International League of Associations for Rheumatology) l'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) si definisce come qualsiasi forma di "artrite ad eziologia ignota che esordisce sotto i 16 anni di vita e dura più di sei settimane, una volta escluse tutte le altre forme note di artrite". Dalla definizione si evince come spesso il compito più arduo per il pediatra reumatologo sia proprio la diagnosi iniziale di AIG, dato che in alcuni casi la diagnosi differenziale può essere molto ampia.

L'AIG è una delle malattie croniche più frequenti dell'età pediatrica, con una prevalenza stimata di 1:1000. La malattia, sebbene tipica dell'età pediatrica, può persistere fino all'età adulta con un consistente carico di morbidità a lungo termine, tra cui disabilità permanenti, secondarie all'attività infiammatoria persistente, ma anche agli effetti collaterali di terapie croniche. Questa malattia inoltre si può presentare con molteplici manifestazioni cliniche. Sempre secondo la più recente classificazione ILAR esistono 6 diverse categorie di AIG: artrite ad esordio sistemico, artrite oligoarticolare persistente ed estesa, artrite poliarticolare FR+ e FR-, artrite psoriasica, artrite con entesite, artrite indifferenziata. Ogni forma presenta caratteristiche cliniche specifiche che richiedono differenti strategie terapeutiche.

Numerose caratteristiche della malattia hanno reso difficile l'esecuzione di studi clinici che potessero stabilire in maniera inequivocabile il corretto approccio terapeutico all'AIG. Una di queste difficoltà è appunto l'eterogeneità clinica dell'AIG; a questa si aggiungono alcune peculiarità dell'età pediatrica: 1. la necessità di adeguate modalità di somministrazione dei farmaci per ottenere una buona compliance;

2. la numerosità relativamente esigua della popolazione di bambini con AIG; 3. la difficoltà, dal punto di vista etico di condurre uno studio che preveda la somministrazione di placebo; 5. la mancanza di chiari criteri di attività di malattia ed una definizione condivisa di remissione. Proprio per tutta questa serie di difficoltà fino a circa 15 anni or-sono gli unici approcci terapeutici all'AIG erano mutuati dal trattamento dell'adulto, con posologia adeguata al peso e basata su osservazioni aneddotiche sulla reale efficacia. Alcuni eventi hanno però radicalmente mutato l'approccio scientifico alla terapia dell'AIG:

- La messa in atto da parte dell'FDA nel 1999 di una disposizione, ratificata anche successivamente dall'EMA, a favore della pediatria che consente alle ditte farmaceutiche di prolungare il periodo di brevetto di una molecola se vengono effettuate sperimentazioni anche sulla popolazione pediatrica, che ha dato grande impulso alle ditte farmaceutiche per lo sviluppo di terapie pediatriche
- La creazione di network pediatrici, principalmente i PRCSG (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group) e PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization), che hanno permesso la conduzione di studi multicentrici, con conseguente reclutamento di grandi casistiche di bambini con AIG
- L'elaborazione di strumenti standardizzati e validati per la verifica della reale efficacia dei farmaci
- Lo sviluppo di un disegno di studio, il "withdrawal study design" che riduce il periodo di somministrazione di placebo, rendendo più facilmente approcciabili dal punto di vista etico studi farmacologici.

Tali progressi si sono verificati in contemporanea con lo sviluppo di una nuova tipologia di farmaci, i cosiddetti farmaci biologici. L'impatto di tali terapie è stato così profondo che

attualmente la remissione di malattia è un obiettivo più che realistico in ogni bambino con AIG e, nell'approccio alla terapia dell'AIG, si può ragionevolmente parlare di un'era pre- e post- biologici.

In linea generale non essendo possibile un trattamento che permetta la guarigione dalla malattia, il razionale comune è quello di controllare i segni ed i sintomi dell'infiammazione acuta, con lo scopo di preservare una normale funzionalità articolare, in modo da prevenire disabilità e morbidità. Dato che l'AIG è una malattia cronica e che sempre più spesso si rendono necessari schemi multiterapeutici, la prevenzione degli effetti collaterali da terapia è fondamentale. Fin dalla diagnosi l'approccio al bambino con AIG deve essere multidisciplinare, con coinvolgimento di differenti figure professionali (reumatologo, fisiatra, fisioterapista, ortopedico, oculista, gnatologo) e della famiglia intera. Il coinvolgimento della famiglia e del piccolo paziente è cruciale per evitare che si sviluppino dinamiche che potrebbero peggiorare la percezione dello stato di malattia. È altresì fondamentale che il bambino con AIG riprenda ad eseguire le sue normali attività ludiche ed educazionali, con un normale livello di socializzazione con i coetanei. La riabilitazione può avere un ruolo attivo in qualsiasi fase della malattia, alla diagnosi con lo scopo di moderare il dolore e ricostituire la funzionalità, nel decorso della malattia con lo scopo di preservare la funzionalità articolare prevenendo le deformità.

Si può comprendere quindi come, sebbene la terapia medica abbia un ruolo centrale nella gestione del bambino con AIG, un approccio corretto e completo a questa patologia non può prescindere dalla corretta interazione di tutte le figure professionali coinvolte.

Dal punto di vista terapeutico stretto la terapia medica dell'AIG si basa su quattro tipologie fondamentali di farmaci: gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), il cortisone, i cosiddetti DMARDS (Disease modifying antirheumatic drugs) "classici", tra cui soprattutto il Methotrexate e i nuovi DMARDS biologici. Di quest'ultima categoria fanno parte i farmaci anti-TNF (etanercept, infliximab e adalimumab), il farmaco inibitore della stimolazione dei linfociti T (abatacept), i farmaci anti IL-1 (anakinra e canakinumab) ed il farmaco anti IL-6 (tocilizumab).

La scelta del corretto regime terapeutico deve essere "cucita" sulle caratteristiche del singolo paziente, tenendo in considerazione età, tipo di artrite secondo la classificazione ILAR, manifestazioni di accompagnamento all'artrite, risposta clinica ed eventuale intolleranza a terapie già utilizzate. Sebbene non vi siano linee guida universalmente accettate per il trattamento del bambino con AIG, nel 2011 sono state create delle raccomandazioni, sotto l'egida dell'ACR, per il trattamento del bambino con AIG che verranno discusse nel corso della presentazione.

Dagli studi finora disponibili il profilo di sicurezza dei farmaci biologici appare piuttosto alto, tuttavia l'esperienza relativamente limitata nel tempo sul loro utilizzo impone un elevato tasso di attenzione alla possibile insorgenza di effetti collaterali nel lungo termine. A questo proposito ha destato particolare preoccupazione il rischio di insorgenza di neoplasie in bambini con AIG trattati con farmaci anti-TNF, che è sfociata nella pubblicazione di una "black box warning"

dell'FDA. Tuttavia, ad oggi, non è possibile stabilire se vi sia una correlazione tra utilizzo di anti-TNF e insorgenza di tumori, soprattutto perché non è noto il reale tasso di neoplasie nella popolazione di bambini con AIG e pertanto non è possibile definire con certezza se l'utilizzo dei farmaci biologici incrementi tale rischio.

In conclusione: i progressi metodologici e farmacologici degli ultimi 15 anni hanno radicalmente modificato le possibilità terapeutiche dei bambini con AIG. Se da un lato non è ancora disponibile una terapia eziologica in grado di guarire il bambino con AIG, vi sono fondati motivi per ipotizzare che l'attuale armamentario terapeutico a disposizione del reumatologo pediatra abbia permesso non solo di "limitare i danni" della flogosi attiva, ma di modificare l'andamento stesso di malattia e la qualità di vita dei pazienti. È verosimile attendersi che i futuri studi di outcome a lungo termine che prenderanno in considerazione bambini con AIG dell'"era post-biologici" registreranno un netto miglioramento della prognosi di malattia e probabilmente verranno introdotti nuovi approcci terapeutici che prevedano l'utilizzo precoce di multiterapie, con il razionale che un trattamento precoce possa migliorare la prognosi dell'AIG, mutuando il concetto di "window of opportunity" ormai caro ai reumatologi degli adulti. Naturalmente, dato il recente utilizzo di tali farmaci, una strettissima sorveglianza degli eventuali effetti collaterali a lungo termine si impone.

Cute e autoimmunità

G. Ricci, F. Cipriani

Interfaccia tra organismo ed ambiente esterno, tra gli organi *in prima linea* rispetto agli insulti ambientali, la cute è quello che ne manifesta in maniera più evidente gli effetti, ma può essere anche un importante elemento di spia di malattie sistemiche. La funzione barriera della cute si esplica grazie alla particolare struttura in strati dell'epidermide e grazie alle sostanze prodotte non solo dagli annessi cutanei (ghiandole sebacee e sudoripare), ma anche dagli stessi cheratinociti; si ha in questo modo la regolazione della perdita di acqua (*transepidermal water loss* – TEWL) ed elettroliti e l'azione di difesa contro i vari agenti ambientali, meccanici e chimici.

I principali protagonisti della risposta immune a livello cutaneo sono rappresentati dalle cellule presentanti l'antigene (APC); alcune di esse risiedono stabilmente negli strati più profondi dell'epidermide ed esplicano la loro azione a tale livello, altre hanno la capacità di migrare negli organi linfatici ed indurre lo sviluppo di una risposta anticorpale specifica, nonché di una memoria immunologica. Le *cellule di Langerhans*, sono cellule specifiche del sistema immunitario della pelle e sono parte integrante del meccanismo globale di difesa dell'organismo; rivestono un ruolo fondamentale nella ricognizione dei patogeni e nell'avvio della risposta immunitaria innata, grazie alla capacità di esprimere i Toll-like receptors (TLRs). I TLRs condividono con il recettore dell'IL-1 la stessa cascata di segnalazioni che comporta l'attivazione dell'NFκB, un fattore di trascrizione chiave nel promuovere l'espressione di geni che codificano citochine infiammatorie. Pertanto, l'attivazione dei TLR contribuisce ad

attivare le risposte infiammatorie, ma anche la fagocitosi e il rilascio di molecole antibatteriche non-specifiche e peptidi antimicrobici.

Quando la barriera cutanea è alterata, la pelle risulta inevitabilmente più sensibile alle aggressioni esterne e ciò si riflette sulla risposta immunologica dell'organismo.

Ad esempio di ciò, è quanto accade nella dermatite atopica. È ormai ben nota l'esistenza di un difetto di barriera geneticamente determinato alla base della dermatite atopica e anche di altri disordini cutanei; le alterazioni del gene della *filaggrina* in primis e dei geni delle proteine del complesso di differenziazione epidermica sono stati correlati allo sviluppo di tale patologia in numerosi studi ¹. Meno chiaro e assai dibattuto è il legame tra dermatite atopica e autoimmunità; in particolare quello che gli studi più recenti tentano di stabilire è se l'*autoreattività* sia semplicemente un epifenomeno della DA conseguente all'infiammazione cronica o se sia l'elemento chiave nella ricorrenza e nella cronicizzazione dei sintomi ².

A supporto dell'ipotesi della possibile presenza di un meccanismo immune contro antigeni-self nella dermatite atopica, due evidenze: la prima è l'andamento cronico recidivante della malattia, tipico delle patologie autoimmuni, la seconda è la capacità di componenti autologhi o umani di elicitare reazioni cutanee di ipersensibilità immediata in pazienti con dermatite atopica severa.

La fase acuta delle reazioni di tipo prevalentemente T_H2 nel tempo passa ad una fase cronica in cui si osserva un misto tra reazioni di ipersensibilità di I e IV tipo, in cui predominano le citochine T_H1 (INF- γ e IL-12) ³. Durante questo passaggio si ha il possibile sviluppo di cellule T autoreattive, attraverso il riconoscimento di epitopi cellulari liberati secondariamente all'infiammazione ⁴.

Tang e Coll. in una recente review sistematica sulla prevalenza dell'autoreattività (intesa come qualsiasi risposta immune *in vitro* o *in vivo* contro proteine autologhe) nei pazienti con dermatite atopica, riportano nei 14 studi che prendono in esame tale outcome, su un totale di 1253 pazienti e 1391 controlli, una prevalenza di autoreattività compresa rispettivamente tra 18-91,4% nei soggetti con DA e tra 0-11,7% nei controlli ¹. Il dato più interessante è l'evidenza di una forte ed altamente specifica associazione tra autoreattività e DA; viene documentata infatti l'assenza di autoantigeni nei soggetti di controllo, eccetto che in uno studio ⁵, mentre viene confermata in tutti gli studi un'autoreattività IgE dei campioni sierici dei pazienti con DA.

Gli autoallergeni legati all'atopia, ad esempio Hom s 1 e Hom s 4, sono proteine intracellulari umane espresse dai cheratinociti che si pensa siano rilasciate a seguito del danno tissutale conseguente al grattamento durante la fase cronica dell'eczema, permettendo di giungere in contatto con le cellule del sistema immunitario ed potenzialmente indurre autoallergia.

La presenza di anticorpi di classe IgG e IgE è stata dimostrata sia nelle malattie allergiche che autoimmuni; per quanto riguarda l'atopia sono stati evidenziati soprattutto nelle patologie croniche con quadri severi, principalmente nella dermatite atopica, mentre non sono stati rinvenuti nelle forme lievi di malattie allergiche respiratorie, per quanto riguarda

le patologie autoimmuni la dimostrazione di autoanticorpi autoreattivi è documentata nell'artrite reumatoide, lupus eritematosus sistemico, tiroidite di Hashimoto, malattia di Graves ed altre ancora.

I mastociti stessi esprimono recettori per Fc-IgG, importanti per la risposta immune contro i patogeni, ma in grado attraverso il cross-linking con le IgG di innescare l'attivazione di queste cellule tanto nelle patologie autoimmuni quanto nell'allergia ⁶.

Zeller e Coll., in uno studio caso-controllo, hanno preso in esame sieri di pazienti con DA per studiare le IgE leganti auto-antigeni con la dimostrazione dell'esistenza di uno spettro di oltre 140 diversi tipi di IgE leganti auto-antigeni ⁷. T linfociti auto-allergene specifici (sia CD4+ che CD8+) contro Hom s 2, noto anche come complesso associato al polipeptide α -nascente, sono stati rinvenuti nel siero e in campioni di biopsie cutanee di pazienti con dermatite atopica; Hom s 2 sarebbe in grado di indurre una risposta proliferativa dipendente dalle APC preferenzialmente nelle cellule T cutanee CCR4+ e nel sottogruppo CD4+ si avrebbe una risposta preferenzialmente T_H1 .

Il legame temporale tra sviluppo di dermatite atopica ed insorgenza dell'autoreattività viene esplorato in un unico studio, condotto su 20 bambini con DA di età compresa tra 2-6 anni, attraverso l'analisi di ripetuti campioni sierici e con riscontro di presenza di autoreattività in 5 bambini; da questo dato gli Autori concludono che l'autoreattività si sviluppa verosimilmente in epoche precoci della vita nei soggetti con DA ⁸.

Per definire l'esatto ruolo dell'autoreattività della dermatite atopica e per stabilire un nesso di causa-effetto tra le due, sono necessari tuttavia ulteriori studi longitudinali caso-controllo.

Un altro possibile meccanismo nell'autoreattività che si osserva nella dermatite atopica è quello T cellulare; è stato descritto nei pazienti con dermatite atopica ed infezione da *Malassezia sympodialis*, nei quali si avrebbe lo sviluppo di cloni linfocitari T CD4+ diretti contro l'enzima fungino tioredoxina (Mala s 13) in grado di cross-reagire con la proteina omologa umana (hTrx) e contribuire in tal modo, attraverso l'inibizione dell'attività antinfiammatoria di tale enzima, a perpetuare il processo flogistico ^{9 10}.

Dagli studi in letteratura, la positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA, con titolo > 1:40) nei pazienti con DA risulta essere compresa tra 19-41% ^{11 12} e non risulta correlata ad una maggior tendenza a sviluppare una localizzazione severa al volto, come segnalato in letteratura in studi precedenti ¹³. Come esemplificato dal fatto che il 26% circa dei soggetti sani risulta ANA positivo [14], l'evidenza di una autoreattività immunologica non può essere automaticamente assimilata ad un processo autoimmune di rilevanza clinica. In contrasto con il concetto tradizionale di un'associazione inversa tra atopia ed autoimmunità, alcune recenti evidenze sarebbero a favore della possibilità di coesistenza nello stesso individuo sia negli adulti che nella popolazione pediatrica di malattie autoimmuni T_H1 (tiroidite, IDDM, malattia celiaca, psoriasi, artrite reumatoide) con disordini T_H2 mediati, suggerendo un'eccessiva semplicità del paradigma T_H1/T_H2 ¹⁵, intuizione supportata dalla contemporanea sco-

perta dell'importante ruolo in queste patologie delle cellule T_H17 e T_{reg} .¹⁶

Le cellule T helper 17 (T_H17) sono caratterizzate dalla capacità di secernere IL-17, una citochina proinfiammatoria; rappresentano una sottopopolazione di recente scoperta distinta di cellule T rispetto alle linee T_H1 and T_H2 che, per la loro attività pleiotropica sui fibroblasti, sui cheratinociti, sulle cellule endoteliali, sui neutrofili e sulle cellule T di memoria, si pensa possano svolgere un ruolo cruciale come mediatori dell'infiammazione e dell'autoimmunità.¹⁷

Pedullà e Coll. in un recente studio hanno esaminato la prevalenza di tiroidite autoimmune in 566 bambini affetti da dermatite atopica, orticaria, rinite, tosse cronica e asma alla ricerca di un nesso epidemiologico tra malattie allergiche ed autoimmunità; entrambe espressioni di una disregolazione del sistema immunitario, attribuibile anche alle cellule NK T_H2 , allergia ed autoimmunità possono andare di pari passo.¹⁸

L'altra faccia della medaglia del rapporto tra cute ed autoimmunità è rappresentata dall'ampio panorama delle malattie autoimmuni sistemiche con secondario coinvolgimento cutaneo.

In malattie come il lupus eritematoso sistemico, le vasculiti, la sindrome di Sjogren e la forma sistemica dell'artrite idiopatica giovanile il coinvolgimento cutaneo entra a far parte di un più ampio processo di tipo autoimmune; in genere la presenza di segni e sintomi a carico di altri organi o apparati indirizza alla corretta diagnosi, ma talvolta i segni cutanei possono precedere le manifestazioni a carico degli altri organi bersaglio, da qui l'importanza della formulazione di un sospetto clinico per arrivare alla diagnosi.

La dermatite erpetiforme rappresenta la manifestazione cutanea della malattia celiaca. Intensamente pruriginosa e con interessamento prevalente della superficie estensoria delle articolazioni, è caratterizzata dalla presenza di depositi granulari di IgA a livello delle papille dermiche: bersaglio della risposta autoimmune a livello cutaneo è l'enzima transglutaminasi epiteliale (eTG) espresso nell'epidermide che presenta elevata omologia con l'isoenzima tissutale (tTG) a livello intestinale.¹⁹ Rara condizione che si associa anche ad immunodeficienza è la Sindrome IPEX, caratterizzata da immuno-disregolazione con sviluppo di autoimmunità responsabile delle manifestazioni cliniche comprendenti dermatite, poliendocrinopatia (diabete di tipo I, tiroidite), enteropatia, anemia emolitica e trombocitopenia; questa patologia è attribuita alla mutazione del gene FOXP3, localizzato sul cromosoma X, che codifica una DNA-binding protein necessaria per lo sviluppo delle cellule T regolatorie (T_{reg}).²⁰

Alla luce delle attuali evidenze, la cute viene definita sempre più spesso un organo vitale, dalle molteplici funzioni e significati biologici; l'aumentare delle conoscenze sui meccanismi e sugli effettori della risposta immune legata a molte condizioni, ne mette sempre più in evidenza il legame con

l'autoimmunità, che tuttavia rimane ancora per molti aspetti da chiarire e comprendere.

Bibliografia

- 1 McAleer MA, Irvine AD. *The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease.* J Allergy Clin Immunol 2013;131:280-91.
- 2 Tang TS, Bieber T, Williams HC. *Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis?* J Allergy Clin Immunol 2012;129:1209-15.
- 3 Bieber T. *Atopic dermatitis.* Ann dermatol 2010;22:125-37.
- 4 Valenta R, Mittermann I, Werfel T et al. *Linking allergy to autoimmune disease.* Trends Immunol 2009;109-16.
- 5 Schmidt-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, et al. *IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2005;115:1068-75.
- 6 Brown MA, Haifield JK. *Frontiers Immunol* 2012;147:1-14.
- 7 Zeller S, Rhyner C, Meyer N, et al. *Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:278-85.
- 8 Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:706-9.
- 9 Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K, et al. *Malassezia sympodialis thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2011;128:92-9.
- 10 James EA, Kwok WW. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:100-1.
- 11 Ohkouchi K, Mizutani H, Tanaka M et al. *Anti-elongation factor-1 α autoantibody in adult atopic dermatitis patients.* Int Immunol 1999;11:1635-40.
- 12 Higashi N, Niimi Y, Aoki M, et al. *Antinuclear antibodies in patients with atopic dermatitis and severe facial lesions.* J Nippon Med Sch 2009;76:300-7.
- 13 Tada J, Toi Y, Yoshioka T, et al. *Antinuclear antibodies in patients with atopic dermatitis and severe facial lesions.* Dermatology 1994;189:38-40.
- 14 Hayashi N, Koshihara N, Nishimura K, et al. *Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period.* Mod Rheumatol 2008;18:153-60.
- 15 Gazit, Tasher D, Hanukoglu A, et al. *IMAJ* 2008;10:858-61.
- 16 Rabin RL, Levinson AI. *The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature.* Clin Exp Immunol 2008;153:19-30.
- 17 Chiricozzi A, Zhang S, Dattola A, et al. *New insights into the pathogenesis of cutaneous autoimmune disorders.* J Biol Regul Homeost Agents 2012;26:165-70.
- 18 Pedullà M, Miraglia Del Giudice M, Fierro V, et al. *Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children.* J Biol Regul Homeost Agents 2012;26:S9-14.
- 19 Rose C, Armbruster FP, Ruppero J, et al. *Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Duhring.* J Am Acad Dermatol 2009;61:39-43.
- 20 Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ, et al. *Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome.* Arch Dermatol 2004;140:466-72.

Immunologia clinica

Moderatori

Marzia Duse, Elio Novembre

I nuovi quadri di immunodeficienze primitive

C. Pignata, V. Gallo, E. Cirillo, G. Giardino

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Area funzionale di Immunologia Pediatrica, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Il gruppo delle immunodeficienze primitive (IDP) rappresenta un settore della Pediatria in cui vi è stata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime 2 decenni. È stato infatti identificato un considerevole numero di nuove forme di IDP, ben definite sia dal punto di vista del quadro clinico che dell'alterazione genetica e del meccanismo molecolare che ad esso sottendono. Quale conseguenza, in poco più di 20 anni il numero delle IDP è passato dalle dieci forme note negli anni '80 a più di 200 malattie nosograficamente distinte oggi note^{1,2}. Tale incremento di conoscenza è stato determinato dalla maggiore attenzione posta a riconoscere nuovi fenotipi e dall'uso crescente di tecniche di genetica molecolare, che hanno permesso l'identificazione di nuove alterazioni molecolari e/o di meccanismi patogenetici.

Il corretto funzionamento del sistema immunitario deriva dall'omeostasi dei differenti processi biologici che lo caratterizzano. La risposta immunitaria è caratterizzata da una componente innata, costituita da barriere fisiche, cellule mieloidi e mediatori chimici responsabili della difesa di prima linea, e dall'immunità adattativa, sia umorale che cellulo-mediata, che interviene successivamente, ma in maniera specifica e più efficace. Una peculiarità del sistema immune è la capacità di distinguere il "self" dal "non self", ossia la capacità di riconoscere componenti proprie dell'organismo, verso i quali sviluppare una condizione di tolleranza immunologica, da agenti estranei potenzialmente nocivi e che devono essere, pertanto, eliminati.

Tutte le fasi del differenziamento e del funzionamento del sistema immune, quali la creazione di un vasto repertorio di recettori delle cellule T (TCR), delle cellule B (BCR) e le Ig circolanti, l'internalizzazione degli antigeni ed il loro processamento, la proliferazione ed il successivo differenziamento in cellule effettrici, possono risultare alterate e determinare un quadro di immunodeficienza primitivo.

Dal punto di vista clinico, le alterazioni del sistema immunitario sono state da sempre associate ad aumentata suscettibilità dei pazienti affetti da IDP a contrarre infezioni gravi, in modo non selettivo, frequentemente a localizzazione multipla e talvolta sostenute da germi opportunistici o non comuni. I segni paradigmatici caratterizzanti le IDP sono stati considerati per lungo tempo l'esordio precoce, la distrofia con diarrea intrattabile, le infezioni gravi resistenti al trattamento, ascessi di organo e cutanei ricorrenti. Inoltre, si riteneva che un sistema immune difettivo non potesse essere in grado di rispondere ad antigeni "self" determinando dei

quadri di grave autoimmunità. Attualmente, molti dei "dogmi" sono stati confutati grazie all'identificazione delle nuove forme di IDP. Infatti, accanto alle forme tipiche in cui l'immunodeficienza cellulare, umorale o combinata si presenta clinicamente con un quadro classico, vi sono casi clinici atipici in cui i segni di presentazione sono meno suggestivi di un immunodeficit di base¹. Ne sono un esempio le condizioni caratterizzate da predisposizione a contrarre selettivamente un solo tipo di infezioni causate da agenti a bassa patogenicità (Candidiasi mucocutanea cronica, Suscettibilità mendeliana alla malattie da micobatteri)^{3,4}, o condizioni di particolare gravità causate da virus comuni (Encefalite Erpetica Devastante)⁵, oppure, malattie autoimmuni multiple associate o meno ad immunodeficit quali la sindrome APECED (Poliendocrinopatia autoimmune, candidiasi, distrofia ectodermica), la ALPS (Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa)⁶ e la sindrome IPEX (Immunodisregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia, X-linked)⁷.

Queste nuove forme di immunodeficit su base genetica chiaramente indicano che i quadri di presentazione ed, in particolare, i campanelli di allarme delle IDP sono considerevolmente cambiati. Un loro precoce riconoscimento può far porre precocemente la diagnosi e quindi rende possibile la terapia più appropriata.

Ulteriore elemento di complessità è rappresentato dalla frequente identificazione di numerose e distinte alterazioni molecolari alla base di una singolo quadro di malattia. Ad esempio, nell'ambito delle IDP caratterizzate da infezioni selettive, quali la Candidiasi mucocutanea cronica, un ruolo patogeneticamente rilevante è rappresentato dall'alterazione della risposta infiammatoria mediata dai linfociti Th17. Essa può essere dovuta a mutazione dei geni *DECTIN1* e *CARD9*, coinvolti nel riconoscimento della *Candida* e nell'induzione della risposta Th17, ovvero a mutazioni "gain of function" del gene *STAT1*, dei geni *IL-17F* e *IL-17R*, tutte alterazioni che quindi possono sottendere un fenotipo sovrapponibile. Studi recenti, inoltre, hanno dimostrato un ulteriore meccanismo patogenetico, rappresentato dalla presenza nel siero dei pazienti di autoanticorpi diretti contro le citochine IL-17A e IL-17F, principali componenti coinvolte nello sviluppo dei linfociti Th17. La conseguente alterazione della risposta immune Th17-mediata rappresenta un possibile meccanismo alla base della patogenesi della CMC nel gruppo dei pazienti affetti da APECED³.

Anche la presenza di valori molto elevati di IgE può rappresentare un segno di IDP. La presenza, infatti, di alti livelli di IgE circolanti in associazione a polmoniti ricorrenti complicate da pneumatocele, ascessi e note dismorfiche può far sospettare un quadro di IDP primitiva, ed in particolare una sindrome HIERIS, legata a mutazioni del gene *STAT3*.

Studiando questi pazienti con sindromi da iperIgE è stato osservato che pazienti con infezioni sinopolmonari croniche, infezioni cutanee virali, quali il mollusco contagioso resistente alla terapia, presentavano alterazioni del gene DOCK8, (Dedicator of Cytokinesis 8 protein). In aggiunta ai livelli alti di IgE, il fenotipo immunologico era caratterizzato da linfopenia T e B, ipogammaglobulinemia IgM e selettivo difetto delle cellule CD8 citolitiche.

Un nuovo campanello d'allarme è rappresentato dalle anomalie a carico della cute e degli annessi cutanei, quali secchezza cutanea e fragilità dei capelli, anomalie della dentizione che in pazienti con episodi febbrili ricorrenti ed infezioni gravi devono far porre il sospetto di un immunodeficit associato a displasia ectodermica anidrotica. Tale immunodeficienza è causata talvolta da mutazioni a carico del gene *NEMO*, ed è caratterizzata dalla specifica incapacità di formare anticorpi contro antigeni polisaccaridici. In tali pazienti, pertanto, le indagini immunologiche di primo livello, quali il dosaggio delle Ig sieriche, potrebbero risultare nella norma, non consentendo quindi di diagnosticare l'immunodeficit di base.

È stato ampiamente dimostrato che differenti mutazioni dello stesso gene possono essere associate a fenotipi clinici diversi e a pattern di eredità differenti. Tale eterogeneità clinica, immunologica e genetica sta assumendo un'importanza sempre più rilevante in diverse forme di immunodeficienze primitive. Nell'ambito delle Immunodeficienze gravi combinate (SCID) sono un tipico esempio di tale variabilità le alterazioni a carico dei geni RAG1 e 2, coinvolti nei meccanismi di ricombinazione delle catene V(D)J del TCR e del recettore per l'antigene delle immunoglobuline. Lo spettro dei quadri clinici associati alle differenti mutazioni di tali geni comprende la forma classica di SCID con fenotipo T-B-NK+, la Sindrome di Omenn, le forme atipiche di SCID ed infine, una nuovo fenotipo, recentemente descritto, ad insorgenza tardiva, caratterizzato da lesioni granulomatose diffuse con

numero ridotto di linfociti T e B⁸. Tale quadro ha portato a considerare le lesioni granulomatose come un possibile segno di risposta immunitaria inefficace.

Il riconoscimento delle nuove IDP, della loro eterogeneità genetica-molecolare suggerisce 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, la complessità dei quadri di IDP dimostra anche che in nessun caso la diagnosi molecolare può sostituire l'indispensabile inquadramento clinico ed immunologico.

Bibliografia

- 1 Parvaneh M, et al. *Primary immunodeficiencies: A rapidly evolving story*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:314-23.
- 2 Al-Herz W, Bousfiha A., Casanova J-L, et al. *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency*. Front Immunol 2011;2:54.
- 3 Chinen J, et al. *Advances in basic and clinical immunology in 2012*. J Allergy Clin Immunol 2013 Jan 29.
- 4 Casanova JL, Aebi L. *Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model*. Annu Rev Immunol 2002;20:581-620.
- 5 De Tiege X, Rozenberg F, Heron B. *The spectrum of herpes simplex encephalitis in children*. Eur J Paediatr Neurol 2008;12:72-81.
- 6 Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. *Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways*. Cell Death Differ 2003;10:124-33.
- 7 Moraes-Vasconcelos D, Costa-Carvalho BT, Torgerson TR, et al. *Primary immune deficiency disorders presenting as autoimmune diseases: IPEX and APECED*. J Clin Immunol 2008;28(Suppl. 1):S11-9.
- 8 Schuetz C, Huck K, Gudowius S, et al. *An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas*. N Engl J Med 2008;358:2030-8.

Venerdì 12 aprile 2013 • 08,30-9,30
SALA B

Sessione junior member

Moderatori

Elisa Anastasio, Giovanna de Castro

Tutor

Fabio Antonelli, Salvatore Barberi, Giampaolo Ricci

Panallergeni in pediatria: primi risultati

A. Dondi

U.O. Pediatria, Dip. Materno-Infantile, Osp. Ramazzini, Carpi e U.O. Pediatria, Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna, Bologna, Italia

I recenti sviluppi nel campo della biologia molecolare applicati alla diagnostica allergologica hanno permesso di carat-

terizzare con maggiore precisione le molecole allergeniche responsabili della sensibilizzazione; ad esempio, il polline di *Phleum pratense* risulta costituito da diverse molecole denominate Phl p 1, Phl p 5 (i due allergeni maggiori, cioè riconosciuti da oltre il 50% dei soggetti sensibilizzati a questo polline), Phl p 2, Phl p 4, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11, Phl p 12, Phl p 13 ed altre molecole; il polline di betulla è composto da Bet v 1 (allergene maggiore), Bet v 2, Bet v 4, Bet v 6

ed altre molecole. Tale caratterizzazione ha importanti ricorrenze sia sulla diagnosi, consentendo una definizione precisa del profilo di reattività individuale, sia sulla terapia, poiché aiuta ad indirizzare più adeguatamente i pazienti all'immunoterapia specifica e può essere la base per la preparazione, in futuro, di vaccini costituiti da pannelli molecolari pre-stabiliti.

Circa 5 anni fa, in occasione del Convegno SIAIP di Salsomaggiore Terme, è nata I-PAN (Italian Pediatric Allergy Network), una rete di esperti di allergologia pediatrica del nostro Paese che hanno deciso di raggrupparsi e mettere insieme le idee, le forze e i materiali per migliorare le conoscenze in questa disciplina ovviando ai consueti problemi della ricerca in Italia, quali il poco tempo a disposizione a causa dell'impegno richiesto dalla parallela attività clinica, la scarsità di risorse economiche e la difficoltà di raccogliere una casistica sufficientemente ampia. L'iniziativa è sorta spontaneamente e annovera, attualmente, 25 centri presenti in 16 città; questi collaborano nella conduzione di studi clinici sui bambini allergici grazie all'impiego di una cartella elettronica comune che permette l'armonizzazione e la standardizzazione dell'acquisizione dei dati che afferiscono quindi ad un server comune^{1,2}.

Il principale studio nato dalla collaborazione IPAN è Panallergeni in Pediatria (PANPED), avviato nel 2010 e il cui arruolamento è stato concluso nel 2011. Si tratta di uno studio multicentrico prospettico svolto su una coorte di bambini allergici affetti da pollinosi, che mira a valutare la rilevanza clinica dei diversi profili di sensibilizzazione alle proteine allergeniche dei principali pollini responsabili di asma e/o rinocongiuntivite nell'infanzia. I soggetti arruolati sono stati esaminati mediante un'accurata anamnesi personale e familiare e skin prick test per un pannello prestabilito di allergeni inalanti e alimentari; per ogni paziente è stato inoltre prelevato e stoccato un campione di siero. Su una parte di soggetti è stata inoltre eseguita una visita di controllo a distanza di un anno con aggiornamento dei dati clinici e anamnestici e prelievo di un secondo campione ematico. I sieri dei bambini arruolati sono quindi stati testati mediante ImmunoCAP® per un pannello di allergeni molecolari che includono quelli del *Phleum pratense* e di altri pollini presenti in Italia e responsabili di allergia respiratoria.

Lo studio PANPED ha incluso complessivamente 1410 pazienti (68% maschi) affetti da pollinosi di età compresa tra i 4 e i 17 anni (media 10,4 anni); circa la metà del campione proveniva dall'Italia Centrale, un terzo dal Nord e un quinto dal Sud. Rinocongiuntivite allergica era presente nel 97% dei soggetti e asma allergico nel 41%; l'analisi dei risultati degli SPT ha confermato che la sensibilizzazione a *P. pratense* e *C. dactylon* è la più frequente, rilevata rispettivamente nel 90% e nel 70% circa del campione, con differenze marcate tuttavia nelle varie macroregioni italiane (entrambe le sensibilizzazioni più presenti al Nord e meno al Centro-Sud, dove invece prevalgono le positività per ulivo e cipresso).

Relativamente alle altre patologie allergiche, il 36% riferiva dermatite atopica attuale o pregressa, il 24% sindrome orale allergica, il 6% anafilassi, il 20% orticaria/angioedema, il 7% sintomi gastrointestinali di allergia e il 9% altre forme di allergia. Tra gli alimenti scatenanti reazioni immediate

riferite dai pazienti o dai loro genitori, il kiwi era quello più spesso chiamato in causa, seguito dalle Rosacee (pesca e mela) e dalla frutta secca (nocciole, arachidi e noci).

Dai risultati della fase pilota dello studio, svolta su 200 bambini arruolati nei centri romani aderenti e già pubblicati, emerge un'elevata eterogeneità dei profili di sensibilizzazione al *Phleum pratense* con importanti ricadute sull'opportunità di preparare dei vaccini su misura rispetto alle esigenze della popolazione³.

Bibliografia

- 1 Baldini M, Bernardini R, Berti, et al. *L'Italian Pediatric Allergy Network: un'opportunità di ricerca per i clinici*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2010; 1:32-3.
- 2 Tozzi AE, Armenio L, Bernardini R, et al. *Pediatric Allergy and Immunology in Italy*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:267-76.
- 3 Tripodi S, Frediani T, Lucarelli S, et al. *Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2012 (in stampa).

Poliposi nasale

A. Licari, A. Zaroli, F. Compagno, G. Masa, F. Cantoni, P. Civallo, G.L. Marseglia

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia

La poliposi nasale è una patologia infiammatoria cronica del distretto rinosinusale, caratterizzata dalla presenza di congestione della mucosa che dà origine a neoformazioni edematose: i polipi. In età pediatrica la prevalenza è < 1%. La poliposi nasale colpisce maggiormente il sesso maschile; in alcune casistiche il rapporto M:F descritto è di 4:1. Secondo le nuove linee guida europee del 2012, la presenza dei polipi nasali è fortemente correlata a un substrato infiammatorio cronico a livello rinosinusale; per tale motivo la presenza o meno di polipi nasali è stata utilizzata per classificare la rinosinusite cronica in due gruppi: rinosinusite cronica con polipi nasali (RSCcPN) e rinosinusite cronica senza polipi nasali (RSCsPN). Il primo gruppo comprende dal 20 al 33% di tutti i casi di rinosinusite cronica. La poliposi nasale può presentarsi come condizione isolata, può associarsi ad altre condizioni di interesse otorinolaringoiatrico, in particolare a rinosinusite cronica, o a patologie sistemiche, in particolare fibrosi cistica. Attraverso un effetto di ostacolo meccanico i polipi alterano e bloccano il normale flusso dell'aria attraverso il naso. Analogamente, bloccando le vie di drenaggio dei seni paranasali, provocano congestione nasale e sinusale. Si manifestano clinicamente quindi con ostruzione respiratoria nasale che nei casi più gravi determina respirazione orale obbligatoria, diurna e notturna. Altri sintomi comuni sono la rinorrea, il *postnasal drip*, la tosse, le algie facciali, il russamento notturno, l'ipo/anosmia. La severità della malattia può essere definita lieve, moderata o severa utilizzando uno "scoring system" da 0 a 10 o una scala analogica visuale (VAS). Uno score VAS > 5 implica un impatto sfavorevole sulla qualità di vita del paziente. L'entità della sintomatologia clinica della poliposi nasale è correlata alla sua estensione: può essere infatti monolaterale o bilaterale ed i polipi possono essere isolati o multipli.

Anche se rare, vanno ricordate inoltre le complicanze associate alla poliposi nasale, quali cellulite orbitaria o peri-orbitaria, ascessi sub-periosteali, trombosi dei seni cavernosi cerebrali.

La diagnosi si avvale in primo luogo dell'endoscopia rinosinusale, indagine ben tollerata anche nei bambini più piccoli grazie all'utilizzo di ottiche flessibili: non necessita di anestesia, è facilmente ripetibile, permette di valutare la mono o bilateralità della patologia e l'estensione endonasale, di individuare la sede d'origine del polipo.

Il secondo step diagnostico, complementare all'endoscopia rinosinusale nei pazienti candidati all'intervento chirurgico, è la TC del massiccio facciale in proiezione assiale e coronale con algoritmo per l'osso, senza mezzo di contrasto. La TC consente, oltre che di valutare l'estensione sinusale della patologia, di individuare alterazioni morfologiche del massiccio facciale tipicamente associate a particolari forme di poliposi nasale.

Il trattamento può essere medico o chirurgico. La scelta del trattamento dipende da vari fattori tra cui principalmente la tipologia del polipo, l'associazione con altre patologie il cui trattamento risulta prioritario, l'età del paziente.

Abbiamo valutato 56 pazienti di età pediatrica affetti da poliposi nasale e sottoposti ad intervento chirurgico di polipectomia (età mediana 12 anni, range 5-18, rapporto M:F = 2:1). In 28 pazienti (50%) la diagnosi è stata di poliposi monolaterale (polipo antrocoanale (PAC): 25; polipo sfenoanale: 1). In 28 pazienti (50%) la diagnosi è stata di poliposi nasale bilaterale associata a rinosinusite cronica. In 6 casi la poliposi bilaterale era manifestazione di patologia sistemica: 2 caso di discinesia ciliare primaria e 4 di fibrosi cistica. La sintomatologia era caratterizzata da ostruzione nasale in 55/56 casi (98,2%), mentre altri sintomi riferiti erano cefalea, russamento, rinorrea, iposmia. In 17/48 pazienti (32%) la storia clinica era positiva per manifestazioni allergiche, più frequentemente nel gruppo "poliposi nasale bilaterale". In particolare, 2 pazienti con poliposi nasale bilaterale risultavano allergici all'acido acetilsalicilico. La terapia è stata chirurgica (chirurgia endoscopica funzionale rinosinusale, FESS) in tutti i casi. Nei pazienti con poliposi monolaterale l'intervento chirurgico non era stato preceduto da terapia medica (questa tipologia di polipi non è responsiva alla terapia farmacologica). In due pazienti con PAC, di 12 e 14 anni, è stato effettuato, in aggiunta alla FESS, l'accesso via fossa canina. Fra i pazienti affetti da PAC, 2 sono recidivati omolateralmente a 20 e 22 mesi dall'intervento, lasciando presumere un'asportazione incompleta del polipo. Un terzo paziente, sottoposto a polipectomia per PAC sinistro nel marzo 2010, ha mostrato presenza di neof ormazione polipoide in fossa nasale destra in occasione di un controllo nel gennaio 2011, suscitando il sospetto di una poliposi nasale bilaterale. Nei soggetti con poliposi nasale bilaterale l'intervento chirurgico era stato preceduto in tutti i casi da terapia medica.

Bibliografia

- 1 Newton JR, Ah-See KW. *A review of nasal polyposis*. *Ther Cl Risk Manag* 2008;4: 507-12.
- 2 Setticone GA. *Epidemiology of nasal polyps*. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:231-6.

³ Fokkens WJ, Lund WJ, Mullol J, et al. *European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012*. *Rhinology* 2012;23s:1-299.

⁴ Caimmi D, Matti E, Pelizzo G, et al. *Nasal polyposis in children*. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26:77-83.

Deficit di ADA

P. Pansa, I. Ernesti, T. Melengu, M. Duse

Servizio Speciale di Immunologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza, Università di Roma.

Il deficit di Adenosina Deaminasi (ADA) è determinato da più di 50 mutazioni attualmente note che comportano una riduzione o perdita assoluta dell'attività enzimatica, con conseguente accumulo di metaboliti e substrati (adenosina e 2-deossiadenosina) responsabili del danno cellulare. Molti degli effetti citotossici sono mediati dalla 2-deossiadenosina che, da una parte, fosforilata a dATP (deossi-Adenosina Tri-Fosfato), inibisce la ribonucleotide reductasi, con deplezione di deossinucleotidi necessari per i meccanismi di replicazione e riparazione del DNA intracellulare, e dall'altra, inibisce la S-adenosil-omocisteina-idrolasi (SAHH) e, a cascata, le reazioni di metilazione S-adenosilmetionina-dipendente¹. L'accumulo di metaboliti tossici interessa maggiormente le cellule ad elevato turnover replicativo e quindi, in particolar modo, i linfociti. Per tale motivo il deficit di ADA rientra tra le Immunodeficienze combinate gravi (SCID: Sever Combined Immunodeficiency), di cui rappresenta il 15-20% dei casi, con un'incidenza di 1:375.000-660.000 nati vivi. Le mutazioni note, esaminate in relazione all'attività enzimatica residua e al fenotipo clinico, vengono distinte in 4 gruppi. Il primo, con attività enzimatica residua $\leq 0.05\%$, identifica la forma più severa e insorgenza precoce ("early onset"), gradualmente ritardata nei gruppi II e III, ("delayed" e "late onset"); il IV costituisce il gruppo di mutazioni da cui deriva un deficit parziale, con attività enzimatica residua $> 5\%$, riscontrata in soggetti sani². Le forme "delayed" e "late onset" vengono rispettivamente definite come quelle in cui la diagnosi viene posta in età compresa tra il primo e il decimo anno di vita nel primo caso, o dopo la prima decade nel secondo³. L'importanza di anticipare quanto prima la diagnosi e quindi intraprendere il percorso terapeutico per prevenire le complicanze in epoca pre-sintomatica, ha favorito, da alcuni anni, la sperimentazione e messa a punto di alcune metodiche di screening neonatale. La quantificazione dei "T-cell receptor excision circles" (TREC), ovvero segmenti di DNA che originano dal riarrangiamento dei geni codificanti per le catene del recettore delle cellule T (TCR), è considerata come marcatore della maturazione linfocitaria intratimica e riflette il numero di linfociti T naive che hanno lasciato l'organo (recent thymic emigrants, RTE)⁴. Il riscontro di TREC in numero ridotto, identificativo di un deficit di linfociti T funzionali, sarebbe quindi la metodica cardine per l'identificazione delle SCID a esordio precoce. Le forme di deficit di ADA "delayed" e "late onset", in cui alla nascita non è ancora conclamato il danno linfocitario, sfuggono a questa metodica di screening neonatale, con dosaggio dei TREC nella norma. Tuttavia, sebbene il compartimento T

linfocitario sia ancora integro, il deficit enzimatico anche in queste forme dà luogo a un precoce accumulo di substrati, adenosina e 2-desossiadenosina, la cui quantificazione sta alla base del test di screening mediante "tandem mass spectrometry" (tandem-MS)⁵. Il test, messo a punto recentemente presso l'Università di Firenze, è dotato di elevatissima specificità. Infatti, tra i soggetti affetti e quelli sani, è stato osservato un rapporto dei livelli di adenosina di circa 34 volte e di 2-desossiadenosina non valutabile in quanto del tutto assente nei soggetti sani⁶. È inoltre un test a basso costo, valutato circa 0,01€ per test, sebbene leggermente sottostimato, contro i 5€ del dosaggio dei TREC; non necessita di campioni biologici aggiuntivi, ma viene effettuato con poche gocce di sangue poste sulla Guthrie Card utilizzata per i test di screening attualmente in uso. L'introduzione dei test descritti pone la questione sull'algoritmo da seguire in caso di positività degli stessi. Unanime è il consenso sulla necessità di ripetere il test una seconda volta e, se confermata la positività, procedere all'analisi genetica. Tuttavia è imprescindibile che la comunicazione dell'esito del test alla famiglia, la gestione del paziente e l'eventuale scelta di effettuare test aggiuntivi, quali le sottopopolazioni linfocitarie o la valutazione della risposta linfocitaria ai mitogeni, venga affidata ad immunologi di riferimento. Il razionale dell'introduzione di metodiche che consentano la diagnosi precoce è basato sull'esistenza di opzioni terapeutiche – trapianto di midollo osseo, terapia genica ed enzimatica sostitutiva (ADA coniugata a polietilenglicole:ADA-PEG) – in grado di modificare la storia naturale con esito altrimenti infausto del deficit di ADA. I dati emersi dai primi studi effettuati con screening neonatale avvalorano l'ipotesi che l'incidenza della patologia sia, in realtà, largamente sotto-stimata, a causa dell'elevata mortalità in epoca perinatale, frequentemente senza specifica diagnosi. Ne è testimonianza il caso clinico di un bambino, giunto alla nostra osservazione per pancitopenia generalizzata durante il 4° episodio di polmonite, in cui è stata posta diagnosi di deficit di ADA, forma "delayed onset", all'età di 4 anni, fratello

di un lattante deceduto all'età di 9 mesi per pancitopenia complicata da polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, in cui, per l'estrema gravità del quadro clinico e l'esordio precoce delle complicanze, non è stato possibile porre una diagnosi eziopatogenetica, e che avrebbe, probabilmente, giovato dello screening neonatale. Questi dati mostrano dunque l'utilità dei test dei test descritti, che soddisfano i criteri insiti nello screening neonatale, in quanto di semplice fattibilità, attendibili ed economici, disegnati per patologie, quali le SCID e in particolar modo il deficit di ADA, altrimenti fatali, di cui esistono molteplici alternative terapeutiche valide. Pertanto diventa imperativo estendere la discussione oltre che in ambito scientifico, anche a livello istituzionale, per favorirne l'inserimento tra gli screening attualmente condotti sul territorio nazionale.

Bibliografia

- 1 Blackburn MR, Kellems RE. *Adenosine Deaminase Deficiency: Metabolic Basis of Immune Deficiency and Pulmonary Inflammation*. *Advances in Immunology* 2005;86:1-41.
- 2 Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Daniels S, et al. *Adenosine Deaminase Deficiency: Genotype-Phenotype Correlations Based on Expressed Activity of 29 Mutant Alleles*. *The American Journal of Human Genetics* 1998;63:1049-59.
- 3 Hershfield MS. *Genotype is an important determinant of phenotype in adenosine deaminase deficiency*. *Current Opinion in Immunology* 2003;15:571-7.
- 4 Verbsky J, Thakar M, Routes L. *The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;129:622-7.
- 5 la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, et al. *Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Available online 30 December 2011.
- 6 Azzari C, la Marca G, Resti M. *Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;127:1394-9.

Sessione congiunta Siaip-Simri Fenotipi e gestione dell'asma grave

Moderatori

Eugenio Baraldi, Michele Miragli del Giudice, Umberto Pelosi

I fenotipi dell'asma del bambino

D. Minasi, E. Pitrolo*

ASP di Reggio Calabria- UOC di Pediatria-Polistena; * Università di Messina Facoltà di Medicina e Chirurgia

Per fenotipo si intende un complesso di caratteri morfologici e funzionali di un organismo risultante dall'interazione del suo genotipo con l'ambiente.

Nel caso dell'asma, l'identificazione dei differenti fenotipi è importante sia per una maggiore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di questa malattia e del suo sviluppo, che per una migliore definizione della prognosi e delle strategie terapeutiche.

Il primo rilevante lavoro sulla definizione dei fenotipici asmatici in pediatria è quello di Martinez et al. che valutando la clinica, l'età di esordio dei sintomi e la loro persistenza, hanno individuato tre differenti fenotipi di wheezing: *transient early wheeze*, *persistent wheeze*, *late onset wheeze*.

Quello più rappresentato, secondo quanto emerge dallo studio, è il "transient early wheeze", bambini con respiro sibilante nei primi tre anni di vita, ridotta funzionalità respiratoria, sia nel primo anno che all'età di 6 anni, ma non più sintomatici a quell'età e senza sensibilizzazione allergica. I "late-onset wheezers" sono bambini che non presentano wheezing nei primi anni di vita ma sono sintomatici a sei anni e presentano più frequentemente atopia rispetto ai bambini che non hanno mai fischiato. "Persistent wheezers" sono invece quei bambini che hanno una funzionalità respiratoria alla nascita normale ma ridotta a 6 anni, che hanno (o hanno avuto) una dermatite atopica, rinite, broncospasmo non scatenato da infezioni virali e presentano elevati livelli di IgE sieriche.

Questi concetti sono stati in seguito ampliati nell'Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) che, utilizzando la LCA (*Latent Class Analysis*), ha individuato un nuovo fenotipo denominato "intermediate-onset wheeze" caratterizzato da una forte associazione con l'atopia (in particolare con sensibilizzazione agli allergeni del Der. Pt e del gatto), elevati livelli di iperattività bronchiale e ridotta funzionalità respiratoria.

Non è chiaro se questo fenotipo possa essere individuato anche in altre coorti tuttavia anche i dati dello studio Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) rafforzano l'esistenza di questo nuovo fenotipo.

Bacharier et al. hanno invece suggerito di valutare uno specifico fenotipo, denominato "severe intermittent wheezer", caratterizzato da episodi non frequenti di grave ostruzione bronchiale in soggetti pauci o per nulla sintomatici nei periodi intercritici che presentano chiari segni di atopia (ecze-

ma, sensibilizzazioni ad allergeni, eosinofilia). L'esistenza di questo fenotipo, detto anche "quarto fenotipo" è riportata anche nel PRACTALL consensus report sul trattamento dell'asma pediatrico.

Anche Spycer in uno studio longitudinale di coorte ha individuato tre fenotipi di respiro sibilante: uno transitorio, legato alle infezioni virali ma al contrario di quello di Martinez e coll senza alterazioni della funzionalità respiratoria, un altro persistente con atopia e iperreattività bronchiale ed un terzo, persistente ma senza atopia, probabilmente sovrapponibile a quello da sempre definito come "asma intrinseco".

Più recentemente Just et al. utilizzando la cluster analysis su 551 bambini di tre anni con wheezing ricorrente, hanno descritto tre gruppi indipendenti di bambini asmatici: il primo, l'"early viral wheezers", corrisponde all'"early wheezers" descritto da Martinez circa 20 anni fa, gli altri due descrivono bambini con wheezing più severo e con caratteristiche definite: il "non atopic uncontrolled wheeze" (NAUW), rappresentato da una malattia di grado moderato/severo, non controllata nonostante alte dosi di steroidi inalatori spesso associata ad agenti infettivi e a familiarità per asma e l'"atopic multiple-trigger wheeze" (MTW) che descrive bambini tipicamente allergici, con alti livelli di IgE i cui sintomi, relativamente ben controllati, sono scatenati da fattori diversi. Lo studio presenta tuttavia alcuni limiti: le ultime due categorie di wheezing hanno frequenti sovrapposizioni perché alcuni bambini identificati come NAUW sono allergici e viceversa, l'atopia è definita solo sulla base della presenza di IgE specifiche nel siero, l'espressione clinica dei fenotipi può essere stata influenzata dalla terapia antiasmatica.

Questi fenotipi, pur rappresentando un utile modello di studio dell'asma in età pediatrica, non sono tuttavia in grado dare una completa descrizione dell'eterogeneità di questa malattia. Studi successivi hanno infatti evidenziato come siano differenti tra loro per polimorfismi genetici ed espressione genica, fattori di rischio per asma, sviluppo di atopia, numero di infezioni virali nei primi anni di vita, funzionalità respiratoria, tipo di infiammazione bronchiale, etc.

Una più precisa individuazione dei fenotipi dell'asma del bambino è pertanto necessaria non solo ai fini classificativi e prognostici ma soprattutto per le importanti implicazioni pratiche nella gestione terapeutica della malattia.

Bibliografia

- 1 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates*. N Engl J Med 1995;332:133-8.

- 2 Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. *Children's Respiratory Study: 1980 to present*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:661-75.
- 3 Henderson J, Granell R, Heron J, et al. *Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood*. Thorax 2008;63:974-80.
- 4 Caudri D, Wijga A, Gehring U, et al. *Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA birth color*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1078-85.
- 5 Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, et al. *Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:604-10.
- 6 Bacharier LB, Boner A., Carlsen K.-H., et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy 2008;63:5-34.
- 7 Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, et al. *Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis*. Eur Respir J 2008;31:974-81.
- 8 Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. *Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1505-12.
- 9 Wilson NM, Lamprill JR, Mak JC, et al. *Symptoms, lung function, and beta2-adrenoceptor polymorphisms in a birth cohort followed for 10 years*. Pediatr Pulmonol 2004;38:75-81.
- 10 Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, et al. *Novel severe wheezy young children phenotypes: Boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze*. J All Clin Immunol 2012;130:103-10.
- 11 Stein RT, Martinez FD. *Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach*. Paediatr Respir Rev 2004;5:155-61.
- 12 Henderson AJ. *What have we learned from prospective cohort studies of asthma in children?* Chron Respir Dis 2008;5:225-31.
- 13 Custovic A, Lazic N, Simpson A. *Pediatric asthma and development of atopy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:173-80.

Sabato 13 aprile 2013 • 11,00-13,00

SALA PLENARIA

Guardando al futuro

Moderatori

Michele Miraglia del Giudice, Luciana Indinnimeo

Gli allergeni emergenti e rari

A. Martelli, L. Serradori, G. Traina, M. Vernich
U.O.C. Pediatria e Nido Garbagnate Milanese, Azienda ospedaliera Salvini

Le allergie rare, determinate spesso da allergeni rari, sono condizioni morbose poco frequenti per definizione, ma anche poco conosciute, poco studiate e spesso caratterizzate da una maggiore difficoltà nel descrivere la storia naturale con le sue possibili varianti. Le allergie rare possono presentarsi da un lato con un'espressività clinica anche severa ma dall'altro rischiano talora, in base alla bassa prevalenza, di non essere riconosciute, diagnosticate e curate per quanto si potrebbe. Occorre in poche parole saperne di più. Da queste osservazioni deriva la necessità di stimare l'impatto nella popolazione pediatrica e nei servizi sanitari che il complesso delle allergie rare comporta. Infatti per vari motivi culturali, geografici, legati all'ingresso del bambino o di nuovi alimenti nel nostro territorio, stiamo imparando a conoscere nuove allergie, prima d'ora ignote o poco conosciute. Solo un numero limitato di alimenti è responsabile della maggior parte delle allergie alimentari, per cui la definizione di allergia alimentare rara, non può che essere di esclusione. Ogni alimento, contenente proteine, può essere considerato potenzialmente allergizzante. Devono pertanto essere considerate rare le reazioni IgE-mediate nei confronti di quegli allergeni che non appartengono alla categoria di quelli più frequentemente responsabili di allergia alimentare. Secondo una definizione dell'U.E. una malattia viene definita rara quando interessa < 5 casi su 10.000 persone. Non

si può, per vari motivi, traslare tale definizione per le AAR. Infatti non esistono lavori scientifici che abbiano definito al di sotto di quale prevalenza un allergene debba essere considerato raro, mentre sono molti gli studi che hanno analizzato particolari allergeni alimentari allo scopo di definirne la prevalenza in popolazioni selezionate.

Il gruppo di lavoro EuroPrevall, Zuidmeer et al. hanno valutato, in una review sistematica, la prevalenza dell'allergia alimentare (AA) ad alimenti meno noti come responsabili di allergia alimentare: frutta fresca, vegetali, legumi, frutta secca, grano, cereali, soia e semi¹. Solo 6 degli studi esaminati hanno incluso un test di provocazione orale e, sulla base di questi, la prevalenza dell'allergia alla frutta fresca e secca varia dallo 0,1% al 4,3%, quella verso i vegetali dallo 0,1% all'1,4% e meno dell'1% risulta la prevalenza complessiva verso grano, soia e sesamo. Come si può osservare, le allergie alimentari appena descritte, pur non essendo particolarmente frequenti, non possono essere annoverate nella definizione delle malattie rare.

Oltre il 90% delle AA negli USA sono causate da 8 alimenti (o classi di alimenti): latte vaccino, uovo di gallina, arachide, frutta secca, pesce, frutti di mare, soia e grano. Il sesamo è considerato il nono maggior allergene in alcune zone a causa dell'aumentato scambio internazionale degli alimenti².

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

- a. debole allergenicità dell'alimento stesso (es. aglio, cipolla, patata);

- b. esposizione non frequente, come nel caso di alimenti importati (es. frutti esotici);
- c. alimenti solo recentemente introdotti nella dieta;
- d. alimenti modificati dall'industria (es. lecitine) ³⁻⁵;
- e. sindromi cross-reattive (es. Apiaceae-Compositae mugwort syndrome, egg-bird syndrome, cat epithelium-pork meat syndrome) ⁶;
- f. allergene difficilmente identificabile poiché mascherato (es. pepe, basilico) ⁷⁻⁸.

Poiché non esisteva, in Italia, un Registro per la raccolta di casi accertati di allergia nei confronti di alimenti rari e o emergenti, la Società italiana di allergologia ed immunologia pediatrica (SIAIP) si è posta l'obiettivo di raccogliere le segnalazioni di reazioni avverse IgE-mediate nei confronti di alimenti che non appartengano al gruppo di quelli più frequentemente responsabili di AA.

L'istituzione di un registro nazionale ha proprio la finalità, per lo specialista, di stabilire non solo dati parziali di prevalenza ma anche di raccogliere tutte le informazioni principali che possano consentire la migliore gestione del singolo bambino. Il Registro delle allergie alimentari rare IgE-mediate (AAR), già in uso e consultabile sul sito della SIAIP, vuole essere uno strumento per la raccolta delle informazioni circa queste condizioni cliniche che siano diagnosticate presso i Centri di Allergologia distribuiti sul territorio nazionale. Mediante il Registro saranno raccolti dati anagrafici, anamnestici, clinici, laboratoristici e relativi ai fattori di rischio e agli stili di vita dei soggetti affetti da AAR IgE-mediata a fini di studio, di ricerca e per la definizione delle strategie di gestione di questi pazienti. Il concetto di Registro implica, da un punto di vista metodologico, la creazione di un'apposita scheda di raccolta, ma, soprattutto, il tentativo di non far sfuggire all'osservazione, ove possibile, nessun caso così come identificato nella definizione di AAR.

Occorre ricordare anche che l'istituzione di un registro identifica un'iniziativa di norma a basso costo rispetto al ritorno degli importanti dati che può assicurare ⁹.

Nel nostro caso l'istituzione di un registro per le AAR si pone i seguenti obiettivi clinici:

- evidenziare le allergie alimentari emergenti in relazione anche al consumo di nuovi alimenti;
- identificare e studiare allergeni rari e le loro caratteristiche;
- raccogliere dati di prevalenza delle AAR;
- identificare eventuali cross reattività, non note al momento;
- stabilire la frequenza di reazioni severe per alimenti poco noti;
- studiare la storia naturale di allergie alimentari poche note nella loro evoluzione temporale;
- ipotizzare la possibilità di sottoporre a SOTI alcuni bambini, solo nel caso in cui l'impiego dell'alimento rivesta un importante ruolo sia da un punto di vista nutrizionale che da un punto di vista di frequenza di consumo.

Esistono anche AAR credute frequenti ma in realtà rare: la fragola è sicuramente l'esempio classico. La fragola è un frutto della sotto-famiglia delle Rosaceae che raramente causa reazioni allergiche, al contrario di quanto comunemente si crede. I sintomi che più spesso vengono riportati come secondari all'assunzione di fragole sono orticaria e sindrome orale allergica, correlati, verosimilmente, all'assunzione

di una Bet v1-like e di profiline ¹⁰. Pur tuttavia, nella fragola, sono state individuate sei sequenze diverse di una proteina a basso peso molecolare, stabile al calore ed alla proteolisi gastrica. Si tratta di una LTP presente sia nella polpa che nei semi del frutto che prende il nome di Fra a3. La sequenza di questa proteina ha una omologia elevata (73-77%) con Mal d3 della mela ma, a differenza di quest'ultima, la LTP della fragola sembra avere un potere di legame inferiore con le IgE specifiche. È infatti necessaria una sua concentrazione 100 volte superiore per evocare il rilascio di istamina in soggetti monosensibilizzati alla LTP della pesca (Pru p3). Un'altra allergia alimentare considerata erroneamente frequente ma in realtà molto rara è l'allergia al cacao. Di norma non si è allergici al cacao ma la reattività riportata in questi casi può dipendere da APLV, allergia alla frutta secca contenuta nel cioccolato ¹¹⁻¹², dermatite allergica da contatto per il nickel, ampiamente presente nel cioccolato ¹³. Il riconoscimento delle AAR consentirà anche di poter identificare allergeni alimentari rari e meno conosciuti, di poterne studiare le caratteristiche principali come il peso molecolare e la stabilità al calore e alla digestione peptica e il loro eventuale coinvolgimento in reazioni crociate.

Bibliografia

- 1 Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. *The prevalence of plant food allergies: a systematic review*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1210-8.
- 2 Amin AJ, Davis CM. *Changes in prevalence and characteristics of IgE-mediated food allergies in children referred to a tertiary care center in 2003 and 2008*. Allergy Asthma Proc 2012;33:95-101.
- 3 Vovolis V, Kalogiros L, Ivanova D, et al. *Garlic-induced severe anaphylaxis in a nonatopic patient*. J Invest Allergol Clin Immunol 2010;20:356.
- 4 Enrique E, Malek T, De Mateo JA, et al. *Involvement of lipid transfer protein in onion allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:202.
- 5 Monti G, Viola S, Tarasco V, et al. *A case of severe allergic reaction to cooked potato*. Acta Paediatr 2011;100:236-8.
- 6 Bandelier C, Leimgruber A, Wassenberg J, et al. *Rare food allergies*. Rev Med Suisse 2008;4:1024-6.
- 7 Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis' Study Group. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:813-9.
- 8 Gimenez L, Zacharisen M. *Severe pepper allergy in a young child*. WMJ 2011;110:138-9.
- 9 Noble MJ, Smith JR, Windley J. *A controlled retrospective pilot study of an 'at-risk asthma register' in primary care*. Prim Care Respir J 2006;15:116-24.
- 10 Muñoz C, Hoffmann T, Escobar NM, et al. *The strawberry fruit Fra a allergen functions in flavonoid biosynthesis*. Mol Plant 2010;3:113-24.
- 11 Pele M, Brohée M, Anklam E, et al. *Peanut and hazelnut traces in cookies and chocolates: relationship between analytical results and declaration of food allergens on product labels*. Food Addit Contam 2007;24:1334-44.
- 12 Costa J, Mafra I, Kuchta T, et al. *Single-tube nested real-time PCR as a new highly sensitive approach to trace hazelnut*. J Agric Food Chem 2012;60:8103-10.
- 13 Krecisz B, Chomiczewska D, Kiec-Swierczynska M, et al. *Systemic contact dermatitis to nickel present in cocoa in 14-year-old boy*. Pediatr Dermatol 2011;28:335-6.

Influenza della composizione del microbiota sulla salute del bambino: dal laboratorio all'ambulatorio

Moderatori

Luciana Indinnimeo, Gian Luigi Marseglia, Anna Maria Staiano

L'ecosistema intestinale nel bambino: dalla composizione alla fisiologia

A.M. Castellazzi

Dipartimento di Scienze Pediatriche Laboratorio di Nutrizione Pediatrica Policlinico San Matteo, Pavia

L'intestino è il più vasto organo immune dell'organismo e ospita, perciò, la maggior parte dei linfociti e delle cellule effettrici della risposta immune. È esposto a una gran varietà di antigeni di origine alimentare o microbica e rappresenta la porta d'ingresso per la maggior parte dei patogeni. Lo sviluppo di una efficace risposta immune a livello intestinale è fondamentale e dipende principalmente da un'appropriata esposizione all'antigene e dalla sua processazione ed è garantita dalla presenza di una barriera mucosale intatta¹. Il mantenimento del corretto sistema intestinale è garantito dall'interazione tra epitelio gastrointestinale, che separa il sistema dall'ambiente esterno, le cellule del sistema immune e la microflora intestinale. Le cellule immunocompetenti intestinali sono localizzate a livello dell'epitelio, della lamina propria, delle Placche di Peyer e nei linfonodi addominali. La mucosa intestinale è un organo complesso ed estremamente esteso, basti pensare che supera di più di 200 volte la superficie cutanea. La microflora residente a livello intestinale è costituita da un numero molto elevato di microrganismi eterogenei, il cui genoma viene universalmente riconosciuto come "microbioma".

Soprattutto nel periodo dell'infanzia la flora batterica intestinale svolge alcune importanti funzioni nella fisiologia umana, tra cui quella di mantenere l'integrità degli enterociti, competere con i microrganismi patogeni per la colonizzazione dell'epitelio intestinale, mediare i processi metabolici, favorire il transito intestinale, rafforzare la barriera mucosale e modulare il sistema immune mucosale².

Alla nascita il sistema immune del neonato si può considerare naïve, in quanto in utero non incontra alcun antigene. Già dalle prime ore di vita, grazie all'interazione con gli antigeni ambientali e batterici introdotti con l'allattamento, è favorita la colonizzazione del tratto gastrointestinale. L'allattamento al seno, oltre al tipo di parto rappresenta un fattore determinante per la maturazione di una microflora caratterizzata dalla presenza di particolari specie batteriche, in particolare i Bifidobatteri³.

Dal momento che il sistema immune del neonato non ha ancora acquisito la memoria immunologica, nei primi giorni di vita i meccanismi innati di difesa in risposta ad un'infezione sono probabilmente più importanti di quelli acquisiti o adottivi.

Il colostro ed il latte materni possono svolgere un ruolo importante nel favorire la maturazione del sistema immune e nell'aumentare la risposta di difesa del neonato dalle infezioni enteriche. Si ritiene che i meccanismi di aumentata resistenza alle malattie, in questo periodo, siano dovuti a fattori passivi, quali una introduzione diretta di fattori antimicrobici, e a fattori attivi quali l'induzione dello sviluppo della risposta immune specifica⁴.

Diversi studi hanno dimostrato che la mancanza di una corretta colonizzazione da parte del microbiota intestinale fin dai primi giorni di vita è associata ad un aumentato rischio di sviluppare diverse patologie anche durante l'età adulta. In particolare, gli studi sulle patologie allergiche hanno evidenziato una stretta correlazione tra precoce colonizzazione del tratto gastrointestinale e lo sviluppo di manifestazioni allergiche quali asma ed eczema⁵. Una microflora caratterizzata dalla proliferazione di *E. coli* e *C. difficile* è spesso associata, nei bambini, allo sviluppo futuro rispettivamente di eczema atopico e respiro affannoso e dermatite atopica⁶. Nei bambini allergici è stata riscontrata inoltre una bassa colonizzazione da parte dei Bifidobatteri a favore di *Staphylococcus aureus*.

Una corretta colonizzazione da parte del microbiota, soprattutto nelle prime fasi della vita, può avere un ruolo significativo nello sviluppo di alcuni disordini metabolici come sovrappeso e obesità. Diversi studi hanno dimostrato che, rispetto alle persone normopeso, la microflora dei soggetti obesi è caratterizzata da una maggiore concentrazione di *Firmicutes* e da un rapporto sbilanciato tra *Firmicutes* e *Bacteroides* (da 3:1 a 35:1)⁷.

Inoltre è stato dimostrato che un microbiota particolarmente ricco di *Bacteroides fragilis* e povero di batteri del genere *Staphylococcus* in soggetti di età compresa fra 3 settimane e 1 anno di vita, è associato ad un elevato rischio di sviluppare obesità in età prescolare⁸.

Questi risultati mostrano come il corretto sviluppo del microbiota intestinale dalla nascita fino al raggiungimento di una composizione stabile a partire dai due anni di vita, sia importante per la salute del bambino negli anni successivi.

I neonati prematuri sono una popolazione a rischio per lo sviluppo di una microflora alterata, a causa di una colonizzazione ritardata del tratto gastrointestinale, di una ridotta diversità microbica, un aumentato numero di batteri potenzialmente patogeni e una ridotta colonizzazione di *Bifidobatteri*. Queste alterazioni possono portare, nei neonati pretermine, allo sviluppo di alcune patologie quali l'enterocolite necrotizzante (NEC)⁹.

È stato, inoltre, recentemente proposto che differenze nella composizione del microbiota possono essere associate allo sviluppo di coliche infantili. I bambini che soffrono di coliche hanno infatti una maggiore concentrazione di batteri produttori di gas, come *E. coli*, e una ridotta colonizzazione da parte di batteri quali *Lactobacilli* e *Bifidobatteri*^{10 11}.

Appare quindi chiaro che le alterazioni del microbiota intestinale durante l'infanzia possono portare allo sviluppo di diverse patologie nell'età adulta. La comprensione dei meccanismi che regolano l'omeostasi intestinale, soprattutto nei primi anni di vita, può risultare particolarmente utile per l'acquisizione e il mantenimento di un microbiota che favorisca la salute dell'ospite.

Bibliografia

- 1 Mackie RJ, Sghir A, Gaskins HR. *Developmental microbial ecology of the neonate gastrointestinal tract*. AM J Clin Nutr 1999;69[suppl]:1035s-45s.
- 2 Weber TK, Polanco I. *Gastrointestinal microbiota and some children diseases: a review*. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:676585.
- 3 Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. *Development of the human infant intestinal microbiota*. PLoS Biol 2007;5:e177.
- 4 Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. *Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH)*. Anaerobe 2011;17:478-82.
- 5 Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. *Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:129-34.
- 6 Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. *Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study*. Gut 2007;56:661-7.
- 7 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. *Obesity alters gut microbial ecology*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:11070-5.
- 8 Vael C, Verhulst SL, Nelen V, et al. *Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study*. Gut Pathog 2011;3:8.
- 9 Hällström M, Eerola E, Vuento R, et al. *Effects of mode of delivery and necrotizing enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:463-70.
- 10 Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. *Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants*. Acta Paediatr 2004;93:825-9.
- 11 Saavedra JM, Dattilo AM. *Early development of intestinal microbiota: implications for future health*. Gastroenterol Clin North Am 2012;41:717-31.

Malattie intestinali pediatriche: dai meccanismi di resistenza alle infezioni alla patologia.

D. Dilillo, E. Galli, G.Vi. Zuccotti

Clinica Pediatrica AO Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

La mucosa del tratto intestinale costituisce la più grande superficie del corpo umano in contatto con l'ambiente esterno (200-300 m²). Con la nascita il tubo digerente del feto, fino a quel momento sterile, viene colonizzato dai microrganismi presenti nel tratto vaginale materno e nell'ambiente esterno dando così origine al microbiota intestinale. Nei primi mesi di vita la composizione del microbiota si modifica progres-

sivamente risultando paragonabile a quella dell'adulto alla fine del primo anno di vita. Nel tratto intestinale umano è presente una densità di microrganismi pari a 10¹¹-10¹²/ml di contenuto luminale, appartenenti a più di 400 specie batteriche differenti. La maggior parte di tali batteri è costituita da anaerobi dei generi *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* (presenti soprattutto nell'intestino crasso), mentre i batteri aerobi e anaerobi facoltativi come *Enterobacteriaceae* e *Lactobacillus* sono presenti in minor concentrazione. Sempre più evidenze indicano un ruolo del microbiota intestinale nel favorire e mantenere un buono stato di salute dell'uomo, ad esempio attraverso la difesa verso i patogeni intestinali. Dall'altra parte gli studi scientifici indicano un possibile ruolo patogenetico della disbiosi intestinale, cioè l'alterazione della composizione del microbiota, in diverse malattie sia intestinali sia extra-intestinali. Gli studi sui meccanismi di resistenza del microbiota alle infezioni sono stati condotti in vitro e riguardano principalmente i bifidobatteri e i lattobacilli. In particolare i ceppi appartenenti a questi due generi svolgono un'attività antagonista nei confronti dei patogeni intestinali sia diretta attraverso la propria adesione all'epitelio intestinale e l'inibizione dell'adesione dei batteri patogeni, la produzione di perossido di idrogeno, di acidi, di biosurfattante e di molecole antimicrobiche, sia indiretta, promuovendo lo sviluppo del sistema immunitario e attraverso la sua immunomodulazione. È importante sottolineare come i diversi meccanismi antimicrobici siano ceppo-specifici e non possono essere riferiti ad altri ceppi anche se appartenenti allo stesso genere. Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra malattia celiachia (MC) e disbiosi intestinale. In particolare nei bambini con MC in fase attiva non in dietoterapia, la concentrazione di batteri Gram negativi è risultata significativamente superiore rispetto al gruppo di controllo. Inoltre i lattobacilli e bifidobatteri sono risultati significativamente meno rappresentati, mentre il gruppo dei *Bacteroides-Prevotella* e *E. coli* (batteri potenzialmente pro-infiammatori) sono significativamente più presenti nei bambini con MC non trattata. I soggetti in dietoterapia presentano una composizione del microbiota intermedia tra quelli con MC attiva e i sani, suggerendo quindi che la dieta priva di glutine non è in grado di normalizzare completamente il microbiota. La caratterizzazione delle specie batteriche predominanti nelle biopsie duodenali di bambini con MC ha mostrato una diversa composizione dei generi *Bacteroides* e *Bifidobacterium* e del gruppo dei batteri acido lattici. In particolare la variabilità delle specie di *Bacteroides* è risultata maggiore tra i bambini sani rispetto ai bambini con MC, per cui è possibile ipotizzare che la maggior abbondanza dei *Bacteroides* nei pazienti con MC mostrata dagli studi citati coinvolga solo un limitato numero di specie il cui effetto risulta quindi amplificato. *B. distasonis*, *B. fragilis*/*B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis* e *B. ovatu* sono risultati maggiormente rappresentati nel gruppo di controllo, mentre *B. dorei* è risultato più comune nei bambini con celiachia attiva. Il profilo delle specie di *Bacteroides* dei pazienti con MC in dietoterapia è risultato più simile a quello dei pazienti con MC attiva piuttosto che a quello dei bambini sani. La dieta priva di glutine non ripristina quindi completamente l'equilibrio tra le specie di *Bacteroides*. La

variabilità delle specie di *Bifidobacterium* è risultata maggiore mentre quella dei batteri acido lattici minore nei pazienti con MC rispetto ai controlli. *Bifidobacterium adolescentis* e *Bifidobacterium animalis subsp lactis* sono risultati maggiormente prevalenti nei pazienti con MC attiva rispetto ai soggetti in dietoterapia o al gruppo senza MC. Nelle feci dei pazienti pediatrici affetti da MC è stata inoltre riscontrata una minor variabilità delle specie di Enterobacteriaceae, con una maggior prevalenza di *E. coli*. L'analisi dei 4 gruppi filogenetici di *E. coli* (A, B1 a cui appartengono i ceppi commensali e B2, D a cui appartengono i ceppi patogeni) ha mostrato come nei bambini sani ci sia una equa distribuzione di tali gruppi mentre nei bambini con MC sia presente uno squilibrio con una maggior prevalenza del gruppo A e, tra i gruppi virulenti, del B2 nei pazienti con malattia in fase attiva e del D nei pazienti in dietoterapia. Infine i ceppi di *E. coli* dei gruppi virulenti (B2+D) isolati dai pazienti con MC sia con malattia attiva che inattiva, sono risultati portatori di un numero di geni di virulenza più alto rispetto a quello dei soggetti sani. Questi risultati supportano l'ipotesi che la disbiosi intestinale non sia una conseguenza della MC ma piuttosto un fattore patogenetico che contribuisce alla sua piena espressione clinica.

Gli studi riguardanti la composizione del microbiota nei pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile (IBS) riguardano principalmente la popolazione adulta e i risultati dimostrano come ci sia una diversa composizione del microbiota in tali pazienti rispetto ai controlli sani, ma non permettono di identificare un pattern specifico. Se si considerano i diversi sottotipi di IBS, definiti secondo i criteri di Roma III, la composizione del microbiota dei soggetti con IBS con alvo diarroico (IBS-D) sembra discostarsi maggiormente da quella dei soggetti sani, mentre quella dei soggetti con alvo stitico (IBS-C) sembra essere più simile. Infine i soggetti con IBS-D sembrano avere una maggior presenza di Streptococchi e una diversa composizione di Clostridia. I dati riguardanti la popolazione pediatrica sono limitati; nello studio condotto da Sauliner e coll. il microbioma dei bambini con IBS è risultato caratterizzato da una concentrazione significativamente maggiore di batteri della classe Gammaproteobacteria e dei generi *Haemophilus* e *Dorea* (alcuni ceppi sono produttori di ac. formico e sono stati ritrovati con maggior abbondanza in pazienti affetti da colite ulcerosa). Gli Eubacteria e le specie *Bacteroides vulgatus* sono invece risultati più rappresentati nei bambini sani. Infine nei bambini e adolescenti con IBS-D è stato riscontrato una minor concentrazione di *Bifidobacterium* e maggiore di *Veilonella*, *Prevotella* e *Lactobacillus* rispetto ai controlli sani. Alcune evidenze mostrano come la disbiosi intestinale sia uno dei fattori patogenetici dell'IBS, in particolare studi animali dimostrano come essa causi un'alterazione della motilità intestinale e della percezione del dolore viscerale attraverso un aumento della sostanza P nel plesso mioenterico e dell'attività mieloperossidasi tissutale. Sempre più dati indicano come nei soggetti con IBS vi sia un'attivazione del sistema immune che determina un basso grado di infiammazione nell'intestino; è stato ipotizzato che la disbiosi intestinale abbia un ruolo nel causare e mantenere l'infiammazione responsabile a sua volta delle disfunzioni intestinali e dei sintomatologia presentata. Infine

è stato ipotizzato che la disbiosi intestinale possa avere un ruolo nel determinare i sintomi tipici della IBS (come dolore o discomfort addominale), attraverso l'aumento della produzione di acidi grassi a corta catena quali l'acido acetico e propionico.

L'enterocolite necrotizzante del neonato (NEC) è una patologia tipica del pretermine e in particolare del neonato molto piccolo per età gestazionale, in cui si verifica con un'incidenza pari circa il 7-14%. I neonati prematuri mostrano pattern di colonizzazione dell'intestino differenti da quelli del neonato a termine a causa della diversa espressione delle glicoproteine dell'epitelio intestinale immaturo (implicate nell'adesione dei batteri) e a causa di fattori ambientali come il maggior ricorso al taglio cesareo, il maggior impiego di antibiotici ad ampio spettro, la prolungata ospedalizzazione, il ritardo nell'alimentazione enterale. Il microbiota del neonato prematuro è caratterizzato da un minor numero di specie presenti e quelle predominanti includono Enterococchi, Enterobacteriaceae, *E. coli*, Staphylococchi, Streptococchi, *Clostridium* e *Bacteroides*. Tale pattern, simile a quello dei neonati a termine alimentati con latte adattato, si caratterizza nei prematuri per la maggior persistenza delle specie patogene e la più lenta colonizzazione da parte di ceppi benefici come i bifidobatteri. Sempre più Autori sono a favore dell'ipotesi che l'inappropriata colonizzazione dell'intestino del pretermine da parte di ceppi patogeni svolga un ruolo cruciale nello sviluppo della NEC. Negli ultimi decenni alcuni studi hanno supportato il ruolo patogenetico di determinate specie di Clostridia (tra cui *Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum*, e *Clostridium neonatale*), suggerendo che la pneumatosi intestinale che si verifica in corso di NEC sia associata produzione di gas da parte di tali specie. Sono poi stati associati alla NEC altri microrganismi quali *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *C. difficile* e *Staphylococcus epidermidis*. Il riscontro di questi batteri anche in neonati sani e la mancanza di conferma di tale associazione da parte di altri studi, suggeriscono che non vi sia un singolo patogeno responsabile della NEC ma che siano coinvolti più microrganismi.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) comprendono un gruppo eterogeneo di disordini infiammatori cronici del tratto digestivo e le due principali entità sono rappresentate dalla malattia di Crohn (CD) e dalla Colite Ulcerosa (UC). Sebbene il picco di incidenza si verifichi nei giovani adulti, circa il 25-30% dei pazienti ha una diagnosi in età pediatrica. Sempre più evidenze sostengono un ruolo del microbiota nella patogenesi delle IBD. In particolare nella UC l'infiammazione si sviluppa principalmente nei segmenti intestinali con maggior concentrazione di batteri, il trattamento con antibiotici quali metronidazolo e ciprofloxacina determina un miglioramento dei sintomi nei pazienti affetti da IBD, nei topi germ-free non si sviluppa un quadro di colite, i pazienti affetti da IBD (in particolare quelli con CD) mostrano la presenza di anticorpi sierici diretti contro antigeni batterici come gli oligomannani di *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), presenti nel 50-60% dei pazienti con CD), le porine C della membrana esterna di *Escherichia coli* (OmpC), le sequenze I2 di *Pseudomonas fluorescens*.

L'ipotesi patogenetica più accreditata è che nei pazienti con IBD vi sia un'alterata risposta infiammatoria e una perdita dei meccanismi di tolleranza verso la flora intestinale residente. Studi recenti, condotti sulla popolazione adulta, hanno mostrato un'alterata composizione e attività del microbiota intestinale nei pazienti affetti da IBD; esso infatti è caratterizzato da una minor concentrazione dei batteri dominanti, da una minor presenza di Firmicutes e Bacteroides (quest'ultimo dato non è stato confermato in alcuni studi) e da un aumento di Proteobacteria e Actinobacteria rispetto ai controlli non-IBD. In particolare la minor abbondanza del phylum Firmicutes, sarebbe causata dalla diminuzione della popolazione dei gruppi di Clostridium IXa e IV, che determina una relativa abbondanza di Enterobacteriaceae. I Clostridium e Bacteroides sono i principali produttori degli acidi grassi a corta catena nel colon umano, e in particolare i clostridi dei gruppi IV e XIVa producono acido butirrico che rappresenta la principale fonte di energia per i colonociti, possiede un'azione inibitoria sull'espressione delle citochine pro-infiammatorie nella mucosa intestinale, induce una maggior produzione di mucine e peptidi antimicrobici e una maggior espressione di tight-junction nell'epitelio intestinale. Una diminuzione dei livelli di butirrico potrebbe quindi essere implicata nell'aumentata risposta infiammatoria caratteristica delle IBD. *Faecalibacterium prausnitzii*, uno dei membri principali del microbiota intestinale umano appartenente al gruppo di clostridia IV, di cui sono state dimostrate in vitro e in modelli animali proprietà anti-infiammatorie e anti-colite, è risultato meno rappresentato nel microbiota dei pazienti con IBD. Nei pazienti IBD, in particolare in quelli con UC e paucite, è infine stata dimostrata un'aumentata crescita di batteri solfato-riducenti (SRB); tali batteri metabolizzano il solfato ad acido solfidrico, che possiede un'azione tossica sui colonociti, interferisce con l'utilizzo del butirrico e inibisce la fagocitosi e il killing dei batteri.

Bibliografia

- 1 Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. *Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease*. J Med Microbiol 2007;56:1669-74.
- 2 De Palma G, Nadal I, Medina M, et al. *Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children*. BMC Microbiol 2010;24:63.
- 3 Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. *Intestinal Bacteroides species associated with coeliac disease*. J Clin Pathol 2010;63:1105-11.
- 4 Sánchez E, Nadal I, Donat E, et al. *Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children*. BMC Gastroenterol 2008;8:50.
- 5 De Palma G, Cinova J, Stepankova R, et al. *Pivotal Advance: Bifidobacteria and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proinflammatory milieu of celiac disease*. J Leukoc Biol 2010;87:765-78.
- 6 Salonen A, de Vos WM, Palva A. *Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives*. Microbiology 2010;156:3205-15.
- 7 Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. *Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2011;141:1782-91.
- 8 Rigsbee L, Agans R, Shankar V, et al. *Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2012;107:1740-51.
- 9 Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, et al. *Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice*. Gut 2006;55:182-90.
- 10 Collins SM, Denou E, Verdu EF, et al. *The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome*. Dig Liver Dis 2009;12:850-3.
- 11 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. *Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterol Motil 2010;22:512-9.
- 12 Martin CR, Walker WA. *Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis*. Semin Perinatol 2008;32:127-37.
- 13 Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. *The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection*. Acta Paediatr 2012;101:1121-7.
- 14 Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. *Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis*. PLoS One 2011;6:e20647.
- 15 Morowitz MJ, Poroyko V, Caplan M, et al. *Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis*. Pediatrics 2010;125:777-85.
- 16 Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. *The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology 2011;140:1720-28.
- 17 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. *Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases*. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:13780-5.
- 18 Fava S, Danese S. *Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe?* World J Gastroenterol 2011;17:557-66.
- 19 Sokol H, Seksik P, Furet JP, et al. *Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota*. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1183-89.
- 20 Kotlowski R, Bernstein CN, Sepeshri S, et al. *High prevalence of Escherichia coli belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease*. Gut 2007;56:669-75.
- 21 Sasaki M, Sitaraman SV, Bobbin BA, et al. *Invasive Escherichia coli are a feature of Crohn's disease*. Lab Invest 2007;87:1042-54.

Trofoallergia: aspetti terapeutici

Moderatori

Roberto Bernardini, Antonio Campa

Quando utilizzare la SOTI

I. Dello Iacono, M.G. Limongelli, M. Majorana, M. Marsella, M.C. Verga*

Unità Operativa Semplice di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; * Pediatra di famiglia, ASL Salerno

Benchè la Dieta di Eliminazione sia attualmente ancora considerata il gold-standard nel trattamento dell'Allergia Alimentare, IgE e non IgE-mediata, negli anni più recenti si è andata affermando l'ipotesi che la somministrazione continua di un alimento, piuttosto che il suo stretto evitamento, possa facilitare l'acquisizione ed il mantenimento della tolleranza¹⁻⁴.

Si parla di Specific Oral Tolerance Induction (SOTI) a indicare la regolare somministrazione di piccole dosi di allergene attraverso la via orale, in quantità progressivamente in incremento, in bambini dimostratamente affetti da AA IgE-mediata, allo scopo di indurre desensibilizzazione e poi, nel tempo, favorire la tolleranza verso l'alimento. I dati della letteratura riportano che l'Immunoterapia Orale (OIT) può essere effettuata in due forme:

- la via orale propriamente detta (DOPA)
- la via sublinguale (SIT)⁵.

La SOTI costituisce un approccio terapeutico delle forme di AA IgE-mediate, relativamente giovane, se si pensa che i primi lavori, attribuiti a Patriarca, risalgono ad oltre 25 anni fa⁶⁻⁷. Essi evidenziarono subito l'efficacia di questa pratica sperimentale nel trattamento di allergie IgE-mediate al latte, uovo, pesce, frutta e dimostrarono che la desensibilizzazione clinica era accompagnata da cambiamenti immunologici, in particolare l'incremento delle IgG4 e la riduzione delle IgEs⁸⁻¹⁰.

Nonostante lo scetticismo della comunità scientifica internazionale, gli studi, in questo ambito, sono proseguiti e, negli ultimi 10 anni, sono stati pubblicati numerosi case reports ed alcuni RCTs, riguardanti la SOTI nei confronti, prevalentemente, di latte vaccino, uovo di gallina ed arachide¹¹⁻³⁵.

Tutti questi studi sono difficilmente confrontabili tra di loro a causa delle profonde diversità che interessano:

- la popolazione arruolata (età, grado di severità del quadro di AA);
- l'alimento causa dell'allergia (prevalentemente latte, uovo, arachide);
- la forma sotto cui l'alimento viene somministrato (crudo, cotto, pastorizzato, liofilizzato);
- il tipo di protocollo utilizzato (rush, slow, fase rush seguita da una fase slow);
- la dose di alimento somministrata;
- il setting in cui vengono effettuati gli incrementi (casa, ambulatorio ospedaliero, day hospital).

Brozek et al.³⁶ hanno recentemente pubblicato una revisio-

ne sistematica degli RCTs e degli studi osservazionali per valutare le evidenze che sostengono l'uso della SOTI in pazienti affetti da Allergia alle proteine del LV IgE-mediata. Partendo da 1034 articoli identificati fino a Maggio 2011, solo 5 RCTs^{13 15 19 29 31} e 5 studi osservazionali^{7 8 10 26 33} soddisfacevano i criteri di inclusione a priori specificati. Gli RCTs includevano 218 pazienti e dimostravano che la SOTI, comparata con l'evitamento dietetico, incrementava la probabilità di raggiungere la tolleranza verso il LV [RR: 10,0 (95% CI:4,1-24,2)]. Gli eventi avversi della SOTI includevano frequenti sintomi locali (16% delle dosi), laringospasmo lieve [RR: 12,9 (1,7-98,6)], asma lieve [Rate Ratio: 3,8 (2,9-5)]. I risultati degli studi osservazionali erano sovrapponibili a quelli degli RCTs. La metanalisi conclude che i potenziali ampi benefici della SOTI in pazienti affetti da APLV IgE-mediata possono essere controbilanciati dai frequenti e, spesso, seri eventi avversi.

L'esame della letteratura evidenzia che, indipendentemente dal fenotipo più o meno grave di AA della popolazione inclusa negli studi (anafilattico o meno), indipendentemente dall'età e dal tipo di protocollo utilizzato, la SOTI è, comunque, una pratica terapeutica la cui efficacia varia da un minimo del 30,7%¹⁹ a un massimo del 90% (30%). Una percentuale variabile dal 10 al 36% dei soggetti sottoposti a SOTI non è in grado di portare a termine il protocollo a causa degli effetti collaterali⁶⁻³⁵. Ciò dimostra che, contrariamente a quanto ipotizzato da Wegrzyn et al.³⁷ il mancato successo della desensibilizzazione non è associato al fenotipo più severo e persistente dell'AA, poiché gli insuccessi sono evidenti anche negli studi che hanno incluso solo i pazienti con il fenotipo meno severo di AA^{13 19 30}.

Per comprendere gli obiettivi della SOTI, occorre fare una distinzione tra due concetti fondamentali:

- Desensibilizzazione: viene definita come il cambiamento della dose-soglia dell'allergene ingerito, in grado di causare sintomi allergici; la persistenza di questo stato è indipendente dalla continua esposizione. Markers della desensibilizzazione sono l'incremento delle IgG4, la riduzione delle IgEs ed una ridotta attivazione e rilascio dei mediatori infiammatori dalle mastcellule e dai basofili.
- Tolleranza: rappresenta l'induzione dei cambiamenti immunologici persistenti nel tempo, associati alla capacità di ingerire un alimento senza sintomi pur non persistendo una continua esposizione. Il meccanismo di induzione della tolleranza comprende una modulazione attiva della risposta immunitaria in grado di favorire lo sviluppo dei T-reg e l'allontanamento da una risposta Th2.

Ne deriva che, lo scopo della SOTI, nei pazienti con un fenotipo meno grave, che già posseggono una parziale tolleranza, è quello di innalzare la dose soglia di reattività per

condurli a dieta libera. Al contrario, lo scopo della SOTI, nei pazienti anafilattici, è principalmente l'evitare il rischio di reazioni severe per minime tracce di alimento offending. In questi soggetti, pertanto, è possibile accontentarsi di raggiungere una dose soglia di reattività meno alta ed avere, come obiettivo, la desensibilizzazione e non il raggiungimento della tolleranza. Certamente, per effettuare il trattamento, in questi pazienti più gravi, 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;
- 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.

In conclusione, benchè tutti gli studi confermino la capacità della SOTI di indurre desensibilizzazione, rimane non chiarito se, con gli attuali protocolli, sia possibile indurre una tolleranza a lungo termine³⁸. Infatti, sono ancora troppo pochi i trials che, una volta concluso il protocollo, abbiano interrotto la somministrazione dell'alimento allergizzante per 2-4 settimane e, successivamente, risottoposto i pazienti a challenge orale^{12 14 33}.

Bibliografia

- 1 Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. *NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population*. *Pediatrics* 2011;128:955-65.
- 2 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl. 21):1-125.
- 3 Walsh J, O'Flynn N. *Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline*. *British Journal of General Practice* 2011;61:473-5.
- 4 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
- 5 Land MH, Kim EH, Burks AW. *Oral desensitization for food hypersensitivity*. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:367-3.
- 6 Patriarca C, Romano A, Venuti A, et al. *Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984;12:275-81.
- 7 Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. *Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization*. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:52-8.
- 8 Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, et al. *Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15:53-8.
- 9 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.
- 10 Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. *Oral specific desensitization in food-allergic children*. *Dig Dis Sci* 2007 52:1662-72.
- 11 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.

- 12 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.
- 13 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. *Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12-19.
- 14 Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction*. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- 15 Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
- 16 Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, et al. *Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy-follow-up at 4 yr and 8 months*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:412-9.
- 17 Staden U, Blumchen K, Blankstein N, et al. *Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:418-9.
- 18 Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, et al. *Oral desensitization in children with cow's milk allergy*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:389-96.
- 19 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154-60.
- 20 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.
- 21 Lemon-Mule H, Sampson H, Sicherer SH, et al. *Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heat-treated*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-983.
- 22 Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. *Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286-91, e281-6.
- 23 Clark AT, Islam S, King Y, et al. *Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy*. *Allergy* 2009;64:1218-20.
- 24 Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292-300, e291-7.
- 25 Rodriguez-Alvarez M, Fernandez Rivas M, Vazquez-Cortes S, et al. *Follow up of desensitized patients and immunological changes after specific oral tolerance induction to milk*. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2009;64:481-8.
- 26 Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. *Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83-91, e81.
- 27 Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. *Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up*. *Allergol Int* 2010;59:43-51.
- 28 Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. *Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:376.
- 29 Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. *A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic responses*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:654-60.
- 30 Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, et al. *Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy*. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1297-304.
- 31 Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. *Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-31.
- 32 Reche M, Valbuena T, Fiandor A, et al. *Early induction of oral*

- tolerance protocol (OTI) in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB24.
- ³³ Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al.; Consortium of Food Allergy Research (CoFAR). *Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children*. *N Engl J Med* 2012;367:233-43.
- ³⁴ Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, et al. *Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: A randomized controlled trial*. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:66-74.
- ³⁵ Meglio P, Giampietro PG, Carello R, et al. *Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg*. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:75-83.
- ³⁶ Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. *Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:363-74.
- ³⁷ Novak-Wegrzyn A, Sampson HA. *Future therapies for food allergies*. *J Allergy Clin Immunol*;127:558-73.
- ³⁸ Ismail IH, Tang ML. *Oral immunotherapy for the treatment of food allergy*. *Isr Med Assoc J* 2012;14:63-9.

Wheezing prescolare: nuove evidenze dalla letteratura

S. Barberi

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università di Milano

Il respiro sibilante, detto anche wheezing dal termine onomatopoeico anglosassone, è il suono prodotto dal passaggio dell'aria attraverso vie aeree con calibro ristretto. Poiché anatomicamente favorito dal ridotto calibro delle vie aeree e dalla maggiore collassabilità delle pareti bronchiali durante la fase espiratoria, rappresenta uno dei disturbi che più frequentemente determinano l'utilizzo di terapie mediche nei bambini. Generalmente si verifica in corso di episodi infettivi, ad esempio nei casi di bronchiolite, e si risolve spontaneamente senza dar luogo ad episodi recidivanti. Va, però, ricordato che non tutto ciò che fischia è wheezing. Il respiro sibilante, infatti, può essere associato a molteplici condizioni: cause irritative, ad esempio reflusso gastroesofageo; anomalie anatomiche, anomalie dei grossi vasi, tracheomalacia, fistola tracheo-esofagea, cardiopatie e malformazioni congenite; corpi estranei; altre patologie infettive e non, come pertosse, tubercolosi e fibrosi cistica.

In alcuni casi il wheezing progredisce in asma. Numerosi sono, ormai, gli studi di coorte disponibili ed è, quindi, possibile comprendere il corso naturale del respiro sibilante nella prima infanzia e riconoscere i fattori di rischio per il futuro sviluppo di asma. Di particolare rilevanza è lo studio condotto da Martinez et al. che suddivisero i bambini arruolati nel Tucson Children's Respiratory Study (TCRS) in quattro categorie corrispondenti a diversi fenotipi: bambini che non avevano presentato alcun episodio di respiro sibilante nei primi sei anni di vita (never wheezers); bambini con almeno un episodio di infezione delle vie aeree caratterizzato da wheezing nei primi tre anni di vita senza episodi tra tre e sei anni (transient early wheezers); bambini che avevano presentato episodi di wheezing tra tre e sei anni ma non nei primi tre anni di vita (late-onset wheezers); bambini con almeno un episodio di infezione delle vie aeree caratterizzato da wheezing nei primi tre anni di vita e ulteriori episodi di wheezing fino a 6 anni (persistent wheezers). Circa il 60% dei "transient early wheezer" non riferì ulteriori episodi di respiro sibilante alla rivalutazione a sei anni. Inoltre, a sei anni, è stata fatta diagnosi di asma nel 22,5% dei "late-onset wheezers" e nel 46% dei "persistent wheezer". Ogni gruppo presentava differenti fattori di rischio: i transient

early wheezer avevano mamme fumatrici, i late-onset wheezers erano più spesso di sesso maschile, con episodi di rinite nel primo anno di vita e con madri asmatiche. Da questo studio è emerso, inoltre, come i bambini affetti da wheezing in età inferiore a tre anni abbiano una prognosi favorevole, mentre i bambini affetti da wheezing persistente presentino una frequenza di wheezing maggiore rispetto ai bambini appartenenti ai "transient early wheezer". Infine, è stata riscontrata una relazione significativa tra i livelli sierici di IgE a nove mesi di vita e la persistenza di wheezing. Anche la funzionalità polmonare era compromessa in maniera differente nei vari gruppi. In particolare, nei transient early e nei persistent wheezers risultava ridotta rispetto agli altri gruppi. Gli episodi di wheezing ricorrente in età prescolare possono dar luogo a esacerbazioni gravi che richiedono la somministrazione di corticosteroidi sistemici e l'accesso presso strutture sanitarie. Nei bambini di età inferiore a 5 anni con quattro episodi di wheezing nel corso dell'anno precedente e alterazione dell'asthma predictive index (API), il National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR-3) suggerisce la somministrazione di terapia cortisonica giornaliera a lungo termine come emerso dal Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) trial.

L'associazione tra somministrazione giornaliera di corticosteroidi e la riduzione della crescita in altezza, nonché la riluttanza dei genitori nel somministrare cortisonici per lunghi periodi, in particolare in benessere, ai propri figli ha stimolato la ricerca di soluzioni alternative. Ducharme et al. hanno dimostrato come l'uso preventivo di alte dosi di fluticasone in corso di affezioni delle vie aeree superiori riduca la necessità di cortisonici orali nei bambini con wheezing di grado moderato-grave indotto da infezioni virali. Tale riscontro è stato poi confermato in un recente studio di Zeiger et al. in cui è emerso come non vi siano significative differenze nella frequenza di esacerbazione asmatica, nel tempo trascorso prima della comparsa di un nuovo episodio e nell'insorgenza di eventi avversi tra la somministrazione di budesonide per via aerosolica giornaliera, 0,5 mg alla sera per un anno, e intermittente ad alto dosaggio, 1 mg per 2 volte/die per 7 giorni, in concomitanza dell'insorgenza dei sintomi di affezioni delle alte vie aeree.

MÅkelÅ et al. hanno, invece, dimostrato come non ci siano vantaggi nell'intraprendere da subito una terapia cortisonica associata ad una broncodilatatrice a lunga durata d'azione (salmeterolo + fluticasone), nei confronti dell'utilizzo del solo

cortisonico poiché determinano un miglioramento della funzionalità respiratoria sovrapponibile. La terapia combinata va quindi riservata, come previsto dalle linee guida internazionali, ai casi in cui il solo cortisonico non sia sufficiente a ottenere il controllo della sintomatologia.

Essendo i leucotrieni mediatori chimici del processo infiammatorio delle vie aeree, gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni sono tradizionalmente utilizzati come potenti anti-infiammatori non steroidei nel trattamento a lungo termine dell'asma nei bambini in età prescolare, in particolare nei casi di respiro sibilante indotto da virus. Il loro utilizzo è consigliato dalle principali linee guida sulla gestione dell'asma che ne hanno confermato l'utilità clinica in bambini di età superiore ai cinque anni. I pochi effetti collaterali e la possibilità di poterli somministrare per via orale, che determina una maggior compliance dei bambini, rappresentano i principali punti di forza del loro uso in età prescolare. Sono, quindi, una valida alternativa all'utilizzo dei cortisonici inalatori in particolare nei bambini, meno propensi ad assumere una terapia inalatoria, o nei soggetti che hanno manifestato eventi avversi in seguito a terapie corticosteroidee di lunga durata. Bisgaard et al. in uno studio condotto su bambini asmatici di età compresa tra 2-5 anni hanno dimostrato come la somministrazione di 5 mg/die di montelukast per due giorni protegga dai fenomeni di iperreattività bronchiale indotti dall'inalazione di aria fredda. Inoltre, nei bambini atopici che hanno presentato episodi di respiro sibilante, la monoterapia con montelukast per 28 giorni è risultata efficace nel ridurre la resistenza delle vie aeree e l'infiammazione bronchiale e nel migliorare la funzionalità polmonare. In aggiunta, numerosi studi sull'utilizzo della terapia antileucotrienica per periodi prolungati (almeno tre mesi) hanno constatato l'incremento dell'intervallo libero da sintomi, tassi di accesso presso le strutture sanitarie dei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni affetti da wheezing persistente di grado lieve-moderato pari a quelli dei bambini trattati con terapie cortisoniche inalatorie e riduzione delle esacerbazioni asmatiche e dell'utilizzo di farmaci potenzialmente nocivi nei bambini con wheezing indotto da infezioni virali. Non ancora adeguatamente indagata, e quindi ancora dibattuta, è la necessità di somministrare una terapia combinata antileucotriene-corticosteroide.

Gli episodi di wheezing acuto nei bambini in età prescolare sono spesso associati ad infezioni da rhinovirus che determinano disidratazione della superficie delle vie aeree. Tale fenomeno, associato all'edema della sottomucosa, all'iperproduzione di muco e all'infiammazione riducono la clearance muco-ciliare. A tale proposito Ater et al. hanno condotto uno studio su 41 pazienti affetti da wheezing ad alcuni dei quali è stata somministrata aerosolterapia con salbutamolo e soluzione fisiologica mentre ad altri salbutamolo e soluzione salina ipertonica al 5% per 2 volte a distanza di 20 minuti. Sono stati, quindi, considerati la durata della permanenza in Pronto Soccorso, che è risultata minore nei pazienti a cui è stata somministrata la soluzione salina ipertonica, la frequenza dei ricoveri, anch'essa minore in chi aveva assunto soluzione ipertonica salina, e un indice di severità delle condizioni cliniche migliorato in entrambi i gruppi di pazienti senza raggiungere però una significativi-

tà statistica. In conclusione, la somministrazione di aerosolterapia con soluzione salina ipertonica, agendo da terapia idratante della superficie delle vie aeree, reduce significativamente sia la permanenza in ambiente ospedaliero sia i tassi di ospedalizzazione dei bambini in età prescolare con wheezing afferenti al Pronto Soccorso.

Pollinosi da ambrosia

M. Bosoni

L'Ambrosia (*Ambrosia artemisiifolia*) appartiene alla famiglia delle Compositae, della quale fanno parte, tra le altre, anche le comuni margherite e il girasole. Può essere ritrovata nei terreni incolti e come infestante nelle colture o nell'ambito urbano, ai margini delle vie di comunicazione dove non solo può trovare un ambiente idoneo in cui crescere ma può anche diffondere la propria semente sfruttando le correnti d'aria provocate dal passaggio dei veicoli. L'Ambrosia ha germinazione scalare a partire dalla primavera inoltrata (in Lombardia inizia generalmente a fine aprile - maggio); la fioritura avviene in un arco di tempo compreso tra la fine di agosto e l'inizio di settembre. L'impollinazione è essenzialmente anemofila: ogni pianta è in grado di produrre milioni di granuli di polline che, a causa della loro bassa densità, sono facilmente trasportati del vento e percorrono distanze da 60 ad oltre 200 km. Secondo alcuni studi quasi il 50% dei granuli di polline è rilasciato al mattino presto, sotto l'effetto dell'aumento della temperatura e della diminuzione dell'umidità. Dopo la fecondazione ogni fiore femminile genera un frutto chiamato achene, che viene trasportato dal vento. I semi presenti al suo interno, una volta caduti al suolo, entrano in uno stato di letargo necessario per superare l'inverno e germinare alla primavera successiva.

Il polline di ambrosia presente nell'atmosfera, venendo a contatto con l'umidità delle mucose delle vie aeree il polline si reidrata e rilascia le proprie proteine, in grado di attivare la risposta allergica. Uno degli obiettivi dei primi studiosi delle pollinosi è stato quello della definizione di una dose soglia, al di sopra della quale i soggetti allergici a una determinata sostanza possono cominciare a sviluppare sintomatologia. Per l'ambrosia la dose soglia è di 7-9 granuli per metro cubo, tuttavia una dose soglia valida in assoluto non sembra facile da definire: in alcune stagioni con conte polliniche molto basse i pazienti possono avere sintomi gravi. Ciò ci indurrebbe a credere che ogni paziente possieda una propria soglia individuale superata la quale i sintomi saranno gravi, indipendentemente dalle concentrazioni di polline nell'atmosfera. Probabilmente la soglia individuale varia a seconda delle precedenti esposizioni: si nota, nella pratica corrente, che nei periodi prima della fioritura le dosi di provocazione nasale dei soggetti sia molto più elevata che al termine della fioritura. Bisogna considerare che, accanto alla stimolazione pollinica, anche altri fattori possono modificare la reattività individuale del soggetto allergico come, per esempio, l'umidità relativa, la temperatura dell'aria, eventuali infezioni delle prime vie aeree, esposizione ad altri allergeni o a inquinanti chimici. Con l'umidità il polline è appesantito e vola meno, così le giornate di pioggia o con

alta umidità relativa ne determinano la caduta al suolo. Il vento aumenta la diffusione del polline, che inizia a sollevarsi a partire da valori di velocità superiori ai 3 m/sec; oltre i 12-15 km l'ora, i granuli tendono invece a cadere.

Negli estratti pollinici usati in diagnostica allergologica per Ambrosia sono stati identificati numerosi allergeni: la loro caratterizzazione chimica ha mostrato che essi sono tipicamente proteine o glico-proteine a basso peso molecolare (5-80 kDa). L'allergene maggiore di Ambrosia è definito Amb a1.

L'ambrosia, pianta originaria del Nord America, è stata per la prima volta segnalata in Europa nel 1863 mentre nel 1964 si ha la segnalazione dei primi casi accertati di pollinosi da ambrosia ad opera del prof. Roger Touraine, medico a Lione. In Italia la presenza della pianta venne rilevata fin dall'inizio del secolo: nel 1902 in Piemonte e Liguria, poi a Roma e in Friuli.

Nel 1942 il dottor Carlo Stucchi segnalò per la prima volta in Lombardia la presenza dell'ambrosia, identificata nelle due estati precedenti nei comuni di Castano Primo e Buscate. Fino ai primi anni '80 la diffusione della pianta è stata talmente limitata da non creare un problema allergologico ma dal 1984-85 cominciarono ad apparire presso gli ambulatori di allergologia i primi isolati pazienti con i sintomi classici dell'allergia da polline in una stagione insolita: tra agosto e settembre. L'installazione di una pollen trap presso l'ospedale di Magenta permise di fornire una spiegazione areobiologica, individuando nei primi giorni di settembre un picco di 215 granuli di polline di ambrosia per metro cubo di aria. La prima segnalazione di un caso di allergia respiratoria all'ambrosia nel milanese risale a circa 20 anni fa. Negli anni successivi l'aumento dei pazienti allergici all'ambrosia fu esplosivo: dal 1986 al 1992 l'incidenza passò dal 3,1% al 29,6%, per poi stabilizzarsi su valori attorno al 17,5%. Nel 1996 uno studio condotto nella zona ovest di Milano, dove l'ambrosia trova la sua maggiore localizzazione, dimostrò una prevalenza dell'allergia pari al 7,2%. A questo studio si affiancò uno studio sulla popolazione pediatrica, che evidenziò un'incidenza dell'allergia da ambrosia pari al 3,9% in tale fascia d'età. Nel 2005 si assistette ad un ulteriore incremento dell'incidenza di allergia all'ambrosia, che raggiunse livelli del 15% con una percentuale elevata (più del 40%) di soggetti con asma. Anche a livello regionale si è assistito a un equivalente incremento dell'incidenza di patologia, con una prevalenza d'allergia all'ambrosia nei pazienti allergici, da un minimo di 25,3 ad un massimo del 40% secondo la zona considerata.

In seguito alla comparsa e alla rapidissima diffusione di una pianta allergogena in un'area vergine si è verificato un grandioso quanto singolare esperimento biogenetico/allergologico, consistente nell'improvvisa esposizione della popolazione generale a un potente e nuovo allergene respiratorio. Questo fenomeno si è tradotto nell'insorgenza di allergia al polline di ambrosia anche in persone di età superiore ai 70 anni che non avevano mai sofferto in precedenza di allergia respiratoria. L'età media di sensibilizzazione ex novo al polline di ambrosia nel 2002 era di circa 35 anni, un'età di gran lunga superiore a quella di sensibilizzazione ad altre fonti allergeniche. A distanza di 5 anni un'indagine simile

ha rilevato un costante aumento della percentuale degli allergici di età inferiore ai 20 anni sul totale dei pollinosici. È quindi possibile che, con il tempo, l'età media di sensibilizzazione si riduca gradualmente fino a diventare simile a quella rilevata per altri pollini.

Attualmente l'area italiana maggiormente inquinata da questo polline coincide con alcune zone della Lombardia, in particolare con i territori del nord-ovest della Provincia di Milano e sud della Provincia di Varese. In una stazione di monitoraggio della provincia milanese nel 2011 sono stati rilevati un Seasonal Pollen Index (SPI) di 6915 ed un picco giornaliero di ben 1001 pollini/m³. Nel resto della Pianura Padana si sono rilevati valori più bassi, ma che hanno contribuito comunque a determinare uno SPI di 3208 nel 2011. Nelle altre zone del nord Italia i valori di SPI sono stati molto più bassi (da un minimo di 56 per il nord-Tirreno ad un massimo di 530 per le Alpi e pre-Alpi), mentre al centro e nel sud Italia si è assistito solo a rilevazioni sporadiche.

L'andamento delle curve polliniche lombarde nel 2012 ha evidenziato un apprezzabile aumento delle quantità di polline di ambrosia a partire dalla prima decade di agosto, fino a raggiungere le massime concentrazioni nella terza decade, con una successiva progressiva diminuzione fino alla fine di settembre. Il periodo di picco è coinciso con la fine di agosto, mese che ha registrato le maggiori quantità di polline.

La tosse cronica nel bambino

Rinite, rinosinusite ed asma come causa di tosse cronica
C. Capristo, M. Conte, P. Falco, N. Valente, F. Galdo, A. Coronella, D. Riccardi, C. Indolfi, G. Amoroso

La tosse nei bambini è uno dei sintomi che maggiormente porta a consultare il pediatra. È infatti motivo di notevole ansia per i genitori; ha un impatto negativo sulla qualità della vita (sonno, rendimento scolastico, attività ludiche) ed induce spesso all'utilizzo eccessivo ed inappropriato di farmaci sintomatici, nonostante le scarse evidenze scientifiche sulla loro efficacia¹⁻³.

La tosse è un riflesso protettivo, la cui finalità è il mantenimento della pervietà delle vie aeree ed è il risultato di un arco riflesso in cui sono coinvolti un recettore, una via afferente, il centro della tosse, una via efferente e una risposta motoria.

I fattori scatenanti la tosse sono molteplici: stimoli centrali psicogeni, corpi estranei, polveri, sostanze chimiche, vapori irritanti, agenti patogeni, processi infiammatori a livello faringo-laringeo e tracheo-bronchiale, stimoli del parenchima polmonare (bronchioliti, alveoliti, polmoniti, fibrosi cistica, bronchiectasie, etc), stimoli extrapolmonari (flogosi della pleura, del diaframma o del pericardio, sinusiti, adenoiditi, malattie gastrointestinali ed esofagee).

Fisiologicamente nel bambino sano si possono verificare dai 10 ai 34 colpi di tosse nelle 24 ore; in tal caso si parla di tosse "normale" o "prevedibile"⁴.

La tosse patologica può essere classificata in base alla durata (acuta, subacuta e cronica), al processo o alla malattia sottostante (specifico e non specifico) ed alla qualità (umida o secca)⁵, senza trascurare la possibilità di una tosse di natura psicogena, soprattutto nel bambino più grande⁶.

Si definisce acuta la tosse che dura meno di 3 settimane; subacuta o prolungata quella che dura tra le 3 e le 8 settimane; cronica quella che dura più di 8 settimane^{1,7,8}.

La principale causa di tosse acuta in età pediatrica è rappresentata dalle infezioni virali delle alte vie respiratorie; meno frequentemente essa è causata da altre condizioni patologiche, come tosse parossistica, coinvolgimento delle basse vie respiratorie (bronchite, polmonite), aspirazione di corpo estraneo, oppure può rappresentare la manifestazione iniziale di malattia cronica.

L'assenza di febbre, tachipnea e obietività toracica permettono di escludere eventuali complicanze. La tosse acuta è spesso autolimitante per cui il trattamento dovrebbe essere mirato esclusivamente all'eziologia piuttosto che al sintomo⁹.

La tosse subacuta è spesso di tipo post-infettivo, esito di una pregressa infezione respiratoria che si prolunga nel tempo tra le 3 e le 8 settimane (patogeni principalmente interessati sono *Chlamydia* e *Mycoplasma pneumoniae*). Oltre alla tosse post-infettiva, altre cause importanti sono: la sinusite batterica e l'asma¹. Inoltre la tosse subacuta è spesso il risultato di un "post-nasal drip"¹⁰.

In presenza di tosse cronica è fondamentale valutare la presenza di segni e sintomi di tosse specifica (specific pointers = indicatori specifici della tosse, Tab. I) che devono indirizzare il pediatra verso la diagnosi di malattie respiratorie o sistemiche sottostanti e verso eventuali accertamenti diagnostici⁸.

Tuttavia, la tosse specifica può richiedere ulteriori indagini di approfondimento, come ad esempio una radiografia del torace o una spirometria. La TC del torace e dei seni nasali può avere un ruolo nella valutazione del bambino con tosse solo in presenza di una sintomatologia che ne giustifichi l'indicazione. L'HRCT del torace è attualmente il gold standard per la valutazione strutturale delle piccole vie aeree. È giustificato ricorrere alla broncoscopia nel sospetto di anomalie delle vie aeree, nelle alterazioni radiologiche localizzate, nel sospetto di inalazione di corpo estraneo e nella valutazione del polmone da aspirazione⁸. La spirometria trova indicazione nella diagnosi di ostruzione bronchiale reversibile. La fibroendoscopia nasale è un esame di fondamentale importanza per lo studio delle vie aeree superiori.

Una tosse specifica può essere correlata a bronchiectasie, ritenzione di corpo estraneo, polmone da aspirazione, infezioni respiratorie atipiche, anomalie cardiache, malattie polmonari interstiziali. Patologie quali la laringo-tracheo-broncomalacia causano tosse in quanto impediscono la clearance delle secrezioni bronchiali, favorendo infezioni ricorrenti e processi bronco-pneumonici⁸.

In un bambino con tosse cronica produttiva purulenta si deve documentare la presenza o assenza di bronchiectasie ed identificare eventuali cause sottostanti quali la fibrosi cistica o una immunodeficienza⁸.

La tosse cronica non specifica, non associata cioè ad altri segni e sintomi, presenta un'eziologia mal definita; nella maggior parte dei casi si tratta di una tosse post-virale e/o dovuta ad un'aumentata sensibilità dei recettori che può risolversi spontaneamente nel tempo. Tale tosse raramente richiede indagini di approfondimento².

È importante ricordare che in età pediatrica le principali cause di tosse cronica aspecifica non sono rappresentate da reflusso gastroesofageo, post-nasal drip o asma, come accade nell'adulto, probabilmente per le differenze maturative nella struttura delle vie aeree e della muscolatura bronchiale^{11,12}.

La pertosse e le infezioni da *Mycoplasma* provocano una tosse caratteristica e/o associata ad altri sintomi, ma talvolta possono causare anche una tosse aspecifica, specialmente in presenza di fattori che ne alterano le caratteristiche come la terapia antibiotica e la vaccinazione¹³.

I bambini con asma possono presentare tosse aspecifica, ma la maggior parte dei bambini con tosse isolata non ha asma¹⁴; tale distinzione è resa anche difficile dal fatto che le infezioni virali, che pure causano tosse, sono ritenute responsabili dell'80% delle riacutizzazioni asmatiche¹⁵; risulta, pertanto, non agevole accertare quando la tosse sia secondaria all'asma o, viceversa, ad un'infezione respiratoria virale. La tosse notturna è spesso usata come un indicatore diretto di asma, ma in uno studio effettuato da Ninan et al.¹⁶, solo un terzo dei bambini con tosse notturna aveva asma.

La tosse cronica può anche essere conseguenza dell'uso di farmaci quali gli ACE-inibitori¹⁷ e i farmaci antiasmatici immediatamente dopo l'inalazione¹⁸ e come conseguenza della stimolazione cronica del nervo vago¹⁹. Nei bambini la forma associata agli ACE-inibitori si risolve entro 3-7 giorni dalla sospensione del farmaco e può non ricomparire alla ripresa della terapia.

Bibliografia

- 1 Shields M D, Bush A, Everard M L, et al. *Recommendations for the assessment and management of cough in children*. Thorax 2008;63:1-15.
- 2 Irwin RS, Madison M. *The diagnosis and treatment of cough*. NEJM 2000;343:1715-21.
- 3 Thomson, Masters, Chang. *Persistent cough in children - over-use of medications*. J Paediatr Child Health 2002;38:578-81.
- 4 MunYard P, et al. *How much coughing is normal?* Arch Dis Child 1996;74:531-4.
- 5 Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al. *Cough in children: definitions and clinical evaluation*. MJA 2006;184:398-403.
- 6 Chang AB. *State of the art: cough, cough receptors, and asthma in children*. Pediatr Pulmonol 1999;28:59-70.
- 7 Chang AB, Eastburn MM, Gaffney J, et al. *Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings*. Respir Res 2005;6:3.
- 8 Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2006;129:260-83.
- 9 Schroeder K, Fahey T. *Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings*. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD001831.
- 10 Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, et al. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians*. Chest 1998;114:Suppl:133S-181S.
- 11 Campanella SG, Asher MI. *Current controversies: sinus disease and the lower airways*. Pediatr Pulmonol 2001;31:165-72.
- 12 Gilger MA. *Pediatric otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease*. Curr Gastroenterol Rep 2003;5:247-52.
- 13 Tozzi AE, Rava L, Ciofi degli Atti ML, et al. *Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life*. Pediatrics 2003;112:1069-75.

- ¹⁴ Henry RL. *All that coughs is not asthma* [editorial]. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:1-2.
- ¹⁵ Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. *Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children*. *BMJ* 1995;310:1225-9.
- ¹⁶ Ninan TK, Macdonald L, Russel G. *Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study*. *Arch Dis Child* 1995;73:403-7.
- ¹⁷ von Vigier RO, Mozzetini S, Truttmann AC, et al. *Cough is common in children prescribed converting enzyme inhibitors* [letter]. *Nephron* 2000;84:9.
- ¹⁸ Dubus JC, Mely L, Huiart L, et al. *Cough after inhalation of corticosteroids delivered from spacer devices in children with asthma*. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:627-31.
- ¹⁹ Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, et al. *Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children*. *J Neurosurg* 2003;99:500-3.

I protagonisti della flogosi allergica: i linfociti

F. Cardinale*, I. Chinellato°, M.F. Mastrototaro^, A. Cappiello^, D. Posa*, F. Di Domenico*, G. Piccolo§, M. Pignatelli§

* Unità Operativa Complessa di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Poliniclinico-Giovanni XXIII", Bari; ^Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari; °Unità Operativa di Pediatria, Ospedale di Canosa, ASL BAT; §Corso di Laurea in Medicina, Università di Bari

La risposta infiammatoria nei confronti di comuni allergeni ambientali (c.d. immunoflogosi), caratteristica dei soggetti atopici, dipende da un insieme bene orchestrato di interazioni tra elementi cellulari e fattori solubili (citochine, chemochine, fattori di crescita, metalloproteinasi etc.) a livello dell'organo target. Nella maggior parte dei casi essa si associa ad una risposta amplificata di tipo Th2 nei confronti di allergeni inalatori, alimentari o di altra natura (imenotteri, adiuvanti, ma anche agenti infettivi e soprattutto parassiti), caratterizzata da una espansione selettiva di cloni linfocitari T effettori in grado di secernere un cluster di citochine codificate sul cromosoma 5 in posizione 5q31-33, tra cui la IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e il GM-CSF. Tali citochine sono responsabili di fenomeni quali lo switch isotipico B linfocitario verso la produzione di IgE (IL-4, IL-13), la differenziazione e la maturazione dei mastociti (IL-3, IL-9, IL-13), il reclutamento dei basofili (IL-3, GM-CSF) e la maturazione e la persistenza degli eosinofili a livello dell'organo target (IL-3, IL-5, GM-CSF). Nell'asma, la meglio conosciuta delle patologie di tipo Th2, l'IL-13 è anche responsabile di fenomeni come l'iperproduzione di muco e l'iperreattività delle vie aeree. A sua volta, l'attivazione delle cellule effettrici CD4+ Th2 dipende da un'up-regulation di specifici fattori nucleari di trascrizione, di cui il meglio noto e il più importante è il GATA-3. Nell'ambito dell'immunoflogosi, i linfociti T effettori CD4+, con fenotipo Th2 rappresentano quindi i principali protagonisti del processo infiammatorio, tanto nella sua fase induttiva iniziale quanto in quella di mantenimento della stessa.

Infatti, a seguito dell'interazione delle cellule dendritiche (CD) presentanti l'Ag con la cellula CD4+ "naive" o Th0 (c.d. sinapsi immunologica), in presenza di molecole costimolatorie (quali il CD80, CD86 e OX40L sulla CD e rispet-

tivi ligandi CD28 e OX40 sulla cellula T CD4+) la cellula Th0 si differenzia in uno specifico subset di cellula effettrice (Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, Tfh) o di cellula T regolatoria (Treg). Il micromilieu di citochine, vitamine, amine vasoattive (es. istamina), nucleotidi e altri fattori solubili, nonché il tipo di CD e lo status di attivazione della cellula Th0, accanto ad altri fattori di ordine genetico ed epigenetico, condizionano la differenziazione della cellula CD4+ "naive" verso uno di questi subset T linfocitari. In particolare, la presenza di un micromilieu ricco di IL-12 favorisce la differenziazione della cellula Th0 in senso Th1. Al contrario, un'elevata esposizione alla IL-4 favorisce una polarizzazione in senso Th2. Fino ad epoche recenti non era chiaro quale fosse la fonte principale di IL-4 in grado di favorire questo processo. Dati degli ultimi anni indicano nel basofilo (e anche nel mastocito) un elemento cellulare in grado di fornire una fonte "innata" supplementare di IL-4, in grado di guidare la differenziazione della cellula CD4 "naive" in senso Th2. Inoltre, sembra dimostrato anche che la differenziazione in senso Th2 delle cellule Th0, pur favorita dall'IL-4, può avvenire anche in assenza di un signalling mediato da questa citochina. Pertanto, altri fattori, oltre all'IL-4, sembrano svolgere un ruolo essenziale in questo processo. Negli ultimi anni è stata infatti dimostrata l'importanza nella differenziazione delle cellule Th2 di altre citochine, provenienti da elementi cellulari non linfoidi, in particolare l'epitelio e altre cellule residenti. Queste citochine sono rappresentate dalla IL-1 e soprattutto dalla linfopoietina stromale timica (TSLP), dall'IL-25 (anche nota come IL-17E) e dalla IL-33 (una "allarmina"). Queste citochine di produzione epiteliale si ritiene svolgano un ruolo fondamentale nel collegare la risposta immune innata nei confronti di allergeni, virus, irritanti e altre noxae esogene o endogene con quella adattativa verso gli allergeni e i parassiti mediata dai linfociti effettori Th2. La TSLP in particolare sembra ricoprire un ruolo chiave in questo processo, grazie alla capacità di up-regolare molecole costimolatorie come OX40L a livello della CD, di favorire la produzione da parte delle stesse cellule di citochine in grado di reclutare le cellule Th2 (dotate del recettore CCR4), di inibire l'espressione di citochine polarizzanti in senso Th1, come l'IFN- γ e la IL-12 e anche di attivare il mastocito. Il linfocito B, sotto l'effetto di citochine come l'IL-4 e l'IL-13, dotate della capacità di promuovere lo switch isotipico, in presenza di molecole costimolatorie come il CD40 e CD40L, viene stimolato dalla cellula Th2 alla produzione di IgE ad alta affinità nei confronti dell'allergene sensibilizzante. Nell'ambito di questa popolazione cellulare si riconosce comunque un subset di cellule con attività regolatoria. A sua volta, l'IL-5 prodotta dalla cellula Th2 rappresenta una molecola fondamentale nel reclutamento e nella sopravvivenza degli eosinofili a livello dell'organo target.

I linfociti Th17 si differenziano a partire dalla cellula Th0 in presenza di citochine come TGF- β , IL-6, IL-21, IL-22 e IL-23. Queste cellule, oltre che nell'autoimmunità e nella difesa nei confronti di batteri extracellulari e miceti, svolta anche attraverso lo stimolo alla produzione di peptidi dotati di attività antimicrobica, sembrano avere un ruolo importante soprattutto nell'asma severo e nella resistenza agli steroidi. Esse producono, oltre all'IL-17A e IL-17F, anche l'IL-22 e altre

citochine come la IL-26, l'IL-21 e l'IL-10. La IL-17A e la IL-17F a loro volta indurrebbero la produzione di CXCL8 e altre citochine/chemochine con azione chemioattrattante e attivante nei confronti dei neutrofili da parte dell'epitelio, delle cellule endoteliali e altri elementi cellulari a livello delle vie aeree. Pertanto, si ritiene che la cellula Th17 svolga un ruolo essenziale nel promuovere l'infiammazione neutrofila a livello dell'organo target. Queste cellule nell'asma sembrano anche promuovere la contrattilità muscolare e la migrazione delle cellule muscolari lisce, oltre che contribuire al class-switching verso la produzione delle IgE.

I linfociti Th9 sembrano derivare dalla cellula Th0 in presenza non solo dell'IL-4 ma anche del TGF- β ; quest'ultima citochina, in presenza di IL-4, avrebbe la capacità di riprogrammare la cellula Th2 in senso Th9. Le cellule Th9 sembrano sprovviste di attività soppressiva e produrrebbero soprattutto IL-9 e IL-10. L'IL-9 sembra svolgere un ruolo importante nell'asma, in particolare nell'iperproduzione mucipara e nel remodelling. Inoltre, l'IL-9 sembra rappresentare un potente stimolo per lo sviluppo del mastocito.

I linfociti Th22 provengono dalla differenziazione della cellula Th0 in presenza di TGF- α e IL-6. Essi producono soprattutto IL-22, una citochina capace, insieme alla IL-17, di favorire la sintesi di β -defensine, calgranuline e altre molecole dotate di attività anti-batterica da parte di elementi epiteliali come i cheratinociti. Il ruolo di queste cellule nell'asma e nelle altre malattie allergiche non è ben chiaro, ma è probabile che esse svolgano un ruolo nella riparazione cellulare e nel contrastare il danno tissutale legato alla flogosi.

Le cellule Tfh (T helper follicolari), produttrici soprattutto di IL-21, sembrano avere un ruolo nella sintesi anticorpale ma a tutt'oggi non se ne conosce esattamente il ruolo nella flogosi allergica.

I nuociti sono elementi cellulari dell'immunità innata di origine incerta, probabilmente derivanti dal precursore linfoide comune, ma che non esprimono i marcatori di superficie né della cellula T, né del linfocito B, NK o NKT. Essi prendono il loro nome dalla 13^a lettera dell'alfabeto greco, in quanto caratterizzati appunto dalla capacità di sintetizzare elevate quantità di IL-13, di cui si ritiene rappresentino il principale produttore (in misura superiore perfino rispetto alla cellula T CD4+), insieme ad altre citochine di tipo Th2 come l'IL-5. Queste cellule, inizialmente descritte come localizzate soprattutto a livello delle strutture linfatiche associate al tessuto adiposo peritoneale, si ritiene abbiano un ruolo chiave nelle fasi iniziali della risposta immune verso gli allergeni, in quanto, sotto l'effetto di citochine prodotte da cellule residenti (soprattutto epiteliali) come la IL-25 e la IL-33, determinerebbero una risposta di tipo Th2 mediata indipendente dalla presenza o meno di IL-4.

Le cellule Treg (T regolatorie) vengono tradizionalmente identificate attraverso l'espressione del fattore di trascrizione Foxp3, oltre che del CD4 e del CD25, e distinte in Treg "naturali" (o nTreg), di derivazione timica, e "inducibili" (iTreg), originate cioè in periferia, sotto lo stimolo di citochine come il TGF- β , insieme con la IL-2 e l'acido retinoico. Queste cellule regolano la risposta infiammatoria attraverso la produzione di svariate citochine, ma soprattutto della IL-10 e il TGF- β . Questa azione soppressiva sull'immunoflogosi

viene svolta a vari livelli, tra cui: soppressione delle CD; inibizione diretta della differenziazione delle cellule Th1, Th2, Th17; soppressione della sintesi di IgE e stimolo alla produzione di IgG4, inibizione del mastocito, basofilo, eosinofilo; inibizione della migrazione delle cellule T effettrici a livello dell'organo target.

Le cellule iNKT (invariant NKT cells) rappresentano un sottotipo di cellule non-T e non-B, differnti anche dalle cellule NK, caratterizzato da un repertorio del TCR "ristretto", in grado di riconoscere Ag di natura glicolipidica (come l' α -galattosilceramide) presentati insieme con la molecola CD1d. Le cellule iNKT sembrano in grado di produrre tanto citochine di tipo Th1 (IFN- γ) quanto di tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13). Alcuni studi hanno ipotizzato un ruolo importante di queste cellule soprattutto nell'asma.

Bibliografia essenziale

- Holgate ST. *Innate and adaptive immune responses in asthma*. Nat Medicine 2012;18:673.
- Akdis M, Palomares O, van de Veen W et al. *TH17 and TH22 cells: A confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1438.
- Yuan X, Malek TR. *Cellular and molecular determinants for the development of natural and induced regulatory T cells*. Human Immunology 2012;73: 773.
- Pulendran B, Artis D. *New paradigms in Type 2 immunity*. Science 2012;337:431.
- Oliphant C, Barlow JL, McKenzie ANJ. *Insights into the initiation of type 2 immune responses*. Immunology 2011;134:378.
- Barlow JL, McKenzie ANJ. *Nuocytes: expanding the innate cell repertoire in type-2 immunity*. J Leuk Biol 2011;90:867.
- Ziegler S, Artis D. *Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity*. Nat Immunol 2010;11:289.
- Iwamura C, Nakayama T. *Role of NKT cells in allergic asthma*. Curr Opin Immunol 2010;22:807.
- Robinson DS. *The role of the T cell in asthma*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:1081.
- Jutel M, Akdis CA. *T-cell subset regulation in atopy*. Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:139.

Allergia al veleno di imenotteri: la Component resolved Diagnosis (CrD)

G. Cavagni

Centro Diagnostico Europeo, Parma

Introduzione

Le punture di insetti come gli imenotteri generalmente provocano una reazione locale che può durare anche qualche giorno e di solito si risolve spontaneamente. Il rischio di una reazione sistemica in pazienti atopici con una precedente reazione locale di grandi dimensioni si aggira attorno al 5-10%.

Si stima che una reazione sistemica potenzialmente pericolosa per la vita colpisca il 3,3% degli adulti e lo 0,4-0,8% dei bambini.

Gli insetti responsabili di reazioni allergiche appartengono alla famiglia degli imenotteri che comprende migliaia di specie. Quelle di maggior interesse allergologico sono rappresentate dalle famiglie degli Apidi, dei Vespidi e delle formiche rosse.

La famiglia degli Apidi comprende il *Bombus* spp che ha livrea nera con strisce giallo-arancioni e l'*Apis mellifera* (Ape)

che ha un corpo tozzo lungo 1,5 cm ricoperto di peluria marrone con strisce giallo-dorate.

Il pungiglione dell'ape, avendo i margini seghettati, resta infisso dopo la puntura e l'insetto, per liberarsi, si autoeviscera e muore. Solo gli insetti di sesso femminile sono dotati del pungiglione che rappresenta una modificazione dell'apparato riproduttore.

La famiglia dei Vespidi comprende, invece, tre generi: *Vespula*, *Polistes* e *Vespa*. Il genere *Vespula* (Giallone) è quello più diffuso: gli insetti hanno una livrea giallo-nera e sono una specie molto aggressiva che per i suoi gusti alimentari viene spesso a contatto con l'uomo.

I *Polistes* (*Vespa*) hanno un corpo lungo e affusolato con lunghe zampe che tengono tese durante il volo; recenti studi tendono a differenziare l'allergenicità del *Polistes* americano da quella del *Polistes* europeo.

La *Vespa* cabro (Calabrone) è la specie più importante della specie *Vespa*; gli insetti hanno dimensioni che raggiungono i 3 cm e una livrea a strisce giallo-rossastre; come i *Polistes* hanno un comportamento aggressivo.

L'unico rimedio terapeutico in grado di prevenire le reazioni anafilattiche nei soggetti sensibili è l'immunoterapia specifica (ITS) che viene largamente utilizzata nelle malattie allergiche IgE mediate. Prima di sottoporre un paziente a ITS è bene però giungere a una precisa diagnosi, che si avvale innanzi tutto di un'accurata anamnesi. Le informazioni devono essere rivolte al numero e data delle reazioni alla puntura, tipo e severità dei sintomi (Tab. I), intervallo tra puntura ed insorgenza dei sintomi, trattamenti farmacologici, sito d'iniezione, pungiglione in sede (ape), fattori di rischio per reazioni severe, fattori di rischio per punture ripetute e altre allergie.

Tab. I. Classificazione secondo Mueller di reazioni da puntura di imenotteri.

Reazione locale estesa: gonfiore superiore a 10 cm che dura oltre 24-48 ore e che si risolve in 2-7gg

REAZIONI SISTEMICHE

Grado I: orticaria generalizzata, prurito, malessere

Grado II: sintomi del grado precedente +almeno 1 dei seguenti: edema generalizzato, costrizione toracica, sibili respiratori, sintomi addominali

Grado III: sintomi del grado precedente+almeno 1 dei seguenti: disfonia, disfagia, dispnea, edema laringeo

Grado IV: sintomi del grado precedente associati ad almeno 1 dei seguenti: cianosi, ipotensione e collasso, incoscienza, incontinenza

La diagnosi

Il bambino con anamnesi ben orientata verso la reazione sistemica a veleni di imenotteri va indagato sia in vivo (SPT) che in vitro (dosaggio delle IgE specifiche). Sono commercialmente disponibili a scopo diagnostico preparazioni liofilizzate delle 5 specie di imenotteri: ape, vespa (*Polistes*), giallone (*Vespula*), calabrone (*Vespa crabro*) giallo e bianco (americano). Nell'incertezza sull'insetto pungitore, per evitare problemi medicolegali relativi al rischio di sensibilizzazione da test in vivo, si procede al dosaggio sierico delle IgEs; altrimenti come screening si usa il prick test; e, se negativo,

il veleno viene somministrato per via intradermica a concentrazioni comprese tra 1 µg/ml ed 1 µg/ml. I test cutanei devono sempre includere anche un controllo positivo con istamina ed uno negativo con il solo diluente. Gli SPT sono più rapidi e sensibili del dosaggio delle IgEs che risulta negativo in circa il 20% dei soggetti cutipositivi, mentre il 10% dei soggetti con IgEs positive sono cutinegativi. Si raccomanda quindi di eseguire entrambi i test in pazienti con importante storia di reazioni sistemiche. L'8-25% dei pazienti con storia di reazioni sistemiche hanno test cutanei negativi a concentrazioni inferiori ad 1µg/ml.

L'esame allergologico deve essere eseguito ad almeno 2 settimane dall'episodio anafilattico: a causa del consumo di IgE durante l'anafilassi, i test potrebbero non essere attendibili subito dopo l'anafilassi. Se i test risultano negativi a 2 settimane dall'episodio anafilattico, devono essere ripetuti dopo 4 settimane.

Talora si può verificare una doppia positività alle diverse specie di imenotteri; in tale caso è utile distinguere una reale doppia sensibilizzazione rispetto ad una reattività crociata per prescrivere un'appropriata dell'immunoterapia. Questo può essere valutato tramite la prova di competizione tra i due allergeni, impropriamente ancora indicata come test di RAST inibizione; oggi si deve preferire la tecnica di biologia molecolare: unica modalità diagnostica capace di definire l'esatta composizione e struttura allergenica. (Tab. II).

Tab. II. Allergeni ricombinanti di veleno d'imenotteri.

| Specie | Allergene | Nome comune | Peso molecolare (kDa) |
|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------------------|
| Apis mellifera | Api m 1 | Fosfolipasi A2 | 16-20 |
| | Api m2 | lialuronidasi Melittina | 43 |
| | Api m3 | Fosfatasi acida | 2.9 |
| | Api m4 | Fosfolipasi A1 | 49 |
| | Ves v1 | lialuronidasi | 35 |
| Vespula vulgaris | Ves v2 | Antigene 5 | 45 |
| | Ves v5 | Fosfolipasi A1 | 25 |
| | Dol m 1 | lialuronidasi | 35 |
| Dolichovespula maculata | Dol m 2 | lialuronidasi | 45 |
| | Dol m 5 | Antigene 5 | 25 |
| | Pol a 5 | Antigene 5 | 25 |
| Polistes annularis | | | |

Il trattamento eziologico

Giunti ad una diagnosi di "certezza" si può procedere all'ITS. Il meccanismo con cui agisce l'ITS non è ancora del tutto chiarito ma sono state avanzate diverse ipotesi:

- formazione di anticorpi bloccanti che interferiscono con il legame dell'allergene alle IgE;
- stimolazione dei linfociti T suppressor;
- "switch" da una risposta prevalentemente di tipo Th2 ad una di tipo Th1;
- produzione di anticorpi antiidiotipo.

L'ITS è un trattamento lungo, costoso e non privo di effetti collaterali; inoltre si è visto che solitamente i pazienti tendono a mantenere inalterata la tipologia della risposta.

Il rischio di reazioni sistemiche gravi è del 5% in soggetti che hanno presentato reazioni locali estese ma raggiunge il 50% in pazienti che hanno avuto già una reazione sistemica; per questo l'ITS viene oggi raccomandata solo in pazienti che hanno presentato reazioni gravi sistemiche coinvolgenti l'apparato cardiocircolatorio e/o respiratorio (terzo e quarto grado secondo Muller) e con cutireazioni positive e/o IgEs positive.

Talvolta vengono sottoposti a ITS anche pazienti con lievi reazioni sistemiche ma per i quali il rischio di esposizione è molto alto (per esempio apicoltori e loro familiari).

Le controindicazioni all'ITS al veleno degli imenotteri sono quelle classiche dell'ITS: neoplasie, malattie immuni, gravi malattie sistemiche. La gravidanza di per se non costituisce una controindicazione assoluta.

Per l'allergia al veleno di imenotteri l'ITS viene effettuata iniettando sotto cute dosi di allergene che vengono aumentate progressivamente fino a raggiungere la dose di mantenimento raccomandata che è di 100 µg di veleno purificato. Per raggiungere la dose ottimale si possono utilizzare diversi schemi: protocolli tradizionali in cui il dosaggio massimo si raggiunge in circa 4 mesi, schemi clustered (massima dose in 7 giorni), schemi rush (massima dose in 3-4 giorni) e ultrarush (poche ore).

Uno degli aspetti più controversi dell'ITS è oggi rappresentato dai caratteri di interruzione. Per questo motivo sono stati proposti una serie di criteri:

- sospendere la terapia quando si ha una diminuzione di IgEs nel siero o la negativizzazione delle cutireazioni;
 - sospendere il trattamento quando vi sia un aumento delle IgG specifiche ad azione protettiva;
 - trattare per la durata di cinque anni ;
- quest'ultimo sembra essere il criterio più adeguato ad assicurare una efficacia prolungata nel tempo.

Tuttavia recenti evidenze hanno dimostrato una possibile ricomparsa della sensibilizzazione (in seguito a puntura) a distanza di anni dalla sospensione del ciclo di ITS; si raccomanda quindi di proseguire la somministrazione della dose di mantenimento con cadenza trimestrale. Si ritiene anche che si possa sospendere con tranquillità l'ITS solo se il paziente durante i cinque anni di trattamento è stato punto e non ha presentato reazioni sistemiche oltre a suggerire una eventuale monodose ogni 5 anni

Nella nostra casistica abbiamo ritenuto importante valutare la sicurezza e l'efficacia dello schema rapido (ultrarush therapy) dell'ITS, che riscontra poco utilizzo nei paesi Europei perché considerato più rischioso, sebbene non vi siano prove sufficienti. Durante la fase UR nessun bambino ha presentato reazioni anafilattiche, solo eritema e prurito locale; successivamente punti dallo stesso insetto non hanno avuto reazioni sistemiche anche dopo 15 giorni dall'inizio del trattamento. La possibilità di fornire uno schema terapeutico a induzione ultrarapida in bambini piccoli e senza insorgenza di reazioni sistemiche, rappresenta sicuramente un vantaggio per una popolazione a rischio di gravi reazioni anafilattiche.

Consigli utili per il pediatra e per i genitori

Farmaci da somministrare in caso di reazione allergica locale al veleno degli insetti: in caso di una reazione normale

ad una singola puntura di imenottero oltre al ghiaccio ed un eventuale analgesico si può somministrare un antistaminico per bocca e l'applicazione locale di una crema cortisonica. Il pediatra, se necessario, prescriverà terapia antinfiammatoria a base di cortisone per bocca per 3-7 giorni, se necessario.

Farmaci da somministrare in caso di reazione allergica grave al veleno di imenottero: in caso di reazione anafilattica è essenziale somministrare il più presto possibili e correttamente una dose di adrenalina per via intramuscolare nella coscia (meglio della via sottocutanea perché agisce più rapidamente) da ripetere anche dopo 10 min. circa, se necessario.

L'allergologo consiglierà il tipo di adrenalina a pronto impiego che va somministrata al bambino, specie in condizioni di maggiore rischio, e istruirà i genitori o il bambino su come utilizzarla correttamente. Esistono preparazioni di adrenalina "pronto-impiego" a forma di penna che premute sulla cute in vicinanza della puntura per almeno 10 secondi inoculano automaticamente l'adrenalina, particolarmente utili per interventi rapidi ed efficaci; vanno periodicamente rinnovate alla scadenza e portate sempre con sé.

Successivamente sarà opportuno somministrare anche antistaminici e cortisone per via endovenosa o intramuscolare.

Come ridurre al minimo il rischio di essere punti dagli insetti: Per ridurre al minimo il rischio di essere punti da insetti è utile:

- evitare indumenti molto colorati e brillanti; indossare invece vestiti con maniche lunghe, pantaloni lunghi, calzini e scarpe chiuse;
- evitare profumi o lozioni forti;
- utilizzare lozioni a base di sostanze ad azione repellente per gli insetti; disporre di insetticidi di pronto e facile impiego;
- non lasciare all'aperto cibi di scarto e non sostare in vicinanza di bevande o cibi molto dolci;
- usare cautela quando si cucina o mangia all'aperto, specie nei mesi estivi ed in aperta campagna;
- usare cautela in vicinanza di luoghi che più frequentemente sono sede di nidi di api, vespe e calabroni come in vicinanza di produttori di miele, in campagna nel periodo di maturazione della frutta e durante la vendemmia;
- far rimuovere nidi di api, vespe o calabroni in vicinanza della casa da personale esperto.

Bibliografia essenziale

- Bilò BM, Rueff F, Mosbech H, et al. *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy*. Allergy 2005;60:1339-49.
- Müller UR, Johansen N, Petersen AB, et al. *Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honeybee and Vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m 1 and Ves v 5*. Allergy 2008.
- Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, et al. *Evaluation of the IgE cross-reactions among vespidae venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy*. Allergy 2007;62:561-4.
- Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al. *Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update*. Box 6, A, B and C. J Allergy Clin Immunol 2004;114:869-86.
- Birnbaum J, Ramadour M, Magnan, et al. *Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors*. Clin Exp Allergy 2003;33:58-64.
- Brehler R, Wolf H, Kutting B, et al. *Safety of a two day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1231-5.

Management dell'asma grave

I. Carloni, F. Franceschini, F.M. de Benedictis
SOD Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

Asma grave, asma difficile, asma problematico sono termini genericamente utilizzati per descrivere pazienti con asma non controllato dalla terapia con steroidi inalatori ad alte dosi (budesonide a dosi uguali o superiori ad 800 µg/die o dosi equivalenti di corticosteroidi inalatori) ed altri farmaci associati quali beta2 agonisti long-acting, antagonisti dei recettori per i leucotrieni e teofillina a basse dosi.

L'esatta prevalenza di questi pazienti è difficile da stimare, ma è verosimilmente inferiore al 5% di tutti i casi di asma. La presentazione clinica dell'asma grave in età pediatrica è variabile, potendo essere caratterizzata da sintomi cronici evocativi di scarso controllo di fondo e/o da esacerbazioni acute spesso gravi e ricorrenti. Ciò rende ragione del consistente peso globale della malattia in termini di ridotta qualità di vita, problematiche socio-relazionali legate ai frequenti ricoveri con conseguenti assenze scolastiche ed assenze parentali dal lavoro, notevole utilizzo di risorse, aumentata mortalità.

Caratteristiche cliniche dell'asma grave in età pediatrica sono l'eguale distribuzione fra i sessi, l'anamnesi personale e familiare spesso positiva per atopia, la non costante risposta ai broncodilatatori, la risposta fortemente positiva ai test di provocazione bronchiale e la variabilità dei valori di ossido nitrico esalato.

I pazienti con asma grave sono meritevoli di una valutazione con un protocollo sistematico a gradini che consenta in prima istanza di escludere una diagnosi errata di asma (not asthma at all); di identificare co-morbilità associate in grado di aggravare l'asma (asthma plus); di definire le caratteristiche e la gravità della malattia e di valutare l'eventuale presenza di fattori aggravanti, quali scarsa aderenza al trattamento, somministrazione di farmaci in maniera non corretta, uso di device non adeguati all'età, esposizione ad allergeni ed inquinanti, problematiche psico-sociali (difficult to treat asthma); di identificare, infine, i pazienti la cui malattia rimane scarsamente controllata nonostante l'ottimizzazione del management di base e la risoluzione dei fattori aggravanti (severe therapy resistant asthma).

Quest'ultimo gruppo di pazienti, numericamente esiguo ma per il quale il coinvolgimento individuale e il peso socio-economico della malattia è rilevante, verrà ulteriormente studiato secondo un protocollo diagnostico, in parte invasivo, finalizzato alla attribuzione di un piano di cura personalizzato. Tale protocollo ha l'obiettivo di valutare, prima e dopo la somministrazione di triamcinolone i.m. in singola dose: a) la concordanza fra i sintomi ed il grado di infiammazione delle vie aeree; b) il pattern infiammatorio; c) la risposta agli steroidi; d) la persistenza di limitazione al flusso aereo; e) la caratterizzazione istologica della mucosa bronchiale tramite broncoscopia.

L'applicazione di questo algoritmo circo-scrive un gruppo di pazienti con asma grave resistente alla terapia, eterogeneo

per pattern infiammatorio e risposta agli steroidi. Nell'ambito di tale eterogeneità sarebbe auspicabile la possibilità di identificare differenti fenotipi di asma grave, tali da beneficiare di opzioni e strategie terapeutiche da adattare al singolo paziente.

Le opzioni terapeutiche da prendere in considerazione in età pediatrica per il trattamento dell'asma grave resistente alla terapia sono a tutt'oggi gravate dalla carenza di studi con elevati livelli di evidenza scientifica; i dati disponibili sono solitamente estrapolati da studi condotti su adulti con asma grave e su bambini con asma lieve/moderato. È pertanto raccomandabile, prima della loro applicazione clinica, l'acquisizione della certezza diagnostica, nonché la verifica scrupolosa dell'adeguatezza della gestione di base della malattia.

I percorsi terapeutici disponibili, volti a ridurre l'esposizione agli steroidi per via sistemica, sono sostanzialmente distinti in due categorie che prevedono l'utilizzo di farmaci convenzionali, ovvero utilizzati a dosi più basse in bambini con asma lieve/moderato, oppure di terapie sperimentali con farmaci normalmente usati in altre patologie pediatriche. Per questi ultimi l'uso in fascia pediatrica è spesso off-label o non approvato.

In conclusione, l'asma grave resistente alla terapia, per quanto raro, rappresenta un'entità molto impegnativa sia per il paziente e la sua famiglia che per il medico. È pertanto auspicabile che la caratterizzazione dei vari fenotipi di asma grave, sulla base della eterogeneità della risposta agli steroidi e del pattern infiammatorio, sia in grado di individuare opzioni terapeutiche personalizzate per la concretizzazione delle quali si rendono necessari studi collaborativi internazionali.

Bibliografia essenziale

- Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, et al. *Severe asthma in childhood: a common international approach?* Lancet 2008;372:1019-21.
- Bush A, de Benedictis FM, Hedlin G, et al. *A new perspective on concepts of asthma severity, control and optimum treatment.* Eur Respir J 2009;33:705-6.
- Hedlin G, Bush A, Loudrup-Carlsen K, et al. on behalf of the *Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative group. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: A Ga2len initiative.* Eur Respir J 2010;36:196-201.
- Lødrup Carlsen K, Hedlin G, Bush A, et al. on behalf of the *PSACI (Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative) group. Assessment of problematic severe asthma in children.* Eur Respir J 2011;37:432-40.
- Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al, on behalf of the *PSACI group. Pharmacological treatment of severe, therapy resistant asthma in children: what can we learn from where?* Eur Respir J 2011;38:947-58.
- de Benedictis FM, Bush A. *Problematic severe asthma in children: the Pandora' box.* Eur Respir Dis 2011;7:91-6.
- Carloni I, Omenetti S, Fabbri B, et al. *L'asma difficile nel bambino e nell'adolescente.* Prospettive in Pediatria 2012;42:98-105.
- Hedlin G, de Benedictis FM, Bush A. *Problematic severe asthma.* European Respiratory Mon 2012;56:22-39.
- de Benedictis FM, Carloni I, Bush A. *The dark side of the moon: severe therapy-resistant asthma in children.* Monaldi Arch Dis Chest 2012;77:83-93.

Le infezioni recidivanti delle vie urinarie

R. Del Gado, P. Montaldo*

*Pediatra nefrologo; *Scuola di Specializzazione in Pediatria SUN*

La prevalenza di IVU in bambino <2 anni con febbre senza segni di localizzazione è circa il 5%; a questa età femmine e maschi non circoncisi presentano la stessa probabilità di presentare IVU. Pertanto l'età rappresenta il principale fattore di rischio piuttosto che il sesso.

La febbre, soprattutto nei bambini più piccoli, può essere l'unico sintomo. La febbre elevata > 39°C è considerata fattore di rischio e marker di coinvolgimento parenchimale. In tutti i bambini con febbre > 38° senza segni di localizzazione deve essere sospettata una IVU e quindi è necessario eseguire un esame urine. In tutti i bambini che presentano sintomatologia suggestiva di IVU (febbre, scarsa crescita, diarrea, vomito, urine maleodoranti, dolore addominale) si deve eseguire un esame urine. In questi casi diventa quindi fondamentale eseguire esame delle urine ed urinocoltura.

Le urine devono essere raccolte con mitto intermedio; se ciò non è possibile in tempi rapidi, il campione sarà raccolto mediante cateterismo vescicale. La puntura sovrapubica (PS), considerata il gold standard, di fatto non viene eseguita perché è una metodica invasiva; è operatore-dipendente e comporta costi elevati. Tale metodica non può essere quindi proposta come scelta routinaria.

La raccomandazione è di fare un esame urine a tutti i bambini o bambine con febbre senza segni di localizzazione. L'indicazione è di preferire la raccolta da mitto intermedio e, se questa è difficile, con sacchetto perineale "sorvegliato", cioè cambiato ogni 20-30 m' fino a minzione ottenuta (modalità giudicata accettabile anche se di seconda scelta), riservando il cateterismo a bambini in condizione troppo compromessa, ed escludendo la puntura sovrapubica. La coltura è indispensabile per la diagnosi; l'esame urine diretto, se negativo, permette di escludere la diagnosi; la positività del test dei nitriti (alta probabilità di IVU) autorizza l'inizio di un trattamento antibiotico; in attesa del risultato della coltura.

Un test delle esterasi positivo (buona probabilità di IVU) può essere coadiuvato da una ricerca della batteriuria in microscopia diretta. Quest'ultima metodica presenta range di sensibilità e specificità molto ampi ed è operatore dipendente.

L'ecografia renale è indicata come unico esame utile, in assenza di fattori di rischio, quali un'ecografia prenatale patologica, una familiarità per RVU, la presenza di insufficienza renale, un'età < 6 mesi in un maschio, scarsa affidabilità della famiglia, evidenza di difficoltà minzionale, mancata risposta alla terapia entro 72 ore, coltura positiva per agente patogeno differente da E. coli.

In questi casi, il secondo esame potrebbe essere una cisturografia minzionale oppure una cistoscintigrafia.

Una crescente importanza sta assumendo la valutazione della suscettibilità genetica alle infezioni delle vie urinarie e l'identificazione dei soggetti che sono a rischio di pielonefriti ricorrenti anche in assenza di malformazioni urinarie come il reflusso vescico-ureterale.

In questo contesto, grande importanza rivestono l'identificazione dei polimorfismi dei gene IRF3 e CXCR1. Il gene

IRF3 codifica per l'IL6 mentre il gene CXCR1 codifica per il recettore dell'IL8.

Entrambe queste citochine, svolgono un ruolo essenziale nella risposta immunitaria nelle infezioni delle vie urinarie mediata dai granulociti neutrofili. Questi polimorfismi sarebbero implicati in una riduzione della risposta immunitaria e sarebbero alla base di una predisposizione individuale ad infezioni delle vie urinarie ricorrenti e di complicanze come ascessi e sepsi.

I polimorfismi del gene che codifica per il TLR4 sarebbero invece implicati nelle batteriurie asintomatiche.

Per batteriuria asintomatica si intende la presenza di batteriuria in assenza di sintomatologia clinica. L'attivazione del recettore TLR4 rappresenta il primo step che avvia la cascata infiammatoria e la risposta dell'immunità innata che è alla base delle infezioni delle vie urinarie. Si può ben comprendere come una ridotta attività di questo recettore sia quindi alla base della batteriuria asintomatica.

Prospettive future nell'ambito delle infezioni delle vie urinarie sono rappresentate dal dosaggio urinari dell'IL6 ed IL8 che potrebbero rappresentare un marker infezione delle vie urinarie e l'identificazione di quei soggetti con polimorfismi dei geni IRF3 E CXCR1 che sono particolarmente esposti al rischio di pielonefriti ricorrenti in assenza di malformazioni urinarie.

Ipersensibilità agli antinfiammatori non steroidei: sintomi e diagnosi

F. Franceschini, F.M. de Benedictis

SOD Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

I Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) rappresentano una categoria di farmaci non correlati chimicamente ma accomunati dalle proprietà terapeutiche antinfiammatorie, analgesiche, antipiretiche e di inibizione piastrinica. Nell'ambito delle reazioni di ipersensibilità a farmaci, quella ai FANS rappresenta nel bambino la causa di più frequente riscontro dopo gli antibiotici¹.

L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ha suggerito di classificare le reazioni di ipersensibilità a farmaci in reazioni di ipersensibilità allergica (nei casi in cui si dimostrano anticorpi e/o linfociti T diretti contro il farmaco o i suoi metaboliti) ed in reazioni di ipersensibilità non allergica (qualora i meccanismi sopra descritti non siano dimostrabili)².

Ipersensibilità non allergica – Circa il 70% delle reazioni di ipersensibilità a FANS sono di natura non allergica. Il meccanismo patogenetico è legato alla azione inibitoria delle ciclossigenasi (COX), enzimi che oltre a controllare le reazioni infiammatorie esercitano importanti funzioni fisiologiche come l'azione favorente l'aggregazione piastrinica, la regolazione della secrezione gastrica acida, il mantenimento della funzionalità renale. Le conseguenze della inibizione delle COX sono la diminuita sintesi di prostaglandine (PG) e di trombosani (importanti mediatori dell'infiammazione) e l'aumento della attività della 5-lipossigenasi che induce un'aumentata produzione di leucotrieni. L'azione dei leucotrieni sulla muscolatura liscia bronchiale e sulle cellule della infiammazione, in

particolare mastociti e basofili, può determinare l'insorgenza di broncospasmo e/o di orticaria/angioedema³.

Le COX sono presenti nell'organismo in due differenti isoforme: una forma costitutiva (ciclossigenasi 1: COX-1), presente fisiologicamente nella mucosa gastrica e bronchiale, nel rene e nelle cellule ematiche, e una forma inducibile (ciclossigenasi 2: COX-2), la cui produzione viene stimolata nei macrofagi, fibroblasti, cellule endoteliali e monociti durante i processi flogistici.

L'acido acetilsalicilico (ASA), farmaco capostipite dei FANS, inibisce entrambe le COX mediante inattivazione irreversibile e pertanto la durata della sua azione farmacologica è correlata al turnover tissutale di tali enzimi. Tutti gli altri FANS inibiscono le COX competitivamente; tale azione è reversibile e quindi la durata dell'effetto terapeutico è correlata alla farmacocinetica di ciascun farmaco.

La maggior parte dei FANS inibiscono entrambe le COX, anche se esistono differenze di selettività: alcuni di essi infatti presentano una azione inibente più spiccata per le COX2 che per le COX-1 (da 10 a 50 volte); i FANS di ultima generazione (coxib) agiscono esclusivamente sulle COX-2. Questo peculiare meccanismo di azione ha portato a ritenere che tali farmaci mantengano la attività antiinfiammatoria ma abbiano minore tossicità rispetto agli inibitori delle COX-1. Recenti segnalazioni non hanno confermato tale ipotesi ed è inoltre segnalato un maggior rischio di eventi tromboembolici cardiovascolari con l'uso degli inibitori delle COX2⁴. La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità non allergica a FANS insorgono in soggetti con una preesistente malattia di base, in particolare asma e orticaria cronica.

L'asma da aspirina (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: AERD) è una patologia di raro riscontro in età pediatrica, caratterizzata dalla insorgenza di rinorrea, congiuntivite e aggravamento dell'asma, che si manifesta in un tempo variabile da pochi minuti a qualche ora dopo l'assunzione di aspirina o di altri FANS. I pazienti affetti presentano storia di asma (generalmente moderata o grave, spesso steroido-dipendente) e/o di rinosinusite cronica, spesso complicata dalla presenza di poliposi nasale (triade di Widal: poliposi nasale, sinusite, asma).

L'esacerbazione dell'orticaria in pazienti affetti da orticaria cronica rappresenta un altro importante quadro clinico da ipersensibilità non allergica ai FANS. L'aggravamento dell'orticaria/angioedema può avvenire sia nei pazienti in remissione sia in quelli con malattia in fase attiva. Il fatto che le riacutizzazioni dell'orticaria sono scatenate da FANS COX-1 inibitori porta a ritenere che il meccanismo patogenetico sia analogo a quello descritto per la AERD. Tuttavia circa il 90% di questi pazienti presenta positività al test cutaneo con siero o plasma autologo; tale evidenza depone per una associazione tra orticaria cronica, autoimmunità e ipersensibilità a FANS⁵.

L'orticaria-angioedema indotto da più FANS in soggetti altrimenti sani rappresenta la più comune reazione di ipersensibilità a FANS di natura non allergica nel bambino; l'angioedema facciale rappresenta la manifestazione clinica di più comune riscontro. Queste reazioni si verificano più spesso in soggetti atopici affetti da rinite e/o asma, e circa un terzo dei pazienti svilupperà orticaria cronica nel tempo⁶.

Ipersensibilità allergica – La ipersensibilità allergica ai FANS presente in circa il 30% delle reazioni di ipersensibilità e può essere IgE o non IgE mediata.

Le reazioni IgE mediate insorgono entro 24 ore dalla assunzione e sono indotte da singoli farmaci o da molecole tra loro chimicamente correlate; per tale motivo la cross reattività allergica riguarda FANS di struttura chimica analoga. Si possono osservare orticaria, angioedema, edema laringeo, prurito generalizzato, rinite, broncospasmo e soprattutto anafilassi (i FANS rappresentano i farmaci che causano più frequentemente reazioni anafilattiche). Nella maggioranza dei casi sono in causa i pirazoloni; esistono sporadiche segnalazioni di reazioni di ipersensibilità allergica IgE mediata per altri FANS, quali diclofenac, paracetamolo, ibuprofene, naprossene⁷.

Le reazioni non IgE mediate sono per la maggior parte reazioni ritardate, di tipo celluloso- mediato (tipo IV). Il quadro clinico più comune è rappresentato dall'esantemi maculopapulari di tipo scarlattiniforme, rubeoliforme o morbilliforme: talora si evidenziano eruzioni papulose, più raramente macule estese e policicliche. Le mucose sono in genere rispettate. Le lesioni cutanee possono accompagnarsi a febbre, prurito, eosinofilia, trombocitopenia, leucocitopenia. La distribuzione delle lesioni è per lo più simmetrica coinvolgendo il tronco e le estremità. Ibuprofene, pirazoloni, flurbiprofene rappresentano i FANS più frequentemente in causa. Altre manifestazioni cliniche di ipersensibilità allergica di tipo ritardato sono rappresentate da eruzioni cutanee fisse, pustolosi eritematosa acuta: in rari casi sono possibili gravi dermatiti bollose (sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica). Nel bambino mancano segnalazioni di reazioni d'organo come meningite asettica e di polmoniti da ipersensibilità indotte da FANS.

Diagnosi – Per la diagnosi di reazione di ipersensibilità a FANS è essenziale una corretta anamnesi allergologica per identificare tipo e durata della sintomatologia, intervallo di tempo tra somministrazione del farmaco ed insorgenza del quadro clinico, tipo e numero dei farmaci sospetti.

Testi cutanei - I test cutanei a lettura immediata per i FANS (prick, intradermoreazione) non sono standardizzati e possiedono una sensibilità bassa e variabile da un farmaco a un altro. Anche i test cutanei a lettura ritardata (intradermoreazione e patch test), nonostante possiedano un valore diagnostico migliore, non sono validati⁸.

Test in vitro - IgE specifiche sieriche per FANS sono state identificate solo in rari casi, per cui non è possibile determinare la sensibilità e la specificità di questo test. Il valore diagnostico del test di liberazione dell'istamina, del test di liberazione dei leucotrieni (CAST: cellular antigen stimulation test) e del test di attivazione dei basofili (BAT) è scarso⁹.

Test di provocazione orale - Rappresenta il gold standard diagnostico. I test di provocazione possono essere eseguiti sia per la conferma diagnostica di una sospetta reazione di ipersensibilità a un FANS, sia per la ricerca di farmaci alternativi nei pazienti con allergia documentata. Il test consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti del farmaco da testare fino a raggiungere la dose cumulativa, che corrisponde a quella che il paziente dovrebbe assumere nell'intera giornata. Nel caso dell'asma da aspirina

il test di provocazione orale (che rimane il gold standard) può essere sostituito dal test di provocazione bronchiale o nasale, in particolare nei pazienti affetti da asma instabile o con FEV1 <70% del predetto.

I soggetti con reazioni dimostrate a più farmaci inibitori della COX-1 dovrebbero evitare tutti i farmaci ad attività inibente di questo enzima. Tuttavia il fatto che gli inibitori della COX-2 non sono approvati per l'uso in età pediatrica costringe spesso a saggiare la tolleranza di FANS inibitori-relativi delle ciclossigenasi, come paracetamolo, ibuprofene e nimesulide.

In pazienti affetti da patologie per le quali sia necessario un trattamento continuativo con FANS, ad esempio in caso di malattie reumatologiche o di ischemia coronarica, è possibile ricorrere a metodiche di desensibilizzazione ¹⁰.

Bibliografia

- 1 Sanchez-Borges M. *NSAID hypersensitivity: respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms*. Med Clin N Am 2010;94:853-64.
- 2 Johansson SGO, Houhane JOB, Bousquet J. *An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy 2001;56:813-24.
- 3 Kidon MI, Kang LW, Chin CW, et al. *Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among young, asian, atopic children*. Pediatrics 2005;116:e675-80.
- 4 Kowalski LM, Makowska JS, Blanca M, et al. *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA*. Allergy 2011;66:818-29.
- 5 Asero R. *Predictive value of autologous plasma skin test for multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance*. Int Arch Allergy Immunol 2007;144:226-30.
- 6 Asero R. *Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1095-8.
- 7 Sanchez-Borges M. *Clinical management of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity*. World Allergy Organiz J 2008;1:29-33.
- 8 Del Pozzo MD, Lobera T, Blasco A. *Selective hypersensitivity to diclofenac*. Allergy 2000;55:412-3.
- 9 De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. Clinical findings and in vitro diagnosis*. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:355-69.
- 10 Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice*. Br Med J 2004;328:434.

Gli immunomodulanti topici

N. Maiello, N. Valenti, A. Coronella, F. Ceccagaldo

La dermatite atopica (DA) è una malattia cutanea infiammatoria cronica caratterizzata da periodi di riaccensione e di remissione. Per la gestione della flogosi i corticosteroidi topici (TCS) restano tuttora il trattamento di prima linea ¹. Il loro impiego a lungo termine è, però, limitato dagli effetti avversi locali (es atrofia, telangectasie), sistemici (inibizione dell'asse ipofisi-surrene, cataratta etc) e da una ridotta efficacia nel tempo (tachifilassi) che hanno creato nei genitori una "corticofobia" spesso ingiustificata ². Da alcuni anni

sono in commercio altri farmaci per uso topico dotati di una potente attività antinfiammatoria, essi sono gli inibitori topici della calcineurina (TCI), in particolare il tacrolimus unguento (allo 0,1% e allo 0,03%) e il pimecrolimus crema all'1%. Il tacrolimus è naturalmente prodotto dal batterio *Streptomyces tsukubaensis* mentre il pimecrolimus è un'ascomicina chimicamente modificata prodotta dallo *Streptomyces hygroscopicus*. I TCI agiscono sui T linfociti, essi si legano ad una proteina intracellulare, la macrofilina ¹²: questo complesso inibisce la calcineurina, una fosfatasi calcio dipendente, il che previene l'attivazione del fattore nucleare delle cellule attivate (NFAT). Questo fenomeno, a sua volta, impedisce la trascrizione dei geni che codificano la citochina IL-2 bloccando attivazione e proliferazione delle T cellule e di altre citochine come IL-3, IL-4, IL-10, interferon- γ , and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ³. I TCI, inoltre, agiscono anche su altre cellule immuni quali mastcellule, eosinofili e basofili bloccando la produzione di citochine e il loro rilascio. Il tacrolimus riduce il numero delle IDEC (cellule epidermiche infiammatorie dendritiche) e riduce l'espressione del recettore per le IgE ad alta affinità FC ϵ RI sia sulle IDEC che sulle cellule di Langherans ^{4,5}. Il Pimecrolimus è più lipofilo del tacrolimus, il che comporta una affinità più alta per la cute e, per questo, una più bassa permeazione attraverso essa ⁶. Uno studio in doppio cieco randomizzato controllato ⁷ su 40 soggetti affetti da DA trattati topicamente su cute lesionata e non per 3 settimane con pimecrolimus o veicolo bid ha dimostrato un effetto promettente del pimecrolimus nell'inibire l'espressione dell'IL-13, citochina che svolge un ruolo chiave nello sviluppo delle lesioni acute della DA e via linfopietina timica stromale sembra promuovere la progressione verso altre condizioni atopiche come l'asma ⁸. I TCI hanno un assorbimento sistemico molto basso il che si traduce in un basso rischio di immunosoppressione ^{9,10} in più l'esposizione sistemica tende a ridursi ancora di più con il miglioramento della dermatite, poiché la loro penetrazione si riduce con il recupero della barriera cutanea ¹¹. Essi sono più specifici rispetto ai corticosteroidi nel modulare i processi infiammatori peculiari della DA ¹².

Ancora, mentre i TCS possono avere un impatto negativo sulla permeabilità di barriera, agendo anche sulle giunzioni strette (TJ) (riduzione dell'espressione di Claudina 1 e 4 -Cldn-1 e-4-), il tacrolimus può proteggere la funzione di barriera delle TJ preservando sia Cldn-1 che -4 ¹³. In uno studio randomizzato Jensen et al. ¹⁴ hanno evidenziato che il pimecrolimus (PIM), a differenza del betametasona (BM), induce una normale formazione degli strati lipidici e una normale estrusione dei corpi lamellari il che depone per un ripristino migliore della barriera epidermica. Inoltre è stato di recente riportato che i geni che codificano molecole importanti per la barriera cutanea sono interessati in modo differente da questi farmaci: sia il BM che il PIM normalizzano l'espressione di filaggrina e loricrina ma il BM, e non il PIM, riduce significativamente l'espressione di enzimi coinvolti nella sintesi dei lipidi, l'espressione di involucrina e di piccole proteine ricche in prolina con legame covalente con i ceramidi. Questo dato può spiegare la mancanza di ripristino degli strati cornei funzionali osservati dopo terapia con BM ¹⁵. I TCI sono farmaci anche attivi sul prurito, spesso

incontrollabile nelle forme gravi di DA, come rilevato in una recente metanalisi ¹⁶.

Il tacrolimus unguento allo 0.03% è stato approvato come trattamento di seconda linea, per l'uso a breve termine e, in Europa, per l'uso intermittente a lungo termine (circa 1 anno) in bambini di età compresa tra 2 e 15 aa con DA moderata-grave; per gli adulti sono state approvate le concentrazioni allo 0,03 e 0,1%. Esso può essere utilizzato in adulti e bambini non immunocompromessi che non hanno risposto in modo adeguato ad altri trattamenti topici per la DA o quando questi trattamenti non sono consigliabili. L'effetto antinfiammatorio del tacrolimus unguento 0,1% applicato 2 volte al giorno ha una efficacia comparabile a quella di un corticosteroide topico a media potenza come l'idrocortisone 17-butirato ¹⁷. L'efficacia della monoterapia a lungo termine con il tacrolimus unguento è stata dimostrata nei bambini di età < 2 anni ¹⁸. Esiste un gruppo di pazienti con "insensibilità" ai corticosteroidi che possono trarre beneficio da un trattamento precoce con il tacrolimus unguento poiché è stato riportato che le cellule T corticosteroide resistenti rispondono bene al tacrolimus ¹⁹. Infatti, i pazienti con eruzioni cutanee resistenti ai corticosteroidi topici traggono beneficio dall'uso di tacrolimus topico ²⁰ ²¹. Circa le infezioni da stafilococco aureo, sembra che esse si riducano con il prolungato uso del tacrolimus in rapporto, probabilmente al controllo dell'infiammazione cutanea. Il PIM crema allo 0,1% è indicato come prodotto di seconda scelta, nelle gestione a breve e lungo termine della DA lieve moderata, sempre in bambini di età >2 anni

Esso è stato studiato in lattanti ed in bambini, in genere in combinazione con un regime di corticosteroidi topici. somministrati in caso di comparsa di riaccensioni. Il PIM si è dimostrato efficace in pediatria ²¹ ²². In particolare il suo impiego ai primi segni di nuove esacerbazioni sembra prevenire la progressione verso riacutizzazioni maggiori (effetto steroid-sparing) ²³; esso, inoltre, prolunga l'intervallo tra le riaccensioni, ed è efficace nel trattamento a lungo termine delle riacutizzazioni faciali lievi-moderate nel bambino ²⁴ e nell'adulto ²⁵, compresa la dermatite delle palpebre. In una coorte di pazienti (età 2-49 anni) con insensibilità clinica ai TCS, in cui c'era una significativa correlazione tra Stafilococco Aureo e gravità della DA, il PIM si è dimostrato efficace nel controllo delle lesioni, specie quelle di collo e capo ²⁶. Per quanto attiene la terapia a lungo termine della flogosi cutanea residua, sia i TCS che i TCI possono essere utilizzati, se necessario, in terapia proattiva (applicazioni 2 volte a settimana dopo aver raggiunto il controllo dell'infiammazione clinicamente evidente). Nessuno dei farmaci testati mostra un aumentato rischio di infezioni cutanee se applicato in misura proattiva. In una revisione sistematica ²⁷ che ha identificato 8 studi randomizzati controllati, è stato evidenziato che la terapia topica proattiva con fluticasone propionato (n = 4 studi), metilprednisone aceponato (n = 1 studio) e con tacrolimus (n = 3 studi), ove indicata, è più efficace nel prevenire le riaccensioni rispetto alla terapia reattiva. Applicazioni 2 volte a settimana di fluticasone propionato topico sembrano essere essere più efficaci del tacrolimus nel prevenire le riaccensioni; il trattamento proattivo è generalmente ben tollerato. Un dato molto importante da sottolineare è che il trattamento proattivo sembra ridurre

i livelli sierici di IgE in pazienti con grave dermatite atopica ²⁸ inoltre la terapia a lungo termine con tacrolimus unguento (1 anno) può invertire l'atrofia cutanea indotta dai TCS ²⁹.

Effetti collaterali dei TCI

I dati sulla sicurezza di entrambi i TCI sono stati riportati in alcuni studi clinici che ne hanno dimostrato la sicurezza nell'uso di routine. L'effetto collaterale più di frequente osservato è una sensazione transitoria di calore e bruciore nel sito di applicazione, in particolare il bruciore inizia il primo giorno di applicazione e può durare almeno 1 ora ma intensità e durata si riducono tipicamente a zero entro la 1 settimana ¹⁸ ³⁰. In rapporto al loro impiego terapeutico è stata rilevata una tendenza, non statisticamente significativa, ad una maggiore incidenza di infezioni, in particolare virali ³¹. Essi non vanno applicati su cute attivamente infetta. In contrasto con l'uso dei TCS, nessuno dei TCI induce atrofia cutanea ³². Questo dato ne favorisce l'uso rispetto ai TCS in aree delicate del corpo quali quelle delle palpebre, regione periorale, area genitale, regione ascellare o pieghe inguinali o per il trattamento a lungo termine. A differenza dei TCS, il tacrolimus, adoperato a lungo termine, a non è stato associato a tachifilassi, riaccensioni rebound, ritardo della crescita, nè ad effetti sulla sintesi del collagene ³³ nè ad alterazioni dei parametri di laboratorio routinari (funzione epatica, renale, glicemia etc) ³³. L'uso dei TCI sotto bendaggi umidi o su lesioni erosive può aumentarne l'assorbimento sistemico per cui non è, al momento, consigliato. Aspetti importanti sulla sicurezza dei TCI riguardano un potenziale aumento della frequenza di linfomi e cancro cutaneo. Da tener presente che una diagnosi di DA come tale è associata con un aumentato rischio di linfoma ³⁴. Una metanalisi di studi clinici randomizzati sui TCI nella terapia della DA che ha esaminato in totale 6288 pazienti pediatrici ha mostrato che sia il tacrolimus che il pimecrolimus sono sicuri ed efficaci nella terapia della DA e che l'incidenza di effetti avversi è simile a quella del veicolo usato da da solo 18. Fino al 2011, uno studio sulla safety del tacrolimus in corso, della durata di 10 anni che ha arruolato più di 6000 bambini, basato sui dati SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) non ha rilevato una aumentata incidenza di linfoma o di cancro cutaneo non melanoma ³⁵. Seri eventi avversi, in particolare asma sono stati riportati in meno del 5% dei pazienti ³⁵. In sintesi, però, il dubbio su un aumentato rischio cancerogeno collegabile ai TCI non può essere eliminato senza entrare in possesso di dati forniti da un registro a lungo termine della popolazione ricavato da studi controllati in bambini ed adulti. Alcuni studi, appunto, sono in corso come lo studio APPLES (Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation Study) che include pazienti trattati con tacrolimus per almeno 6 settimane con un follow-up di almeno 10 anni e il PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) studio prospettico osservazionale su soggetti trattati con pimecrolimus della durata di almeno 10 anni. Al momento i dati di questi 2 studi sono rassicuranti ³⁶. Nei pazienti in trattamento con TCI va raccomandata la protezione con filtri solari.

Conclusioni

Nella terapia della DA i TCS restano tuttora i farmaci di

prima linea. I TCI sono prodotti efficaci nella gestione della flogosi cronica della DA, anche in pediatria. Per motivi di sicurezza ed in attesa di ulteriori dati rassicuranti sulla ipotetica possibilità di indurre cancerogenesi, vanno impiegati, al momento, secondo le precise modalità dettate dall'EMEA, magari in terapia di rotazione che contempla l'impiego in prima battuta di TCS che, migliorando rapidamente la flogosi cutanea, riducono la penetrazione dei TCI attraverso la cute. Successivamente si potrà passare, eventualmente ed in casi selezionati di DA moderata-grave o ribelle, alla terapia proattiva con TCI 2 volte a settimana per il controllo della flogosi residua concordando le modalità di trattamento con i pazienti o i suoi genitori.

Bibliografia

- 1 Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69.
- 2 Charman CR, Morris AD, Williams HC. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
- 3 Hampton PJ, Reynolds NJ. *Clin Exp Allergy* 2005;35:549-50.
- 4 Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:519-25.
- 5 Kalavata M, Dohil MA. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:15-24.
- 6 Meingassner JG, Aschauer H, Stuetz A, et al. *Exp Dermatol* 2005;14:752-7.
- 7 Afshar M, P. Kotel, J. Miller, et al. *Br J Dermatol* 2013;168:426-8.
- 8 Zhu Z, Oh MH, Yu J et al. *Sci Rep* 2011;1:23.
- 9 Harper J, Smith C, Rubins A, et al. *J Invest Dermatol* 2005;124:695-9.
- 10 Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. *Br J Dermatol* 2007;156:203-21.
- 11 Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:69-76.
- 12 Queillen - Roussel C, Paul C et al. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13.
- 13 Lee SE, Choi Y, Kim SE et al. *Exp Dermatol* 2013;22:54-80.
- 14 Jensen JM, Pfeiffer F, Ing D et al. *Journal Allergy Clin Immunol* 2009;123:1124-33.
- 15 Jensen JM, Scherer A, Wanke C, et al. *Allergy* 2012;67:413-23.
- 16 Sher LG, Chang J, Patel IB, et al. *Acta Derm Venereol* 2012;92:455-61.
- 17 Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-55.
- 18 Chen SL, Yan J, Wang FS. *J Dermatolog Treat* 2010;21:144-56.81,82.
- 19 Hauk PJ, Leung DY. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:391-2, (IV).
- 20 Sugiura H, Uehara M, Hoshino N, et al. *Arch Dermatol* 2000;136:1062-3, (IIb).
- 21 Gupta A, Kaufmann R, et al. *J Pediatr* 2003;142:155-62.
- 22 Hoeger PH, Lee KH, Jautova, et al. *Br J Dermatol* 2009;160:415-22.
- 23 Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, et al. *Br J Dermatol* 2008;158:1083-93.
- 24 Zuberbier T, Brautigam MJ. *European Acad Dermatol Venereol* 2008;22:718-21.
- 25 Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, et al. *Br J Dermatol* 2007;157:954-9.
- 26 Leung DYM, Hanifin JM, Pariser DM, et al. *Br J Dermatol* 2009;161:CEDA\435-43.
- 27 Schmitt J, von Kobyletzki LL, Svensson A, et al. *Br J Dermatol* 2011;164:415-28.
- 28 Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, et al. *Br J Dermatol* 2010;163:1127-9.
- 29 Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, et al. *Br J Dermatol* 2004;150:1174-81.

- 30 Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al. *N Engl J Med* 1997;337:816-21.
- 31 Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. *J Dermatol* 2007;156:203-21.
- 32 Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13.
- 33 McCollum AD, Pai LA, Eichenfield LF. *Pediatric Dermatol* 2010;27:425-36.
- 34 Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. *J Invest Dermatol* 2007;127:808-16.
- 35 Ohtsuki M, Ohara H, Santos V, et al. Poster presented at: 22nd World Congress of Dermatology; May 24-29, 2011; Seoul, Korea.
- 37 Remitz A, Reitamo S. *Drug Saf* 2009;8:501-6.

Asthma-Wheeze e Batteri

N. Oggiano, M.L. Conte, I. Carloni, R. Annibaldi, C. Spagnoli, L. Tonelli, G. D'Angelo, R. Cordiali, V. Albano
Clinica Pediatrica; Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero Salesi

Limitarsi a considerare l'asma del bambino come una malattia cronica su base puramente allergica costituisce un errore concettuale perché induce a trascurare il fondamentale ruolo delle infezioni, con ripercussioni negative soprattutto sull'intervento terapeutico. Nell'affrontare su un piano pratico-clinico il delicato rapporto tra asma/wheeze ed infezioni occorre tener conto di tre principali categorie di agenti infettivi:

- virus respiratori, responsabili di quasi tutti gli episodi broncoostruttivi acuti che si verificano in età prescolare (bronchiolite e wheezing);
- batteri atipici, il cui ruolo, in passato circoscritto al *Mycoplasma Pneumoniae*, viene oggi allargato alle *Chlamydiae*;
- batteri respiratori comuni (*Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella Catarrhalis*) responsabili di patologie spesso associate e/o correlate all'asma/wheeze, quali Sinusite, Bronchite Batterica Persistente, Polmonite e Bronchiectasie.

Tuttavia anche una visione eccessivamente schematica dei possibili agenti etiologici nel delicato e complesso rapporto asma/infezioni risulterebbe limitativa, dal momento che molto spesso, nella pratica clinica, ci si ritrova di fronte ad infezioni multiple. È infatti tutt'altro che raro imbattersi, nel bambino con asma/wheeze, in un'infezione polimicrobica nell'ambito della quale è possibile riscontrare sia più batteri associati tra loro che la classica associazione virus/batteri.

Mentre sul rapporto tra asma/wheeze e virus esiste una ampia ed accreditata letteratura, molto meno esplorato risulta a parer nostro il rapporto fra asma/wheeze e batteri, almeno fino a pochi anni orsono. Nell'ambito dei Batteri quelli da più tempo studiati per il loro rapporto con gli eventi bronco-ostruttivo-flogistici dell'infanzia sono certamente gli Atipici, in modo particolare il *M. Pneumoniae*. Il riscontro obiettivo di una broncoostruzione clinica e/o spirometrica in corso di polmonite da *M. Pneumoniae* è molto frequente, tanto che in passato questo germe, assieme alle *Chlamydiae*

e ad alcuni Virus (soprattutto VRS e Rhinovirus), veniva annoverato tra alcuni germi definiti con l'infelice termine di germi asmogeni, quasi ad indicare la possibilità di insorgenza ex novo di asma a seguito di queste infezioni. Studi più recenti in merito alle problematiche del wheezing infant e dei rapporti asma-infezioni-bronchiolite hanno invece chiarito almeno parzialmente come il rapporto asma-allergia-infezioni sia molto più complesso e si ammette oggi la possibilità che tali infezioni possano più che altro fungere da elementi scatenanti, slatentizzando la malattia asmatica in pazienti già predisposti e molto probabilmente non nuovi agli eventi broncostruttivi. Alcuni Autori hanno prospettato la possibilità che i pazienti con asma (specie allergico) possano più facilmente contrarre l'infezione da *M. Pneumoniae* ed esprimerla in modo particolarmente intenso in quanto hanno risposte immunitarie, cellulari come umorali, minori e più tardive rispetto alla popolazione normale. Tale ultimo aspetto potrebbe essere anche addotto a spiegazione del lungo lasso di tempo richiesto per la diagnosi sierologia di tali infezioni. Anche in una recente segnalazione di Sutherland e coll. viene riportato che in un campione di 108 bambini con infezione respiratoria da *M. Pneumoniae* il 40% presentava wheezing ed una riduzione della funzionalità respiratoria (in senso ostruttivo) a distanza di oltre 3 mesi dalla suddetta infezione, ad ulteriore dimostrazione che i rapporti tra l'infezione da Atipici e la riacutizzazione o l'esordio di asma sono sicuramente molto stretti. È peraltro molto frequente che una corretta diagnosi di asma (fino a quel momento subclinica o misconosciuta) venga posta proprio in occasione di una polmonite da *M. Pneumoniae*, che funge in questi casi da elemento precipitante, non dunque tale da causare asma ex novo, ma semplicemente in grado di slatentizzare un preesistente substrato asmatico.

Giova altresì a questo proposito sottolineare come, a fronte di un paziente con asma già diagnosticato in modo certo che non risponde più alla consueta terapia, prima di ogni variazione del piano terapeutico sia buona norma prendere in considerazione diversi fattori interferenti, tra cui la non rara possibilità di una infezione da germi atipici passata in silenzio clinico e semiologico.

In epoca relativamente più recente l'attenzione si è focalizzata anche sui Batteri c.d. comuni. È doveroso citare a questo proposito le fondamentali segnalazioni di Eigen, che ha per primo messo in evidenza come l'asma bronchiale infantile, allergico e non allergico, sia una sindrome ad espressione clinica molto variabile che non di rado si può presentare, in modo subdolo e fuorviante, sotto forma di polmoniti ricorrenti che trovano la loro massima espressione nella c.d. sindrome del lobo medio (S.L.M.). Le singolari caratteristiche anatomo-funzionali fanno infatti di questa sede un vero e proprio locus minoris resistentiae non di rado caratterizzato, nel soggetto con asma/wheeze, da atelectasie ricorrenti (indotte dalla broncostruzione) cui fanno riscontro delle opacità radiografiche spesso indistinguibili da quelle che esprimono una polmonite vera e propria. In questi casi ad acuire le difficoltà di diagnostica differenziale tra atelectasia e polmonite infettiva, e di conseguenza a rendere ancor più ardua la scelta terapeutica prioritaria, contribuisce in larga misura la possibilità, tutt'altro che

rara, di una coesistenza tra i due eventi (broncostruttivo ed infettivo).

Una simile coesistenza nello stesso paziente può inoltre riscontrarsi tra la c.d. Bronchite Batterica Protratta (BBP) e l'Asma Bronchiale, anche se almeno concettualmente si tratta di due entità nosologiche ben distinte, accomunate dal comune denominatore di una tosse persistente, spesso erroneamente interpretata, nel caso della BBP, quale tosse equivalente asmatico. A questo proposito giova ricordare che l'etiologia batterica delle BBP è fondamentalmente rappresentata da *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, non di rado sotto forma di infezione polimicrobica.

I dubbi maggiori sorgono qualora un paziente notoriamente affetto da asma bronchiale presenti, oltre che dei sintomi respiratori poco dirimenti, anche un quadro Rx con opacità di dubbia interpretazione. Numerosi sono infatti gli elementi clinico-semiologici che accomunano la polmonite infettiva da batteri comuni e l'asma; al di là della tosse, che risolve la vecchia questione di quanto in realtà l'asma possa esprimersi anche solo con tale sintoma, numerosi altri segni e sintomi vanno in tal senso considerati. Tra questi spiccano certamente la dispnea, i rientramenti, il senso di costrizione toracica e, sotto il profilo più strettamente semiologico, la riduzione di murmure vescicolare e la coesistenza di rumori secchi e rumori umidi. Infatti un reperto di sibili è riscontrabile in un'ampia percentuale di bambini con polmonite, così come in numerose sindromi broncoostruttivo-flogistiche è molto frequente il rilievo obiettivo dei rantoli e dei crepitii che tradizionalmente rappresentano il segno più tipico della polmonite. Non sempre la radiologia ci viene incontro nella diagnosi differenziale tra le due entità, dal momento che anche sotto tale profilo si assiste molto spesso a un overlapping, analogamente a quanto succede in ambito clinico. Le atelectasie, descritte in un'ampia percentuale di pazienti con episodi di asma acuto, sono infatti confondibili all'Rx del torace con addensamenti polmonari. A questa sovrapposizione clinica e radiologica tra asma e polmonite si aggiunge il concetto, descritto in letteratura, che l'asma rappresenta un fattore di rischio per contrarre infezioni gravi da *Str. Pneumoniae*, in primis la polmonite, e, anche se in minor misura, da *H. Influenzae*, ad ulteriore conferma del fatto che le due patologie (asthma/wheeze e polmonite) non di rado possono coesistere nello stesso paziente. È d'altronde noto che i pazienti atopici hanno più facilità a contrarre infezioni del tratto aereo sia superiore che inferiore e che in questi pazienti il vissuto clinico di tali infezioni sia particolarmente intenso. In buona sostanza è molto facile che lo stesso paziente possa avere in quella determinata circostanza contemporaneamente una polmonite ed una crisi broncostruttiva ed in tal caso emerge il problema di quale delle due patologie debba avere priorità diagnostica e soprattutto terapeutica.

Si può rischiare di sottostimare la possibilità di una polmonite, attribuendo erroneamente alla sola broncostruzione la causa dell'opacità e misconoscendo la possibilità di un addensamento concomitante, cosa invece molto facile a realizzarsi vista la particolare vulnerabilità respiratoria del paziente asmatico (allergico e non) nei confronti dello *S. Pneumoniae* e dell'*H. Influenzae*.

Viceversa può indurre in una sovrastima della polmonite la possibilità che il paziente possa essere affetto da una semplice opacità da broncostruzione e contestualmente da sinusite ad etiologia batterica classica, cosa estremamente frequente nel paziente con asma ed allergia. In questi casi anche l'alterazione degli indici di flogosi, motivata dalla presenza di una concomitante rinosinusite batterica, potrebbe contribuire alla erronea impostazione diagnostica. In definitiva si pone il frequente problema di quale debba essere la priorità diagnostica e soprattutto terapeutica: priorità alla terapia antifettiva o alla terapia antiasmatica?

Sicuramente la storia clinica del paziente, così come un accurato esame obiettivo, esteso anche alle vie aeree superiori, i Test spirometrici e gli esami ematochimici ci potranno essere di aiuto, ma sarà soprattutto la collaborazione tra clinico e radiologo a portare il maggior contributo in tale dilemma diagnostico. Nei casi dubbi sarà in definitiva un giudiziooso utilizzo delle due categorie di farmaci (antibiotici ed antiasmatici) a venirci incontro col classico criterio *ex juvantibus*, in quanto una più evidente risposta ad una delle due categorie di farmaci deporrà per una delle due patologie quale prioritaria e dunque meritevole di maggior attenzione nel successivo monitoraggio e follow-up. Da ultimo, in ambito di infezioni batteriche ed asma/wheeze, è degno di menzione lo stretto e complesso rapporto che esiste tra sinusite batterica ed asma. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi a sostegno di tale rapporto caratterizzato da una reciproca influenza fra le vie aeree inferiori e superiori, il che ha contribuito negli ultimi anni ad una visione estesa e completa della patologia respiratoria nel bambino con asma/wheeze, secondo il sempre più accettato concetto di United Airways Disease (U.A.D.). È infatti ormai accettato all'unisono come una sinusite ad etiologia batterica possa interferire negativamente con il controllo dell'asma, così come è stato dimostrato come il trattamento radicale con antibiotici della sinusite possa ripristinare una soddisfacente risposta alla terapia antiasmatica. In tal senso ogni paziente con asma dovrebbe essere periodicamente indagato per la presenza di una eventuale sinusite concomitante, così come ogni paziente con sinusite dovrebbe essere periodicamente valutato per la possibile coesistenza di asma.

A tale proposito è degno di menzione un recente studio di Lehtinen, articolato su 220 pazienti con asthma wheeze in età compresa fra 3 mesi e 16 anni, da cui emerge la coesistenza di infezioni da virus a tropismo respiratorio (soprattutto rhinovirus e VRS) nel tratto aereo inferiore e di contemporanea infezione batterica (specie da *S. Pneumoniae*) nel distretto rino-sinusale, ad ulteriore dimostrazione del frequente riscontro di infezioni polimicrobiche nel paziente con asthma/wheeze.

Bibliografia essenziale

- Battistini A. *Asma e infezioni*. *Pneumol Pediatr* 2008;32:58.
- Cunningham S, Logan C, Lockerbie L, et al. *Effect of integrated care pathway on acute asthma/wheeze in children attending hospital: cluster randomized trial*. *J Pediatr* 2008;152:315.
- 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 Pre-

vention in Children 5 Years and Younger. Revised 2009. Available at www.ginasthma.org

- National Institutes of Health. National Health, Lung and Blood Institute. *Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention*. Publication n. 95-3659, 1995 Bethesda, Maryland, revised 2012. Available at www.ginasthma.org.
- Nelson WE. *Textbook of Pediatrics*. 19th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 2011.
- Kendig's. *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Saunders Elsevier Philadelphia, 7th ed, 2006.
- Atkinson TP, Duffy LB, Pendley D, et al. *Deficient immune response to Mycoplasma pneumoniae in childhood asthma*. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:158.
- Von HL. *Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002;19:546.
- Sutherland ER, Martin RJ. *Asthma and atypical bacterial infection*. *Chest* 2007;132:1962.
- Eigen H, Laughlin JJ, Homrighausen J. *Recurrent pneumonia in children and its relationship to bronchial hyperreactivity*. *Pediatrics* 1982;70:698.
- Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, et al. *The role of timely intervention in middle lobe syndrome in children*. *Chest* 2005;128:2504.
- Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic Wet Cough: Protracted Bronchitis, Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis*. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:519.
- Baldini M. Bronchite batterica protratta. *Pneumologia Pediatrica* 2010;39:14.
- Talbot TR, Hartert V, Mitchel E, et al. *Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease*. *N Eng J Med* 2005;352:2082.
- Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, et al. *Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:719.
- Essilfie AT, Simpson JL, Dunkley ML, et al. *Combined Haemophilus influenzae respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma*. *Thorax* 2012;67:588.
- Jacoby P, Watson K, Bowman J, et al. *Modelling the co-occurrence of Streptococcus pneumoniae with other bacterial and viral pathogens in the upper respiratory tract*. *Vaccine* 2007;25:2458.
- Pollini F, Capristo C, Boner AL. *Upper respiratory tract infections and atopy*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(s):32.
- Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. *Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:389.
- Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia del Giudice M, et al. *Recent Developments in United Airways Disease*. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:171.
- Lehtinen P, Jartti T, Virkki R, et al. *Bacterial coinfections in children with viral wheezing*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:463.

Recurrent respiratory infections and immune dysregulation

C. Salpietro

The definition of Recurrent Respiratory Infections (RRI) was formulated in the 1970s by the Immunology Study Group of the Italian Pediatric Society based on epidemiological studies in Italy. The criteria are the absence of any pathological underlying condition (primary or secondary immunodeficiency, cystic fibrosis, malformations of airways, immotile-

cilia syndrome) justifying the recurrence of infections and the presence of at least one of the following conditions: a) six or more annual diseases due to respiratory infections; b) one or more monthly diseases due to respiratory infection from October to February; c) three or more annual diseases due to lower airway respiratory infections. RRI benign disease that tends to regress with age. There are two subtypes disease. The first group is characterized only by high frequency > 7 episodes/year; the second group maintains a high frequency for two years and develops cough and fever over time. This subtype is defined RRI-R (recurrent). It is also evident that the RRI may affect a particular district as upper respiratory tract (URTI: upper respiratory tract infections such as pharyngotonsillitis, sinusitis, rhinitis, otitis) and lower respiratory tract (LRTI: lower respiratory tract infections such as wheezing, bronchitis, bronchopneumonia). In Western countries more than 25% of children within the first year of life and 18% of those with aged between 1 and 4 years are subject to RRI. Moreover RRI represent the most frequent pathologies in children aged from 6 months to 6 years. There are two peaks of the incidence of RRI: 6-12 months of age (after consumption of the maternal passively transferred immunoglobulins with concomitant postponed synthesis of own antibodies) and the involvement of the child in to the group of children at nursery or school. When evaluating the patients with recurrent infections, it is reasonable to use acronym SPUR (severe, persistent, unusual, recurrent). Recurrent or persistent cough may be the only symptom, but often there is also a history of wheeze, breathlessness, sputum production or general ill health. The challenge for the clinician is to distinguish between the child with self-limiting or minor problems and the child with serious lung disease. Most (70–80%) respiratory tract infections are caused by viruses (rhinoviruses, coronaviruses, respiratory syncytial virus (RSV), influenza and parainfluenza, and adenoviruses). The remaining percentage most frequently presents local obstruction or adenoidal hypertrophy or an allergic constitution. Most children with recurrent respiratory infections do not have an immunodeficiency. RRI represent essentially the consequence of an increased exposure to infectious agents during the first years of life, when immune functions are still largely immature. Factors influencing the incidence of lower respiratory infection are: day-care attendance, air pollution, home dampness, age, male sex, prematurity, parental smoking, physical stress, large family size, overcrowding, congenital abnormalities, low bodyweight infants, reduction of breast-feeding, pets at home (especially cats and dogs), gastroesophageal reflux, missed vaccination, immunodeficiency and defect of defence mechanisms lungs (physical defences such as cough and mucociliary clearance; circulating; resident cellular defences, and secretory mechanisms). Genetics and Immunology and Atopy of RRI: Most children with recurrent respiratory infections do not have an immunodeficiency but, according to the literature, several common infections have been shown to reflect the inheritance of one major susceptibility gene. Since 1996, disease-causing mutations have been found in five autosomal (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B and IL12RB1) and one X-linked (NEMO) gene. These genes are physiologically related because their products are involved

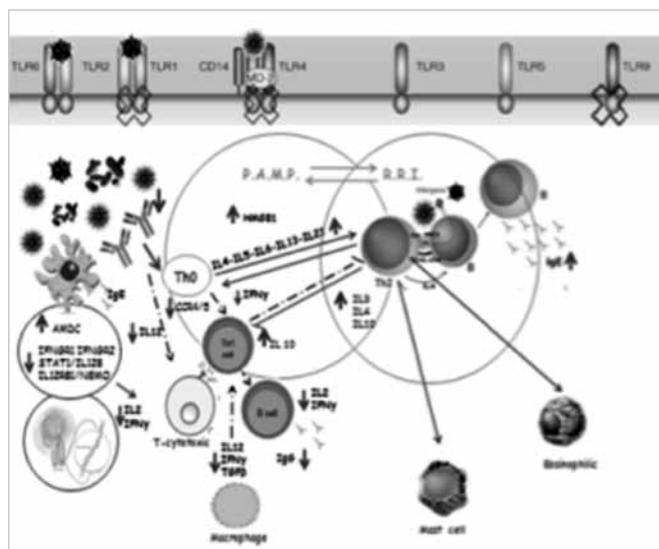


Fig. 1 We therefore formulated a hypothesis about the correlation between PAMP and RRI. A patient with atopy is a subject with immune dysregulation characterized altered function of TLRs, upper level IL4, IL5, IL6, IL10, IL23, HMGB1; lower levels IL2, IL12 and IFN γ . This immune - cytokines dysregulation causes P.A.M.P. (Phlogosis Allergic Minimal Persistent). Antigenic exposition in patients with P.A.M. P. promote altered antigen recognition and processing with increment RRI. Data from the literature show that subjects with RRI have transcriptional mutations that promote reduced in Th1 differentiation from naive T.

in IL-12/IL-23-dependent, IFN γ mediated immunity. While NEMO mutations impairing the CD40-triggered induction of IL-12 production by monocyte-derived cells upon stimulation by CD40L expressing T cells and numerous study have shown that the IL-12/23-IFN γ circuit is crucial for host defence against mycobacteria. In parallel, several alterations in immune system and its function have been observed among children suffering from RRI. It is probable that the combination of RRI and viral infection can lead to the deeper virus-induced immune dysfunction which can favour the recurrence of further respiratory infections such as defects of Fc receptor IIIa (CD16) on natural killer cells and of interleukin receptor-associate kinase-4 (IRAK-4), reduction in IL-12 production, polymorphisms in CCR2, CCR5 and mannose-binding lectin genes. The innate immune system consists of a series of sensing elements, known as pattern recognition receptors that respond to microbial components and trigger inflammatory responses. Pattern recognition receptors include toll-like receptors (TLRs) located either on the cell surface (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6) or in the cytosol (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9). Genetic variation in TLRs introduced by mutation may also predispose to the development of immune deviations and disease, such as mutations in TLR4 encoding sequences and defective removal of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. Signals by the TLR2 network, which are modified by the genetic makeup of the TLR2 receptor system and dependent on the dose of microbial exposure, seem to trigger effects by the adaptive immune system, resulting in elevated total and specific IgE levels, asthma, and

atopic diseases. It has been reported transiently decreased CD4+ T-lymphocyte numbers, cytokine response, and neutrophil chemotaxis, partial IgA defect (there was a positive association of higher IgA levels with the winter season and with children being older than 4 years, having attended childcare prior to commencing pre-school. Lower IgA levels were associated with being atopic) or altered IgG subclasses (higher IgG levels were associated with exposure to IRR while lower levels were associated to having atopy) too. Cells primarily involved in innate immune responses in the lungs include epithelial cells; macrophages and dendritic cells; and inflammatory cells, such as neutrophils. The precise mechanism for interaction between immune system and viral infections is not clear; but it has been postulated that the secretion of type 1 interferon by epithelial cells in response to viral infections leads to upregulation of the high affinity IgE receptor on airway mucosal dendritic cells (AMDC). In the presence of pre-existing IgE antibodies, for example against aeroallergens, cross-linking of these receptors results in upregulation of the ability of AMDC to present allergen triggering Th-2 memory cell responses and a marked release of Th-2 cytokines, in particular IL-4 and IL-13. The increase of IL-4/IL-13 stimulates the release of pro-inflammatory alternatively activated macrophages from the bone marrow, and these home to the airway mucosa where, in the presence of a high IL-13 environment, precipitate further inflammation. Also IL-4 and IL-10 production with reduced levels of interferon- γ and IL-2 has been reported in IRR children, indicating that an inflammatory microenvironment in the airways may persist inducing an increased lung hyperactivity and contributing to the recurrence of the respiratory. We therefore formulated a hypothesis about the correlation between PAMP and RRI. A patient with atopy is a subject with immune dysregulation characterized altered function of TLRs, upper level IL4, IL5, IL6, IL10, IL23, HMGB1; lower levels IL2, IL12 and INF- γ . This immune - cytokines dysregulation causes P.A.M.P. (Phlogosis Allergic Minimal Persistent). Antigenic exposition in patients with P.A.M.P. promote altered antigen recognition and processing with increment RRI. Data from the literature show that subjects with RRI have transcriptional mutations that promote reduced in Th1 differentiation from naive T. However the link between RRI and atopy is still less clear. An interesting theory recently proposed is the possible genetic link between atopy and the severity of infection and wheezing later in life. Among children at risk for asthma and atopy, we found an inverse association. A plausible explanation for the discrepant findings is that we focused on high risk for atopy and thus could have a different immunologic response to infection. Recent results from the Childhood Origin of Asthma Study (COAST) showed that cytokine responses to viral infections in early life change significantly during the first year of life and alter the risk of development of wheezing in the first year of life among children at high risk of atopic diseases. In addition, immunologic responses to viral infections were different depending on the severity of infection (wheezing vs nonwheezing) and were different between

children with and without early markers of atopy. Conclusions: We therefore formulated a hypothesis about the correlation between PAMP and RRI. A patient with atopy is a subject with immune dysregulation characterized altered function of TLRs, upper level IL4, IL5, IL6, IL10, IL23, HMGB1; lower levels IL2, IL12 and INF- γ . This immune - cytokines dysregulation causes P.A.M.P. (Phlogosis Allergic Minimal Persistent). Antigenic exposition in patients with P.A.M.P. promote altered antigen recognition and processing with increment RRI. Data from the literature show that subjects with RRI have transcriptional mutations that promote reduced in Th1 differentiation from naive T. The strong correlation assumed between PAMP and RRI suggest an opportunity to early engage atopic status often characterized only by an increase IgE and non-specific inflammatory state. Therefore it is possible to early intervene pharmacologically to prevent the evolution of baseline.

References

- Defective epithelial barrier function in asthma.* J Allergy Clin Immunology September 2011.
- Human genetics of infectious diseases: a unified theory* Jean-Laurent Casanova* and Laurent Abel. The EMBO Journal 2007;26:915-22.
- Sly PD, Holt PG. *Role of innate immunity in the development of allergy and asthma.* Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2011;11:127-31.
- Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections.* Paediatric Respiratory Reviews 2001;2:32-6.
- Assessment of the child with recurrent chest Infections* Jon Couriel. British Medical Bulletin 2002;61:115-32.
- The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis.* Immunological Reviews 2011.
- The child with recurrent respiratory infections: normal or not?* Pediatr Allergy Immunol 2007;18 (Suppl. 18):13-8.
- Tesse R, Pandey RC, Kabesch M. *Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy.* Allergy 2011;66:307-16.
- Ewing D, Otczyk C, Occhipinti S, et al. *Developmental Profiles of Mucosal Immunity in Pre-school Children.* Clinical and Developmental Immunology Volume 2010, Article ID 196785, 10 pages.
- Ciprandi G, Cuppari C, Salpietro C. *Serum IL-23: a surrogate biomarker for asthma?* Clin Exp Allergy 2012;42:1416-7.
- Ciprandi G, Cuppari C, Salpietro AM, et al. *Serum IL-23 strongly and inversely correlates with FEV1 in asthmatic children.* Int Arch Allergy Immunol 2012;159:183-6.
- Rigoli L, Briuglia S, Caimmi S, et al. *Gene-environment interaction in childhood asthma.* Int J Immunopathol Pharmacol. 2011 Oct;24 (4 Suppl):41-7.
- Salpietro C, Rigoli L, Miraglia Del Giudice M, et al. *TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicentric study.* Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24(4 Suppl):33-40.
- Salpietro C, Cuppari C, Grasso L, Tosca MA, et al. *Nasal High-Mobility Group Box-1 Protein in Children with Allergic Rhinitis.* Int Arch Allergy Immunol 2013;161:116-21.

Il ruolo del Nasal Symptom Score nel predire l'ostruzione nasale nei bambini affetti da rinite allergica persistente (Persistent Allergic Rhinitis-PAR)

F. Bardanzellu, L. Indinnimeo, V. De Vittori, G. Castagna, F. Occasi, I. Ernesti, M. Duse

Dipartimento di Pediatria, servizio di Immunoallergologia, Policlinico Umberto I Roma

Introduzione. La rinite allergica (AR) è un'infezione cronica della mucosa nasale caratterizzata clinicamente da ostruzione, prurito, starnutazione e rinorrea. L'ostruzione nasale è un sintomo che esercita un ruolo rilevante nella riduzione della qualità della vita, nella genesi dei disturbi respiratori nel sonno e nel peggioramento delle prestazioni cognitive e del rendimento scolastico dei bambini affetti da PAR.

La rinomanometria anteriore è un esame oggettivo per valutare la riduzione del flusso nasale attraverso ogni narice. Inoltre, molti metodi soggettivi sono stati proposti per quantificare la percezione dell'ostruzione nasale e il disagio che ne deriva.

Scopo. Valutare l'attendibilità del Nasal Symptom Score (NSS) nel predire l'ostruzione nasale, misurata con uno strumento oggettivo come la rinomanometria anteriore.

Metodi. Lo studio è stato condotto presso il Servizio di Immunologia ed Allergologia del Dipartimento di Pediatria. Sono stati coinvolti 106 bambini (70 maschi e 36 femmine) di età compresa tra i 4 e i 10 anni (età media 8 anni), tutti affetti da rinite allergica persistente (PAR, definita come la presenza di sintomi per almeno 4 giorni a settimana e che durino da almeno 4 settimane) e monosensibili agli acari della polvere. A tutti i bambini è stata fatta una rinomanometria anteriore i cui risultati, ottenuti in inspirazione a 150 Pascal (Pa), sono stati interpretati secondo i valori di riferimento presenti in letteratura per l'età pediatrica. Lo stesso giorno per tutti i pazienti è stato valutato il NSS, un punteggio clinico che esprime la severità e la durata dei sintomi nasali (ostruzione, prurito, starnutazione e rinorrea) attraverso una scala composta da 4 punti di crescente gravità (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = severo).

Risultati: Nel nostro gruppo di bambini il valore medio del NSS era di 14.45 ± 3.64 e la media del flusso nasale misurato era di $60,50 \pm 26,83$. È stata trovata una correlazione negativa tra il punteggio del NSS ed il flusso nasale ($r = -0,29$; $p < 0,03$).

Conclusioni. La relazione tra la valutazione oggettiva e la percezione soggettiva dell'ostruzione nasale è ancora oggetto di discussione. I nostri dati sembrano suggerire che nei bambini affetti da PAR, il NSS potrebbe essere un valido strumento per identificare i soggetti con maggiore ostruzione nasale. Il NSS era infatti significativamente più elevato nei bambini con minore flusso nasale e quindi con un grado più severo di ostruzione.

Valutazione di differenti profili molecolari (IgE specifiche) in bambini con sensibilizzazione alle arachidi

E. Calamelli, M. Lodolini*, G. Ricci, F. Mattana, C. Pula, F. Scamardella*, A. Pession

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; *Laboratorio Analisi, Ospedale Maggiore, Bologna

Introduzione. L'allergia alle arachidi è tra le più rilevanti cause di allergia alimentare per frequenza e severità dei sintomi. La diagnostica molecolare ha reso possibile individuare le IgE specifiche (IgEs) verso i diversi allergeni delle arachidi. Possiamo distinguere questi allergeni in 3 gruppi: *Seed Storage Proteins* (SSP) cui fanno parte Ara h 1, Ara h 2 e Ara h 3, *Lipid Transfer Proteins* (LTP) come Ara h 9 e *Pathogenesis-related Proteins* (PR -10) come Ara h 8. La conoscenza della sensibilizzazione verso le diverse molecole può aiutare a definire la possibile gravità dei sintomi. Le SSP infatti sono allergeni termostabili e resistenti alla digestione enzimatica, implicati in reazioni severe. Le PR-10 danno origine a reazioni meno gravi.

Metodi. Abbiamo studiato la positività ($>0,35$ kU/L) delle IgEs (ImmunoCAP 1000, Thermo Fisher, Sweden) verso questi allergeni in 48 bambini (età media 8 anni- range 2-16) sensibilizzati all'arachide (> 1 kU/L). La ricerca delle IgEs è avvenuta nel periodo 2011/12 nel sospetto di allergia a frutta secca.

Risultati. La positività più frequente è stata verso Ara h 9 (58%), cui segue Ara h 8 (35%), Ara h 2 (27%), Ara h 3 (21%) e Ara h 1 (14%). Positività singole sono state osservate in 27 casi (56%): 14 casi per Ara h 9, 9 per Ara h 8, 3 per Ara h 2, 1 caso per Ara h 3 e in 2 casi nessuno degli allergeni indagati era positivo. Nel 44% dei casi abbiamo osservato positività multiple. Abbiamo suddiviso i bambini in 3 fasce di età (2-5, 6-11, 12-16) per verificare eventuali differenze nel profilo molecolare. Le SSP sono risultate positive più frequentemente nelle prime età: 7/13 (53%) tra 2-5 anni, 8/23 (35%) tra 6-11 anni e solo in 3 casi/12 (25%) tra 12-16 anni. L'analisi delle medie geometriche delle IgEs mostra che, mentre non si osservano differenze nei 3 gruppi per le SSP, si riscontra un incremento per Ara h 8 (da 0,93 kU/L a 4,17 kU/L a 15,5 kU/L) e per Ara h 9 (da 1,14 kU/L a 3,81 kU/L a 9,96 kU/L).

Conclusioni. Ara h 9 e Ara h 8 sono risultati gli allergeni prevalentemente implicati nella sensibilizzazione alle arachidi con livelli di IgEs che incrementano con l'età. Una possibile spiegazione di questo dato è l'associazione nei bambini più grandi con la sensibilizzazione verso allergeni inalanti. La relazione con la sintomatologia costituirà comunque l'elemento determinante per definire la eventuale esclusione dietetica, non essendo opportuno traslare un simile dato di laboratorio al piano clinico.

Confronto tra due regimi alimentari di mantenimento dopo desensibilizzazione orale alle proteine del latte vaccino

L. Caminiti, S. Arasi, N. Camarda, G. Crisafulli, G.B. Pajno
Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche,
UOC di Pediatria, UOS Allergologia Pediatrica Università
di Messina

Razionale. L'allergia alle proteine del latte vaccino è una condizione frequente nella prima infanzia e la dieta rigorosamente priva di questo alimento è l'unico approccio efficace. In alternativa, al fine di ottenere la tolleranza, è stata proposta l'immunoterapia per via orale. Una volta raggiunta la desensibilizzazione, come mantenimento, si raccomanda di proseguire l'assunzione giornaliera di latte, ma ciò potrebbe risultare poco pratico per bambini / genitori. Abbiamo, quindi, valutato se risulti parimenti efficace un regime di mantenimento che preveda l'assunzione di latte solo due volte a settimana.

Metodi. I bambini che sono stati desensibilizzati con successo mediante immunoterapia per via orale sono stati randomizzati in due gruppi e seguiti in follow-up per un anno: il gruppo A ha assunto 150-200 ml di latte al giorno, mentre, il gruppo B ha assunto 150-200 ml di latte soltanto due volte a settimana. Entrambi i gruppi hanno praticato dieta libera per latte e lattoderivati. Durante il periodo di follow-up abbiamo monitorato la persistenza della tolleranza ed eventuali eventi avversi. Abbiamo dosato i livelli di IgE e IgG4 specifiche nonché effettuato prick-by-prick al latte prima dell'avvio dell'immunoterapia (T0), prima del periodo di mantenimento (T1) e dopo un anno (T2).

Risultati. Durante il follow-up si sono verificati eventi avversi quali episodi di asma, prurito al cavo orale, orticaria, rinite e dolore addominale. Tali manifestazioni, variamente combinate, si associavano, nella maggior parte dei casi a malattie concomitanti o esercizio fisico. Gli episodi sono stati 8 nel gruppo A e 9 nel gruppo B, senza differenze significative. Nessuno dei bambini ha interrotto il regime di mantenimento. I livelli sierici delle IgG4 specifiche sono risultate aumentate al T1, persistendo elevate al T2. Viceversa, i livelli sierici di IgE specifiche e la reattività cutanea erano significativamente diminuite al T2. Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa di tali parametri tra i due gruppi.

Conclusioni. Dopo aver raggiunto la desensibilizzazione alle proteine del latte vaccino con l'immunoterapia orale, un regime di mantenimento che prevede l'assunzione di latte due volte a settimana è risultato parimenti efficace ad un regime di assunzione giornaliera. Pertanto, tale strategia di mantenimento è efficace, pratica e può indurre la tolleranza permanente alle proteine del latte vaccino.

Livelli sierici di resistina e ostruzione nasale valutata con rinomanometria attiva anteriore in bambini con rinite allergica persistente (persistent allergic rhinitis, PAR)

Cesoni Marcelli¹, A.M. Zicari¹, M.P. Carbone¹, E. Bonci², V. Lollobrigida¹, R. Galandrini², A. Giuffrida², M. Duse¹
¹ Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza, Immunology and Allergology, Rome, Italy; ² Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza, Rome, Italy

Introduzione. L'ostruzione nasale viene considerata un "sintomo chiave" della rinite allergica, che riflette più direttamente l'infiammazione della mucosa nasale ed è profondamente correlata con un peggioramento della qualità della vita. Tale sintomo può essere valutato in maniera obiettiva con la rinomanometria attiva anteriore. La resistina rappresenta un' adipochina che sembra svolgere un ruolo importante nella regolazione della produzione di citochine infiammatorie, sebbene il suo ruolo effettivo nell'attivazione pro-infiammatoria a livello nasale non è stato ancora adeguatamente studiato.

Scopo dello studio. Valutare l'associazione tra i livelli sierici di resistina e l'ostruzione nasale valutata con la rinomanometria attiva anteriore in bambini con PAR.

Metodi. Lo studio si è svolto presso il Servizio di Allergologia del Dipartimento di Pediatria. Sono stati arruolati 53 bambini, di età compresa tra 4 e 10 anni, affetti da PAR e allergici agli acari della polvere di casa. In base alle linee guida ARIA, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: PAR lieve (22 bambini, 41,5%) e PAR moderata-grave (31, 58,5%). Tutti i bambini sono stati sottoposti a prelievo ematochimico con dosaggio dei livelli sierici di resistina; lo stesso giorno hanno effettuato la rinomanometria che è stata considerata negativa (assenza di ostruzione nasale) se la frazione dei valori attesi era compresa tra 71% e 100% e positiva se tale frazione era < 70%.

Risultati. I livelli sierici di resistina erano significativamente più elevati in bambini con PAR moderata-grave rispetto a quelli con PAR lieve (5,2 ng/mL vs 3,9 ng/mL, $p < 0,03$); inoltre i livelli sierici di resistina erano nettamente più alti in bambini con rinomanometria positiva rispetto ai negativi (5,450 ng/mL vs 3,6 ng/mL, $p < 0,03$). La frazione dei valori attesi presentava inoltre una correlazione negativa con i livelli sierici di resistina ($r = -0,75$; $p < 0,001$).

Conclusioni. I nostri risultati sembrano dimostrare che i livelli sierici di resistina possono essere strettamente correlati con la severità dell'ostruzione nasale e con la percentuale di flusso nasale. Nuovi studi dovrebbero essere condotti per confermare il ruolo della resistina come marker sistemico di infiammazione allergica nasale.

Relationship between serum resistin and nasal obstruction as measured by active anterior rhinomanometry in children with persistent allergic rhinitis (PAR)

Cesoni Marcelli, A.M. Zicari, M.P. Carbone, E. Bonci¹, V. Lollobrigida, R. Galandrini¹, A. Giuffrida¹, M. Duse
Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza, Immunology and Allergology, Rome, Italy; ¹ Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza, Rome, Italy

Background. Nasal obstruction has been reported as a "key symptom" of allergic rhinitis (AR) since it is deeply related with impaired quality of life and it reflects more directly the allergic inflammation in the nasal mucosa. This symptom can be objectified by active anterior rhinomanometry. Resistin is an adipokine which is known to be involved in inflammatory processes, exerting an important role in the regulation of cytokine production, even though its effective proinflammatory activity at nasal level has never been fully demonstrated.

Objective. To investigate the relationship between serum resistin levels and nasal obstruction assessed by an objective method such as active anterior rhinomanometry.

Methods. The study was performed at the Immunology and Allergology service of the Pediatric Department. Fifty-three children aged between 4 and 10 years of age affected by Persistent Allergic Rhinitis (PAR) and sensitized to house dust mites were enrolled. According to ARIA guidelines, patients were subdivided in two groups: mild PAR (22 children, 41.5%) and moderate-severe PAR (31 children, 58.5%). Serum resistin levels were detected in all children. The same day patients underwent active anterior rhinomanometry which was considered negative (no nasal obstruction) when the fraction of predicted values (p.v.) was ranged between 71% and 100% and positive when the fraction of p.v. was < 70%.

Results. The serum resistin levels were significantly higher in children with moderate-severe PAR than in patients with mild PAR (5.2 ng/mL vs 3.9 ng/mL, $p < 0.03$). Furthermore serum resistin levels were significantly higher in children with positive rhinomanometry compared to negatives (5.450 ng/mL vs 3.6 ng/mL, $p < 0.03$). The fraction of predicted values of nasal flows in patients with nasal obstruction had a significant negative correlation with serum resistin levels ($r = 0,75$; $p < 0,001$).

Conclusion. This findings provide evidence that resistin levels are strongly related to nasal obstruction severity and clinical symptoms. Serum resistin is increased in children with severe nasal obstruction measured by an objective and quantitative approach. Further studies are needed to assess the role of resistin as a marker of the systemic inflammation underlying both the allergic trigger and nasal obstruction.

La monosensibilizzazione può essere ancora considerata l'unica indicazione all'uso della SLIT?

G. Castagna, G. De Castro, M.P. Carbone, F. Occasi, A. Di Coste, P. Pansa, M. Duse

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Servizio di Immunoallergologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma

Introduzione. Attualmente in età pediatrica, i pazienti monosensibili vengono considerati i candidati ideali per la terapia desensibilizzante specifica sublinguale (SLIT) e inclusi in molti degli studi che confermano la sua efficacia clinica.

Scopo. Valutare l'efficacia della SLIT in soggetti polisensibili, nonostante la polisensibilizzazione costituisca a oggi uno dei punti a sfavore del suo impiego.

Metodi. Sono stati selezionati 70 pazienti, 43 maschi (61,4%), di età compresa tra i 6 ed i 14 anni, positivi per asma e/o rinite allergiche. Le sensibilizzazioni sono state attestate tramite Skin Prick Test, S-IgE e la dimostrazione di una chiara correlazione tra esposizione all'allergene e la comparsa dei sintomi. Nell'ambito dei 70 pazienti, 29 (41,4%) sono stati sottoposti a SLIT per Acaro della polvere (HDM) e 41 (58,6%) per Mix Graminacee (GM). Nel corso dei 3 anni di terapia i sintomi clinici sono stati valutati attraverso uno Score Sintomatologico Nasale e Bronchiale: un punteggio di 1 è stato assegnato a sintomi lievi, 2 a sintomi di grado moderato e 3 a sintomi di grado severo. Il consumo

di farmaci è stato espresso tramite un Medication Score: un punteggio di 1 è stato assegnato all'uso di Corticosteroidi e Broncodilatatori, 2 ad Antileucotrieni, 0 nel caso in cui non fosse necessario alcun farmaco.

Risultati. All'inizio dello studio 41 bambini (58,6%) sono risultati sensibili sia a HDM che a GM, 29 bambini sono risultati monosensibili: 16 a HDM (22,9%) e 13 a GM (18,6%). Nel contesto dei monosensibili al T0, 6 (20,7%) erano affetti da rinite, 7 (24,1%) da asma e 24 (58,5%) da entrambi. In tutti i pazienti sottoposti a SLIT, sia monosensibili che nei polisensibili è stato osservato un significativo miglioramento clinico dal primo anno di terapia. La riduzione negli score clinici relativi ad asma, rinite ed al consumo di farmaci non ha rivelato alcuna differenza statisticamente significativa tra monosensibili e polisensibili ($F = 0,24$, $p > 0,05$; $F = 1,436$, $p > 0,05$; $F = 0,57$, $p > 0,05$).

Conclusioni. La SLIT si dimostra efficace nel ridurre l'entità dei sintomi clinici di asma e rinite, attestata, nell'arco dei tre anni di terapia, attraverso Score Sintomatologici. Un significativo miglioramento clinico è inoltre riscontrabile sia nei pazienti polisensibili che nei pazienti monosensibili, consentendo di dimostrare come la polisensibilizzazione non rappresenti un fattore di controindicazione all'uso della SLIT.

Un problema di eccipienti

A. Cesoni Marcelli, G. De Castro, A. di Coste, V. Lollobrigida, I. Ernesti, M. Duse

Dipartimento di Pediatria, Servizio Speciale di Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

Background. Nell'ambito delle reazioni avverse da farmaci, pochi dati sono disponibili in letteratura per quanto riguarda il ruolo degli eccipienti. Tra questi, l'acido benzoico e i suoi derivati sembrano essere correlati con lo sviluppo di una serie di manifestazioni cliniche cellulo-mediate quali orticaria, sintomi neurologici, asma. Descriviamo due pazienti giunti alla nostra osservazione. Un bambino di due anni con familiarità positiva per atopia: sorella con progressiva anafilassi da penicilline, zio paterno con orticaria da ibuprofene. A sette mesi di vita episodio di bronchiolite trattato con betametasona compresse e ipratropio bromuro-salbutamolo per aerosol con comparsa di rigidità agli arti e tic facciali. All'età di un anno, nuova manifestazione ticcosa dopo assunzione di betametasona compresse e orticaria diffusa in seguito ad assunzione di cefixima sospensione orale in corso di polmonite. La sintomatologia neurologica e cutanea è migliorata con la sospensione di tali farmaci. Una bambina di sei anni, familiarità paterna per orticaria ad eziologia sconosciuta, mamma con allergia all'acido acetilsalicilico. All'età di tre anni episodio di orticaria diffusa dopo assunzione di amoxicillina-acido clavulanico sospensione orale; nessuna reazione all'assunzione di claritromicina sospensione orale. Al momento della nostra osservazione, la bambina riferiva da circa due mesi episodi orticarioidi ricorrenti al volto ed arti nonostante duplice terapia antistaminica in gocce ed utilizzo sporadico di betametasona compresse. Escluse le cause infettive e autoimmunitarie di orticaria, i bambini hanno effettuato IgE specifiche per cefalosporine e penicilline e skin prick test per i comuni alimenti ed inalanti

risultati negativi; IgE totali rispettivamente 23 e 166 KUI/L. Il primo paziente ha anche effettuato videat neurologico nella norma, test di provocazione orale con claritromicina compresse, cefaclor monidrato compresse e prednisone compresse risultato negativo. Infine hanno eseguito patch test risultati positivi rispettivamente al benzoile perossido (+++) e al sodio benzoato (++) . Il bambino esegue terapia al bisogno con ibuprofene, paracetamolo e broncodilatatore spray con benessere, mentre la bambina assume levocetirizina dicloridrato compresse con giovamento.

Conclusioni. Gli eccipienti possono giocare un ruolo importante nell'eziopatogenesi delle reazioni avverse ritardate a farmaci che va adeguatamente valutato nel prescrivere una terapia.

Un caso insolito di sindrome enterocolitica indotta dalle proteine alimentari

P. Comberiat, C. Banzato, F. Mazzei, D.G. Peroni
Dipartimento di Pediatria, Università di Verona, Ospedale G.B. Rossi, 37134 Verona, Italia

G.A. è un bambino di 5 mesi, che ha avuto un'episodio di orticaria generalizzata a 15 giorni d'età, pochi minuti dopo la prima assunzione di latte vaccino (LV) formulato. Le IgE specifiche (slgE) dosate in quella occasione, sono risultate positive per LV e rispettive proteine (LV 13,7kUA/l, #945;-lattoalbumina 21,7 kUA/ml, #946;-lattoglobulina 17,2 kUA/l, caseina 9,51 kUA/l, IgE totali 149 kU/l). Il piccolo è stato quindi messo a dieta elementare con formula di aminoacidi.

Al follow-up a 3 mesi d'età, dopo aver riscontrato prove allergiche cutanee (SPT) negative per LV e rispettive proteine, si è deciso di eseguire un test di provocazione orale (TPO) con LV formulato. Dopo 2 ore dal test, il bambino ha presentato ipotonia, letargia e vomito profuso, subito trattati con infusione rapida di soluzione salina e di metil-prednisolone, confermando la diagnosi di allergia al LV (ALV).

Tre settimane dopo, sia le SPT sia le slgE per LV e rispettive proteine sono risultate nuovamente negative. Alla madre è stato consigliato di continuare con la formula di aminoacidi, e di iniziare il divezzamento, continuando ad evitare LV e derivati. A 5 mesi di età, dopo alcune ore dalla prima ingestione di carne di vitello, il bambino ha iniziato a presentare pallore, letargia e vomito profuso, che hanno richiesto l'ospedalizzazione. Alla luce della storia clinica è stata quindi posta la diagnosi di sindrome enterocolitica indotta dalle proteine alimentari (FPIES).

La FPIES è una forma grave di allergia alimentare non-IgE-mediata, causata dalle proteine del LV e della soia, o più raramente dei cibi solidi.

Clinicamente, si manifesta con episodi ricorrenti di vomito e/o diarrea, che insorgono dopo 2-6 ore dall'ingestione del cibo scatenante, con possibile progressione verso la disidratazione e persino lo shock. La diagnosi di FPIES può essere posta sulla base della scomparsa dei sintomi dopo l'eliminazione dell'alimento incriminato, associata ad una risposta positiva ritardata al TPO con l'alimento in questione.

La segnalazione del nostro caso sembra molto rilevante, in quanto ad oggi in letteratura non sono presenti dati relativi ad una simile evoluzione, da un'ALV IgE-mediata ad una

FPIES non-IgE-mediata, ma solo casi a progressione inversa. Nell'approccio alle allergie alimentari IgE-mediate suggeriamo di considerare sempre la possibilità di evoluzioni cliniche differenti da quelle attese, soprattutto nei bambini molto piccoli in cui la risposta immunitaria è ancora modificabile.

Livelli di calprotectina fecale in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino

E. D'Auria, M. Mandelli, S. Palazzo, P. Poli, M. Di Vito, E. Riva

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

Introduzione. La calprotectina fecale è un marker non invasivo di infiammazione intestinale. Esistono pochi dati relativi ai livelli di calprotectina fecale in pazienti affetti da APLV, in particolare in soggetti affetti da APLV con dermatite atopica. Obiettivo dello studio: valutare l'utilità del dosaggio della calprotectina fecale in pazienti con allergia alle proteine del latte vaccino.

Metodi. La calprotectina fecale è stata determinata rispettivamente in 15 soggetti con diagnosi di APLV (13 forme IgE-mediate e 2 non IgE-mediate), di età compresa tra 1 e 9 anni e in 18 soggetti sani (gruppo controllo). 5 dei soggetti con APLV erano affetti da allergie anche ad altri alimenti. Per ciascun soggetto con APLV sono stati raccolti campioni di feci al momento della diagnosi e dopo la dieta di esclusione. I livelli di calprotectina fecale sono stati determinati mediante test immunoenzimatici (ELISA).

Risultati. I soggetti con APLV mostrano valori di calprotectina fecale più elevati (valore medio: 95,5 [51,6-221,2] #61549;g/g) rispetto al gruppo di controllo (valore medio: 7,2 [0,1-23,9] #61549;g/g). I livelli di calprotectina fecale dei pazienti affetti da APLV con dermatite atopica (11 soggetti con forma IgE mediata) erano superiori a quelli del gruppo di controllo ($p < 0,05$), ma inferiori rispetto a quelli riscontrabili nelle feci dei soggetti con APLV e sintomi gastrointestinali. I valori di calprotectina fecale erano significativamente più bassi dopo la dieta di esclusione (valore medio: 42,8 [32,3-50,7] #61549;g/g; $p < 0,05$).

Conclusioni. Questi risultati dimostrano che i livelli di calprotectina fecale sono significativamente elevati nei soggetti con APLV, anche in quelli con la sola dermatite atopica (AD), suggerendo la presenza di uno stato di infiammazione intestinale. Sebbene necessitino di ulteriori conferme, i risultati del nostro studio suggeriscono l'utilità della calprotectina fecale come uno strumento semplice, non invasivo, per monitorare l'attività di malattia e la risposta alla dieta di esclusione nei soggetti con APLV, anche in quelli con soli sintomi cutanei.

Un'imprevista reazione avversa ad Omalizumab dopo un lieve esercizio fisico

V. De Vittori, L. Indinnimeo, F. Bardanzellu, V. Lollobrigida, C. Celani, L. Schiavi, M. Duse

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma

L'anticorpo monoclonale umanizzato Omalizumab ha una provata efficacia nei pazienti con asma allergico grave persistente, con un profilo favorevole di sicurezza e tollerabilità.

Descriviamo il caso di una ragazza di 17 anni con una storia di anafilassi alle proteine del latte vaccino ed asma grave persistente, allergica ad acari della polvere, pollini delle graminacee ed alternaria. Dal primo anno di vita ha eseguito una rigida dieta di esclusione per il latte vaccino e tutti i derivati. Negli ultimi tre anni si sono verificati 4 episodi di anafilassi dopo ingestione accidentale di alimenti contenenti tracce di latte vaccino che hanno richiesto l'uso di adrenalina e la successiva ospedalizzazione. La ragazza esegue quotidianamente terapia con CSI + LABA con parziale controllo dei sintomi asmatici; la sua ultima spirometria evidenziava un'ostruzione bronchiale moderata (FEV1 75%). È stata quindi candidata alla terapia con Omalizumab allo scopo di ottenere un migliore controllo dell'asma ed in previsione di iniziare il percorso di induzione specifica della tolleranza orale (SOTI). Recenti studi pilota hanno infatti dimostrato che la combinazione con la terapia anti-IgE potrebbe migliorare la sicurezza, la rapidità e l'efficacia della SOTI nei pazienti con reazioni allergiche severe¹. Dopo quattro ore dalla prima somministrazione sottocutanea di Omalizumab (300 mg/2 settimane; IgE totali 674 Ku/l, peso 45 Kg), alla fine dell'osservazione clinica la ragazza ha iniziato una camminata leggera lungo il corridoio del reparto; dopo pochi minuti ha riferito una sensazione di oppressione toracica seguita da broncospasmo, sibili all'auscultazione del torace ed ipotensione (PA 65/40 mmHg). È stato subito somministrato salbutamolo, corticosteroidi sistemici ed antistaminici, poi la ragazza è stata ricoverata per 2 giorni. Gli esami ematochimici eseguiti circa due ore dopo l'anafilassi hanno mostrato un livello di IgE totali di 991 kU/l e livelli di triptasi sierica nella norma. È stato richiesto il test di attivazione dei basofili nel sospetto di una rara ma possibile reazione avversa ritardata attribuibile ad Omalizumab.

Bibliografia

¹ Nadeau KC, Kohli A, Iyengar S, et al. *Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjunctive treatment for food allergy*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:111-33.

Attenzione agli antibiotici!

A. di Coste, G. De Castro, F. Occasi, M. Palma Carbone, T. Melengu, G. Ragusa, M. Duse
Immunologia e Allergologia Pediatrica - Dipartimento di Pediatria e NPI - Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

La Sindrome di Lyell (SL) è una pericolosa complicanza della terapia farmacologica, da inadeguata risposta T regolatoria. Si associa a gravi conseguenze ed alta mortalità negli adulti, tuttavia pochi dati sono disponibili nei bambini. Riportiamo un caso di necrolisi epidermica tossica in un bambino di 5 anni in seguito ad assunzione di amoxicillina (già assunta in precedenza) per il trattamento di una faringotonsillite ad eziologia sconosciuta. Il piccolo ha presentato lesioni bollose diffuse, congiuntivite, tumefazione e fissurazione delle labbra e bruciore in regione genitale. È stato predisposto ricovero e trattamento con immunoglobuline, corticosteroidi, antibiotici e antimicotici e.v., aerosolterapia, medicinali

cutanei ed oculari. Da allora il piccolo ha presentato episodi febbrili ricorrenti associati ad infezioni oculari complicate da granulomatosi batterica palpebrale, riniti mucopurulente, candidiasi del cavo orale, otiti medie catarrali complicate da perforazione della membrana timpanica destra e balanopostiti, tutti trattati con terapia antibiotica locale, e cefpodoxima. Tuttavia persistevano esiti di lesioni cutanee disepitelizzanti, retrazioni e fibrosi a livello blefaro-congiuntivale bilaterale con entropion palpebrale inferiore sinistro, stenosi prepuziale e tosse catarrale. Gli esami immunologici eseguiti sono risultati tutti nella norma, comprese IgE specifiche per penicilline e cefalosporine. Patch test a diversi tipi di farmaci (ibuprofene, penicilline, cefuroxime, ceftriaxone, aztreonam e meropenem) risultati tutti negativi. Ciò nonostante si raccomandava di evitare ibuprofene, penicilline e aminocefalosporine, ricorrendo preferibilmente a paracetamolo, claritromicina e cefpodoxime. Al videat ORL si rilevava rinosinusite etmoido-mascellare bilaterale purulenta acuta con esito cicatriziale stenotico nel condotto uditivo esterno di destra. Il bambino ha iniziato pertanto terapia locale nasale e oculare, aerosolterapia, corticosteroidi orali e ceftriaxone i.m., oltre a controlli seriati oculistici e ORL, con marcato miglioramento clinico e sintomatologico. Sebbene il tasso di mortalità sia minore che negli adulti, i bambini affetti da SL risentono di maggiori complicanze a lungo termine. L'utilizzo di specifiche terapie appare controverso. Non potendo evitare la ricorrenza di tali episodi, è importante identificare i farmaci in causa, più frequentemente antibiotici, e stabilire un trattamento alternativo adeguato per le comuni infezioni.

La sensibilizzazione precoce agli acari in bambini con dermatite atopica IgE associata come biomarker di successivo sviluppo di patologie allergiche respiratorie.

A. Dondi, L. Ricci, I. Neri, A. Patrizi, G. Ricci
U.O. Pediatria, Dip. Materno-Infantile, Osp. Ramazzini di Carpi; U.O. Pediatria, Dip. di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna; U.O. Dermatologia, Dip. di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Università di Bologna

La ricerca di differenti fenotipi clinici nei bambini con dermatite atopica (DA) attraverso l'uso di biomarker costituisce un punto chiave per poterne determinare, se possibile, l'evoluzione. È noto che esistono quadri IgE-associati (presenza di IgE elevate e/o skin test positivi e/o IgE specifiche [sIgE] positive), i più frequenti, e altri non IgE-associati. Scopo del lavoro è valutare se, tra le forme IgE-associate, sia possibile identificare ulteriori sottogruppi.

In uno studio retrospettivo su un gruppo di 184 bambini con DA e follow-up medio di 10 anni, abbiamo identificato una forma IgE-associata in 169 pazienti (92%), suddivisi in:

- gruppo 1 (N=131): presenza di sintomi respiratori (rinite e/o asma);
- gruppo 2 (N=38): assenza di sintomi respiratori.

In entrambi i gruppi poteva essere presente allergia alimentare. Le sIgE sono state determinate mediante UNICAP 1000 (Thermofisher, Svezia). Confrontando i dati ottenuti a 12 mesi (25 casi nel gruppo 1 e 13 nel gruppo 2) e a 24 mesi (51 casi nel gruppo 1 e 25 nel gruppo 2) di follow-up,

le sIgE per alimenti per latte vaccino e uovo non mostravano differenze significative fra i due gruppi. Le sIgE per inalanti (*P. pratense*, *C. dactylon*, *D. Pteronyssinus* [DP] e *D. farinae* [DF]), invece, a 12 mesi di followup erano presenti, sebbene in percentuale modesta (12%), solo nel gruppo 1; a 24 mesi le sIgE per acari erano presenti in 1 solo caso (4%) nel gruppo 2 e con livelli bassi (0,4 kU/L) e in 5 casi (10%) nel gruppo 1, con media geometrica di 1,5 kU/L per DP e 1,1 kU/L per DF. Anche a 3 anni di followup la percentuale di positività e il valore medio di sIgE per acari erano più elevati nel gruppo con allergie respiratorie. Nel gruppo 2 si osservava una percentuale di positività delle sIgE per entrambi gli acari dell'8% con una media geometrica di 0,6 kU/L per DP e 1,1 kU/L per DF. Nel gruppo 1 le sIgE per DP erano positive nel 18% dei soggetti con una media geometrica di 4 kU/L e quelle per DF erano presenti nel 22% dei casi con una media geometrica di 2,6 kU/L. Il RR di avere una malattia allergica respiratoria in bambini con DA e con positività per acari entro i primi 3 anni di vita è di 2,86, mentre avendo positività per le graminacee è di 1,66. I nostri dati indicano che una precoce sensibilizzazione per acari in pazienti con DA, in particolare con valori superiori a 0,7 kU/L, può costituire un possibile biomarker per identificare i soggetti con maggiore probabilità di sviluppare allergie respiratorie.

Deficit selettivo di IgA: manifestazioni cliniche e aspetti immunologici

I. Ernesti, A.M. Zicari, C. Celani, T. Melengu, L. Schiavi, M. Duse

Servizio Speciale di Allergologia e Immunologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università Sapienza Roma

Introduzione. Il deficit selettivo di IgA (D-IgA) rappresenta la più frequente immunodeficienza primitiva, caratterizzata da livelli sierici assenti o ridotti di IgA (< 7 mg/dL). Il D-IgA si può associare a infezioni ricorrenti, malattie allergiche e patologie autoimmuni, anche se in molti casi i soggetti possono essere completamente asintomatici. La prognosi generalmente è buona e dipende dalla gravità di un'eventuale patologia associata.

Scopo dello studio. descrivere le manifestazioni cliniche e gli aspetti immunologici in una popolazione pediatrica selezionata.

Materiali e metodi. abbiamo arruolato 32 bambini (19 maschi, 13 femmine) con D-IgA, nei quali l'età media di esordio dei sintomi era $37,58 \pm 29$ mesi. Per ogni soggetto sono stati determinati valori sierici di immunoglobuline, sottoclassi IgG, autoanticorpi (ANA, ENA, anti-DNA and anti-cardiolipina, anti-transglutaminasi IgG, anti-tireoperossidasi, antitireoglobulina) e sono state effettuate le prove allergiche cutanee per inalanti ed alimenti.

Risultati. Al momento della diagnosi i bambini presentavano infezioni ricorrenti, soprattutto a carico delle alte e basse vie respiratorie: faringotonsilliti 16/32 (50%), otiti medie 9/32 (28%) e polmoniti interstiziali 7/32 (21,8%). Il 59% della popolazione in studio presentava manifestazioni allergiche: asma bronchiale/ wheezing 6/32 (19%), dermatite atopica 7/32 (22%) e orticaria 4/32 (12,5%). Nel 26% dei casi le prove allergiche risultavano positive, con cuti-po-

sività agli acari nel 25%. Manifestazioni autoimmuni, quali tiroiditi e celiachia, erano presenti nel 6,3 % dei bambini.

Conclusioni. I bambini con D-IgA sembrano avere un incrementato rischio di sviluppare infezioni respiratorie ricorrenti e manifestazioni allergiche, rispetto alla popolazione pediatrica generale. In particolare si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nella prevalenza di manifestazioni autoimmuni, come la malattia celiaca ($p < 0,001$). Diversi studi hanno in precedenza dimostrato un'augmentata prevalenza della malattia celiaca nei bambini con D-IgA, suggerendo una possibile predisposizione genetica in entrambe le patologie.

Induzione di tolleranza in bambina con allergia severa alle proteine del latte vaccino (APLV)

M.C. Leoni, A.M. Chiriac*, M.P. Demoly*, P. Demoly*, G.L. Marseglia

*Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Ambulatorio di Immuno-Pneumo-Allergologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Italia; * Département de Pneumologie et Adictologie, Unité d'Allergologie INSERM U657, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, France*

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) IgE-mediata colpisce il 2-3% dei bambini e tende a risolversi nell'85% dei casi entro i 3 anni di vita. Nelle rare forme persistenti si sperimentano oggi strategie volte ad accelerare l'induzione della tolleranza o ad ottenere uno stato di desensibilizzazione.

Descriviamo il caso di una paziente di 5 anni affetta da dermatite atopica, rinite allergica e da una forma severa di APLV. La paziente ha presentato 3 reazioni anafilattiche secondarie all'ingestione di latte o derivati. I prick-by-prick sono risultati positivi per il latte vaccino, come il dosaggio delle IgE specifiche (ImmunoCAP®) per latte vaccino (48,4 kUI/l) e sue frazioni (caseina 32,5 kUI/l, α lattoalbumina 13,5 kUI/l, β lattoglobulina 7,14 kUI/l). La paziente è stata sottoposta a test di provocazione orale al latte vaccino (dose totale: 200 ml), rivelatosi positivo 30 minuti dopo la fine del test (ostruzione nasale e tosse, senza broncospasmo né riduzione del VEMS). Data la scarsa importanza clinica della reazione, il giorno successivo abbiamo deciso di somministrarle, in ambiente ospedaliero, 100 ml di latte vaccino, che la piccola ha assunto senza presentare alcuna reazione. È stata, quindi, programmata l'assunzione quotidiana di 100 ml di latte vaccino, dose tollerata, così da assicurare e mantenere tale soglia di tolleranza.

I pazienti con APLV sono sensibilizzati a proteine specifiche del latte vaccino, quali caseina, α lattoalbumina e β lattoglobulina. Alti livelli sierici delle IgE specifiche e una marcata positività dei test cutanei sembrano essere predittivi di persistenza dell'APLV; livelli di IgE per il latte vaccino superiori a 15 kUI/l sembrano correlati ad una probabilità del 95% di reazione clinica dopo ingestione di latte. Il caso presentato mostra la paradossale tolleranza di una significativa quantità di latte in una paziente con valori di IgE specifiche pari a più del doppio dei valori di cut-off indicati dalla letteratura. L'acquisizione dello sta-

to di desensibilizzazione si basa sull'assunzione regolare dell'allergene, che determina cambiamenti immunologici (riduzione di reattività di mastcellule e basofili, incremento di immunoglobuline IgG4 e probabile riduzione dei livelli delle IgE-specifiche): tale procedura è stata iniziata con inaspettato successo nella nostra paziente, prevedendo una rivalutazione a distanza di 6 mesi per confermare gli attesi cambiamenti immunologici.

Caratteristiche cliniche e immunologiche dei pazienti con cheratocongiuntivite vernal

V. Lollobrigida, A.M. Zicari, C. Celani, A. Cesoni Marcelli, M. Occasi F, Duse
Dipartimento di Pediatria, servizio di immunologia e Allergologia Pediatrica. Policlinico Umberto I Roma

Introduzione. La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una congiuntivite bilaterale, cronica, rara (< 1:10.000 in Europa) che può coinvolgere la congiuntiva tarsale, quella limbare o entrambe. La VKC colpisce prevalentemente bambini e giovani adulti di sesso maschile nelle prime due decadi di vita e tende a regredire dopo la pubertà. La diagnosi si basa sui classici sintomi congiuntivali (lacrimazione, prurito, sensazione di corpo estraneo, fotofobia) e su alcuni segni (iperemia congiuntivale, papille tarsali, noduli di Horner Trantas al limbus e possibili alterazioni corneali).

Obiettivo. Definire le caratteristiche clinico-anamnestiche e immunologiche dei pazienti affetti da VKC. Abbiamo inoltre valutato la positività per gli anticorpi anti-nucleo (ANA).

Metodi. Lo studio è stato condotto presso il servizio di Immunologia e Allergologia pediatrica del Policlinico Umberto I di Roma. Abbiamo arruolato 28 bambini (18 M) tra 4 e 14 anni di età con diagnosi oculistica di VKC. Ad ogni paziente, abbiamo chiesto la familiarità per patologie allergiche ed immunologiche. Abbiamo indagato la positività familiare per Tiroidite di Hashimoto, Diabete Mellito di tipo I, Psoriasi, Artrite Reumatoide (AR) e Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Inoltre, ogni paziente con VKC ha effettuato un prelievo ematico per il dosaggio degli ANA.

Risultati. Il 60,7% (17) dei pazienti riferiva una storia familiare di patologia allergica. Riguardo i disordini immunologici, un paziente presentava diabete di tipo I e il 50% (14) dei pazienti riferiva una storia familiare positiva per patologie autoimmuni: 21% (6) per Tiroidite di Hashimoto, 14% (4) per diabete di tipo I, 10% (3) per psoriasi e 1 per LES. Il 35,7% (10) dei pazienti presentava positività per gli ANA ma l'associazione tra ANA positività e familiarità per patologie autoimmuni non è stata dimostrata.

Conclusioni. La VKC rappresenta una patologia multifattoriale con un'eziopatogenesi non ancora del tutto conosciuta. L'eziologia allergica, per lungo tempo attribuita a tale patologia, non è sufficiente a spiegare tutti gli aspetti clinico-laboratoristici della VKC. In tale contesto, una indagine immunologica integrata sarebbe utile per una valutazione più completa dei pazienti con VKC. Inoltre, è importante effettuare una diagnosi appropriata e precoce allo scopo di impostare una corretta gestione terapeutica e un follow up adeguato.

Atassia Teleangectasia: risultati di uno studio di fase II per valutare l'efficacia del Desametasone Sodio Fosfato intra-eritrocitario sui sintomi neurologici

M. Maffei, A. Molinaro¹, C. Donati, L. Palumbo, G. Zani, C. Mingotti, M. Milanese, A. Mantovani, S. Martino², M.C. Pietrogrande³, F. Specchia⁴, R. Micheli¹, A. Soresina, A. Plebani

Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia; ¹ *Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Spedali Civili di Brescia,* ² *Clinica Pediatrica, Università di Torino;* ³ *Clinica Pediatrica II, Università di Milano;* ⁴ *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Bologna.*

L'Atassia Teleangectasia (AT) è una rara sindrome autosomica recessiva causata da un difetto del gene ATM, mappato sul cromosoma 11, contraddistinta da atassia cerebellare progressiva, teleangectasie oculocutanee, suscettibilità ai tumori e infezioni ricorrenti. Attualmente non esiste una terapia curativa ma soltanto terapia di supporto e adeguato follow-up multidisciplinare. Nel 2006 è riportato il caso di un paziente con AT trattato con beta-metasone per bronchite asmatica che ha migliorato la sua sintomatologia neurologica. Sulla base degli studi successivi che hanno confermato il miglioramento neurologico in particolare di linguaggio, postura e atassia dopo assunzione di steroidi, abbiamo partecipato allo "Studio di fase II, multicentrico, a singolo braccio, in aperto, della durata di 6 mesi per valutare l'efficacia del Desametasone sodio fosfato intra-eritrocitario sui sintomi neurologici in pazienti con AT". Del gruppo di 20 pazienti con AT (14 appartenenti alla nostra casistica di Brescia e 6 afferenti ad altri Centri) 11 pazienti sono stati arruolati. Con il nostro lavoro esaminiamo i risultati degli 8 pazienti che hanno concluso lo studio. Durante i 6 mesi di sperimentazione non si è presentato nessun effetto collaterale, il trattamento è stato ben tollerato senza aumento del rischio infettivo. Il risultato principale è il miglioramento degli aspetti neurologici, valutati attraverso la scala ICARS, in particolare della postura e della deambulazione (miglioramento massimo +14% sullo score totale). La terapia ha migliorato anche la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, valutata con la scala Vineland (VABS) per le abilità adattive e confermato anche dal parere positivo dei genitori. In conclusione, considerando la cronicità della malattia e il suo carattere evolutivo e progressivo nel tempo, questi risultati appaiono molto incoraggianti. Pur non raggiungendo sempre la significatività statistica, il nostro studio ha però permesso di dimostrare che lo steroide è efficace e lo è principalmente sull'atassia, non sul disturbo extrapiramidale/neuropatia periferica, forse sull'aprassia oculomotoria. Questa innovativa e sperimentale modalità di somministrazione sembra essere sicura, ben tollerata e non comporta i classici effetti collaterali della terapia steroidea per os. I principali limiti sono rappresentati dalla necessità per i pazienti di eseguire periodicamente un'autotrasfusione e di recarsi in ospedale ogni 21-28 giorni.

La Sindrome dell'Enterocolite Allergica può, solo transitoriamente, evolvere verso un quadro di Anafilassi Gastrointestinale: descrizione di un caso

M. Marsella, M.G. Limongelli*, M. Majorana, M.C. Verga*, I. Dello Iacono

Unità Operativa Semplice di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento;* Pediatra di Famiglia, ASL Salerno

La Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) o Sindrome dell'Enterocolite Allergica (SEA) è una forma di Allergia Alimentare non IgE-mediata tipica dei primi 9 mesi di vita. Si manifesta entro 2-6 ore dall'ingestione dell'alimento offending¹ con vomito profuso, pallore, letargia, diarrea e, talora, ipotensione. Le reazioni IgE-mediate, invece, si presentano dopo alcuni minuti dall'ingestione dell'alimento e possono condurre anche allo shock (Anafilassi Gastrointestinale-AG)². Gli Skin Prick Test (SPT) e le IgEs sieriche sono negativi in oltre il 90% dei casi di SEA, ma possono risultare positivi nelle forme atipiche¹. Sono stati descritti pochi casi di SEA evoluta verso un'AG^{3,4}, ma non è stato descritto alcun caso di SEA che, evoluta in AG, si sia poi ripresentata con un quadro tipico. Gli AA descrivono il primo caso, a loro conoscenza.

M.A. giunge alla nostra osservazione a 8 mesi. All'età di 3 mesi, circa 2 ore dopo la 1° assunzione di latte vaccino adattato (LVA), aveva presentato 4-5 episodi di vomito a getto seguiti da letargia. Il pediatra, sospettando una reazione al LVA, aveva prescritto un idrolisato spinto di caseina. All'età di 8 mesi pratichiamo SPT per lattealbumina, beta-lattoglobulina, caseina e Prick by Prick (PbP) con LVA, tutti negativi. Positivo il Test di Provocazione Orale (TPO) con latte vaccino (LV): dopo circa 2 ore dall'ultima dose di alimento, M. A. presenta vomito a getto (5-6 episodi), pallore estremo, cute fredda, letargia e shock. Confermiamo la diagnosi di SEA e prescriviamo alimentazione con idrolisato spinto. A 30 mesi ripetiamo gli SPT: lattealbumina = 4 mm, beta-lattoglobulina = 3 mm, caseina = 5 mm, PbP con LV fresco = 6 mm. Pratichiamo il TPO come da schema suggerito per le forme IgE-mediate. Dopo 15 minuti dalla dose di 30 ml M. A. presenta orticaria-angioedema generalizzato, broncostruzione, vomito profuso ed ipotensione. Poniamo diagnosi di Anafilassi e prescriviamo di proseguire la dieta di eliminazione. M. A. esegue il 3° challenge a 4 anni. Gli SPT per lattealbumina, beta-lattoglobulina e caseina ed il PbP per LV sono nuovamente negativi. Pratichiamo il 3° TPO come da schema previsto per la SEA. A 2 ore dalla 3° dose il bambino presenta oltre 10 episodi di vomito profuso, pallore estremo, cute fredda, polso flebile, PA = 50/20, tachicardia. Si conferma la persistenza di grave SEA, transitata attraverso una forma di Anafilassi, mai riportata in letteratura. M. A. acquisisce la tolleranza al LV all'età di 6 anni.

Bibliografia

- 1 Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. Food protein induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-35.
- 2 Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: S540-7.
- 3 Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, et al. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointesti-

nal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:N1.

- 4 Kessel A, Dalal I. The pendulum between food protein-induced enterocolitis syndrome and IgE-mediated milk allergy. *Acta Paediatr* 2011;100:e183-5.

Anafilassi isolata da pinolo: descrizione di due casi

M. Marsella, M.C. Verga MC*, M.G. Limongelli, M. Majorana, I. Dello Iacono

Unità Operativa Semplice di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento Pediatra di Famiglia; * ASL Salerno

Il pinolo è il seme del pino europeo (*Pinus pinea*). Esso rappresenta un allergene emergente. Viene utilizzato nella manifattura di dolci e biscotti ma anche in varie insalate e salse per condimenti. La prima descrizione di una reazione allergica dopo ingestione di pinoli risale a cinquant'anni fa¹; nonostante l'alimento fosse liberamente consumato in molti Paesi, nei 40 anni seguenti, sono stati descritti solo 9 casi di allergia al pinolo. Negli ultimi dieci anni sono stati descritti con maggiore frequenza casi di anafilassi da pinolo ed anche qualche caso di anafilassi dopo esecuzione di prick test². Il pinolo può mostrare cross-reattività con altra frutta secca o con il polline del pino. Finora non è stato caratterizzato alcun allergene di questo frutto benché siano stati descritti allergeni di diverso PM: 17-KDa, 50 KDa e 66-68 KDa.

Gli AA descrivono due casi di anafilassi da pinolo, non associati a sensibilizzazione verso altra frutta secca.

AM, di anni 6, giunge alla nostra osservazione per un approfondimento allergologico. L'anamnesi personale rivela asma secondaria ad allergia ad acari della polvere domestica. Qualche giorno prima, ad una festa, per la prima volta, mangia due pinoli e, dopo dieci minuti, mostra orticaria-angioedema generalizzato, senso di costrizione alla gola e lipotimia. Condotta al più vicino PS, viene praticata adrenalina intramuscolare. Gli SPT per inalanti confermano solo la positività per acari, in assenza di sensibilizzazione verso i pollini. Negativi gli SPT ed i Prick by Prick per noci, nocciolo, arachide, anacardo, mandorla, pistacchio. La biologia molecolare rivela la negatività per Cor a8, Pru p3. Il Prick by Prick per pinolo risulta intensamente positivo (6 x 6 mm). Si conferma il sospetto di anafilassi da pinolo e si prescrive adrenalina auto iniettiva. GM, di anni 12, giunge alla nostra osservazione per un episodio di anafilassi successivo alla ingestione di un pezzetto di rustico farcito con una salsa contenente pinolo. Qualche anno prima, in seguito alla ingestione di un panino preparato in un pub, il ragazzo aveva presentato orticaria-angioedema del volto e senso di costrizione alla gola. L'episodio non era stato chiarito nella sua genesi. Risultano negativi gli SPT per inalanti. Si eseguono SPT e Prick by Prick per noci, nocciolo, arachide, anacardo, mandorla, pistacchio. Risultano tutti positivi, con pomfi di variabile intensità, ma il ragazzo assume tutta la frutta secca senza presentare alcuna manifestazione clinica. Il Prick by Prick per pinolo risulta intensamente positivo (7 x 10 mm). La biologia molecolare rivela positività di Cor a8 e Pru p3, il che conferma una concomitante sensibilizzazione per LTP, priva di significato clinico. Si lascia nella dieta del ragazzo

tutta la frutta secca tollerata. Si prescrive dieta priva di Pino-
lo. Si prescrive adrenalina auto iniettiva.

Bibliografia

- 1 Santos JM, Unger L. Severe allergic reaction to pignolia nut. *Ann Allergy* 1958;16:459-81.
- 2 Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, et al. The risk of sistemi reactions to skin prick-test using food allergens: CIBAA data and literature review. *Allerg Immunol (Paris)* 2006;38:52-4.

Reazioni avverse alle IVIG in un caso di porpora trombocitopenia idiopatica

M. Marsella, M. Majorana, M.G. Limongelli, M.C. Verga*,
I. Dello Iacono

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Be-
nevento; * Pediatra Di Famiglia, ASL Salerno

La porpora trombocitopenia idiopatica (PTI) è un disordine emorragico caratterizzato da una piastrinopenia isolata in assenza di altre cause note. Le immunoglobuline e.v. (IVIG) rappresentano uno dei capisaldi del trattamento^{1,2}. Le più moderne tecniche di produzione di IVIG consentono di migliorarne la tollerabilità e la sicurezza, senza modificarne l'efficacia. I vari prodotti disponibili in commercio tuttavia hanno profili di tollerabilità e sicurezza diversi, che dipendono dalle concentrazioni di IgM, IgA e citochine e da altre caratteristiche, quali la presenza di stabilizzanti, il pH e l'osmolarità³. Le reazioni avverse (ADR) più comuni sono di lieve entità (febbre, cefalea, febbre, flushing cutaneo, nausea) e a risoluzione spontanea. Reazioni avverse severe (insufficienza renale acuta ed eventi tromboembolici) sono meno comuni. Raramente le IVIG causano meningite asettica, clinicamente indistinguibile da una meningite infettiva. Essa si manifesta entro 24-48 ore dall'infusione ed è a risoluzione spontanea. I fattori di rischio sono storia di emicrania, malattie autoimmuni e infusione di alte dosi di IVIG (> 1 g/kg/24h)^{3,4}. Gli AA descrivono un caso di difficile gestione per la comparsa di più reazioni avverse alle IVIG. C.B. di 6 anni giunge alla nostra osservazione per l'improvvisa comparsa di ecchimosi e petecchie agli arti e al volto e lesioni ulcero-emorragiche alla lingua da circa 24 ore. In urgenza vengono eseguiti esami ematici che documentano piastrinopenia isolata (PLT 6.000/µl). Si pone diagnosi di PTI acuta severa. C.B. viene quindi ricoverata ed inizia infusione di IVIG (Privigen®) alla dose di 1 g/kg/die. Dopo circa 4 ore di infusione lenta presenta ipotensione ingravescente, per cui, dopo un tentativo di ridurre la velocità di infusione, si decide di sospenderla momentaneamente. A distanza di 7 ore si riprende l'infusione, più lentamente, che termina dopo circa 17 ore senza più ricomparsa di ipotensione. A distanza di 11 ore dalla sospensione, C.B. presenta vomito, cefalea e febbre, in assenza di alterazioni dello stato di coscienza. Il fundus oculi mostra segni di congestione vascolare. La TC cranio esclude ipertensione endocranica ed emorragie. In concomitanza si registra un aumento degli indici di flogosi e iponatremia. Nell'arco delle 24 ore si assiste alla risoluzione della sintomatologia e normalizzazione di indici di flogosi e natriemia. La conta piastrinica aumenta progressivamente e alla dimissione, dopo 7 giorni, è di 169.000/µl. A distanza di 3 mesi dall'episodio acuto C.B. mantiene valori normali di piastrine.

Bibliografia

- 1 De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica* 2000;85:420-4.
- 2 Pels SG. Current therapies in primary immune thrombocytopenia. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2011;37:621-30.
- 3 Cherin P, Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *Biodrugs* 2010;24:211-23.
- 4 Dellepiane RM, Pavesi P, Beilis L, et al. Tollerabilità delle immunoglobuline per uso endovenoso: focus sulle reazioni avverse. *RIAP*. 06/2010;23-4.

Un caso di asma grave persistente ed anafilassi trattato con successo con Omalizumab

T. Melengu, L. Indinnimeo, G. Tancredi, L. Schiavi, A. Cesoni
Marcelli, V. De Vittori, M. Duse

Servizio speciale di Allergologia e Immunologia Pediatrica,
Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

L'anafilassi è una reazione grave e potenzialmente letale, di solito IgE mediata, che si verifica immediatamente dopo l'esposizione ad un allergene. L'Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, che si lega alle IgE e ne previene il legame al recettore ad alta affinità FCεR1, riducendo in tal modo la quantità di IgE che innesca la cascata allergica. Le allergie alimentari e l'anafilassi non costituiscono indicazione all'impiego di Omalizumab ma recenti segnalazioni suggeriscono un suo possibile ruolo in queste patologie.

Riportiamo il caso di Vanessa, giunta alla nostra osservazione all'età di 17 anni per storia di asma allergico grave persistente e ricorrenti episodi di anafilassi con sincope da circa un anno.

In anamnesi riferiva la comparsa di frequenti episodi di broncospasmo dall'età di 3 anni. Gli skin prick test mostravano sensibilizzazione per graminacee, confermata in vitro con la determinazione delle IgE totali (594 UI/ml) e specifiche per Lolium (2,37 IU/ml). All'età di 16 anni, in seguito ad esercizio fisico intenso, riferiva il primo episodio di anafilassi, associato a sincope. Da allora venivano segnalati altri 5 episodi, correlati a diversi fattori scatenanti (esercizio fisico, forti emozioni, esposizione ad erba appena tagliata).

La sintomatologia asmatica era scarsamente controllata, con riacutizzazioni soprattutto nel periodo primaverile, nonostante terapia con steroidi inalatori ad alte dosi, beta-2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA), antistaminici e cicli di corticosteroidi per os. Nel tentativo di ridurre la sensibilizzazione era stata intrapresa immunoterapia specifica per pollini delle graminacee, interrotta per la comparsa di anafilassi al terzo giorno di terapia.

In considerazione della mancata efficacia della terapia in atto con sintomi asmatici gravi persistenti, si decideva di iniziare terapia con Omalizumab, in accordo con le indicazioni cliniche al trattamento, nel tentativo di ridurre gli episodi sincopali concomitanti.

Vanessa ha iniziato la terapia alla dose raccomandata di 300 mg ogni quattro settimane, mostrando nei primi sei mesi di trattamento un netto miglioramento della sintomatologia asmatica, con riduzione del consumo di corticosteroidi per os, in assenza di nuovi episodi di anafilassi.

L'Omalizumab è indicato come terapia aggiuntiva per migliorare il controllo dell'asma allergico grave persistente e, come descritto nel nostro caso, sembra avere un ruolo nel prevenire l'anafilassi IgE mediata.

FPIES neonatale: una sfida diagnostica

G. Monti, Stefania A. Liguori, S. Viola, G. Guala, P.A. Tovo
Servizio di Allergologia, Ospedale Infantile Regina Margherita, AO Città della Salute e della Scienza, Torino

La food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) è una forma rara ma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile di quadri clinici anche molto severi, che esordisce generalmente nel primo anno di vita e la cui diagnosi viene spesso posta con notevole ritardo, sia perché poco conosciuta, sia perché pone problemi di diagnosi differenziale con altre forme cliniche, di natura allergica e no, tipiche di questa fascia di età. Le forme ad esordio acuto interessano con maggior frequenza il lattante, ma possono manifestarsi anche nel neonato, mimando una sepsi, un'enterocolite necrotizzante (NEC), una malattia di Hirschprung o forme ostruttive di carattere chirurgico, esponendo il neonato a terapie invasive non idonee e ad un ritardo nell'inquadramento diagnostico, come è avvenuto per i due casi di seguito esposti. Caso 1: neonato di EG 39w, gravidanza fisiologica. LA esclusivo dalla nascita, comparsa in 2a giornata di vita di striature ematiche nelle feci, attribuite a ragade anale. Dimesso in 3a giornata, a domicilio rettorragia ingravescente; in 7a giornata diarrea ematica, vomiti ripetuti e decadimento delle condizioni generali. Ricoverato, presenta letargia, ipotermia e distensione delle anse addominali con segni di gas intramurale all'Rx addome, per cui inizia terapia antibiotica e nutrizionale parenterale (TPN) nel sospetto di NEC. In 23a giornata, a 2 ore dalla ripresa dell'alimentazione con LA, compaiono vomiti ripetuti e profusi. Ecografia pilorica borderline, intervento chirurgico per sospetta stenosi ipertrofica del piloro, non confermata al tavolo operatorio. Caso 2: Neonata di EG 28w, gravidanza gemellare. LM dalla nascita. In 17a giornata, dopo assunzione di due pasti a base di LA, comparsa di pianto inconsolabile, vomiti ripetuti, rettorragia e distensione addominale con segni di gas intramurale all'Rx addome. Nel sospetto di NEC inizia TPN e antibiotici. La reintroduzione di LM + LA in 35a giornata è seguita da recidiva di distensione addominale e rettorragia. Per entrambi i casi viene richiesta la nostra consulenza nel dubbio di APLV, confermata dalla rapida restituito dopo assunzione rispettivamente di idrolisato estensivo di caseina e di formula formula a base di AAs e dalla positività del test di provocazione orale (TPO). L'FPIES neonatale, seppur rara, deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di patologie acute neonatali mediche e chirurgiche sia nel neonato a termine che nel pretermine.

Una strana dermatite: non solo dermatite atopica

A.D. Morale, A. Laccisaglia, D. Alessi, P.T. Capalbo
S.C. Pediatria e Neonatologia-Ospedale Martini, Torino

Thomas nasce da parto spontaneo a 37 settimane, Apgar 9/10. Presenta familiarità per atopica (mamma con asma allergico). A 5 settimane di vita viene ricoverato per scarso accrescimento, a 10 mesi per piodermite del cuoio capel-

luto. Sin dalla nascita presenta dermatite severa con eritema diffuso, essudazione, presenza di squame e frequenti riacutizzazioni secondarie a sovrainfezioni da Stafilococco. Vengono eseguiti esami ematici per escludere deficit immunologici (tutti nella norma), si rileva eosinofilia ematica e presenza di IgE specifiche per le proteine del latte vaccino e dell'uovo. Si pone diagnosi di dermatite atopica severa, poco responsiva ai comuni presidi terapeutici topici. Sin dai primi mesi di vita si riscontra basso peso (< 10°percentile) e successivamente compaiono anomalie dei capelli e delle sopracciglia che si presentano fragili, corti e radi, inoltre si evidenziano lesioni cutanee definite come ittiosi lineare circonflessa (ILC). I capelli vengono esaminati al microscopio con riscontro di tricoressi invaginata e tricoressi nodosa. Thomas presenta quindi una dermatite ad esordio neonatale con ILC, stato atopico ed anomalie dei capelli. Tale triade sintomatologica è tipica di una malattia rara, la Sindrome di Netherton (SN), il cui sospetto viene confermato dalla biopsia cutanea. La SN è una rara forma di ittiosi grave descritta nel 1958 da Netherton, a trasmissione autosomica recessiva. L'anomalia è una mutazione del gene SPINK5 (Serina Proteasi Kazal Tipo 5) posto sul cromosoma 5, che codifica per LEKTI (Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor), una proteina che inibisce la proteasi serinica. Il deficit di LEKTI produce una desquamazione prematura dello strato corneo con perdita della funzione di barriera della cute. La SN esordisce alla nascita, si ha la classica triade composta da eritrodermia ittiosiforme congenita, atopica e anomalie dei capelli con tricoressi invaginata (aspetto a canna di bamboo) e tricoressi nodosa. Si può avere disidratazione ipernatriemica, malassorbimento intestinale, ritardo di crescita, bassa statura, anomalie della termoregolazione, deficit cognitivo, convulsioni, infezioni ricorrenti.

Una dermatite atopica che non risponde alla terapia e non migliora nel tempo deve fare pensare a una diagnosi errata, specie se l'epoca di insorgenza è precoce e si associa con basso peso, anomalie dei capelli e delle sopracciglia. È dunque importante pensare a patologie diverse dalla dermatite atopica e eseguire accertamenti atti a formulare una corretta diagnosi. Thomas nasce da parto spontaneo a 37 settimane, Apgar 9/10. Presenta familiarità per atopica (mamma con asma allergico). A 5 settimane di vita viene ricoverato per scarso accrescimento, a 10 mesi per piodermite del cuoio capelluto. Sin dalla nascita presenta dermatite severa con eritema diffuso, essudazione, presenza di squame e frequenti riacutizzazioni secondarie a sovrainfezioni da Stafilococco. Vengono eseguiti esami ematici per escludere deficit immunologici (tutti nella norma), si rileva eosinofilia ematica e presenza di IgE specifiche per le proteine del latte vaccino e dell'uovo. Si pone diagnosi di dermatite atopica severa, poco responsiva ai comuni presidi terapeutici topici. Sin dai primi mesi di vita si riscontra basso peso (< 10°percentile) e successivamente compaiono anomalie dei capelli e delle sopracciglia che si presentano fragili, corti e radi, inoltre si evidenziano lesioni cutanee definite come ittiosi lineare circonflessa (ILC). I capelli vengono esaminati al microscopio con riscontro di tricoressi invaginata e tricoressi nodosa. Thomas presenta quindi una dermatite ad esordio neonatale con ILC, stato atopico ed anomalie dei capelli. Tale triade

sintomatologica è tipica di una malattia rara, la Sindrome di Netherton (SN), il cui sospetto viene confermato dalla biopsia cutanea. La SN è una rara forma di ittiosi grave descritta nel 1958 da Netherton, a trasmissione autosomica recessiva. L'anomalia è una mutazione del gene SPINK5 (Serina Proteasi Kazal Tipo 5) posto sul cromosoma 5, che codifica per LEKTI (Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor), una proteina che inibisce la proteasi serinica. Il deficit di LEKTI produce una desquamazione prematura dello strato corneo con perdita della funzione di barriera della cute. La SN esordisce alla nascita, si ha la classica triade composta da eritrodermia ittiosiforme congenita, atopia e anomalie dei capelli con tricoressi invaginata (aspetto a canna di bamboo) e tricoressi nodosa. Si può avere disidratazione ipernatriemica, malassorbimento intestinale, ritardo di crescita, bassa statura, anomalie della termoregolazione, deficit cognitivo, convulsioni, infezioni ricorrenti.

Una dermatite atopica che non risponde alla terapia e non migliora nel tempo deve fare pensare a una diagnosi errata, specie se l'epoca di insorgenza è precoce e si associa con basso peso, anomalie dei capelli e delle sopracciglia. È dunque importante pensare a patologie diverse dalla dermatite atopica e eseguire accertamenti atti a formulare una corretta diagnosi.

Intake nutrizionale e profilo lipidico plasmatico in bambini affetti da allergia alimentare

S. Palazzo, M. Mandelli, F. Di Dio, M. Di Vito, P.C. Poli, E. D'Auria

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Milano, Università di Milano

Introduzione. La dieta di eliminazione resta tutt'ora il trattamento principale dell'allergia alimentare. Esistono pochi dati in letteratura relativi al profilo lipidico di bambini affetti da allergia alimentare in dieta di esclusione. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il profilo lipidico plasmatico di un gruppo di bambini allergici e di confrontarlo con quello di soggetti non affetti da allergia alimentare (gruppo controllo).

Metodi. Il profilo lipidico plasmatico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi) di 18 bambini di età compresa tra 24-60 mesi affetti da allergia alimentare, in dieta di esclusione, è stato confrontato con quello di un gruppo di 18 soggetti non allergici in uno studio caso-controllo. L'intake calorico e dei macronutrienti sono stati valutati analizzando il diario alimentare dei 3 giorni.

Risultati. L'intake calorico dei bambini allergici è risultato statisticamente inferiore rispetto al gruppo di controllo (media, [DS]: 1218, [230] vs 1389, [260] kcal/die; $p = 0,04$), ma non sono state osservate differenze nell'intake dei macronutrienti espressi come percentuale dell'intake calorico. Nei soggetti allergici, l'intake di acidi grassi saturi e di acidi grassi polinsaturi è risultato rispettivamente inferiore ($p = 0,01$) e superiore rispetto ai controlli sani ($p = 0,038$). I livelli plasmatici di HDL dei soggetti allergici sono risultati significativamente più bassi rispetto al gruppo di controllo (media, [DS]: 45,8, [10,4] vs 57,3, [8,9] mg/dl; $p < 0,001$); il valore plasmatico dei trigliceridi è risultato invece più elevato (media, [DS]: 67,9, [33,4]

vs 51,2, [14,9] mg/dl; $p = 0,057$), senza raggiungere la significatività, rispetto ai controlli. L'analisi di regressione logistica multivariata, aggiustata per sesso ed età, ha confermato un'associazione dello stato allergico con il livello plasmatico di HDL ($p < 0,01$).

Conclusioni. I risultati di questo studio suggeriscono che l'assetto lipidico dei pazienti affetti da allergia alimentare in dietoterapia potrebbe essere espressione anche dello stato infiammatorio della condizione allergica stessa.

Allergia agli agrumi in una popolazione di pazienti pollinosici

C. Pula, E. Calamelli, S. Del Duca, R.A. Iorio, M. Lodolini, G. Ricci, A. Pession

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Introduzione. Le arance sono un frutto largamente consumato a livello mondiale e sono considerate uno dei frutti più allergizzanti nella percezione pubblica. L'allergia agli agrumi è stata ancora poco studiata: quando presente, è spesso associata a pollinosi e sensibilizzazione ad altre piante per un fenomeno di cross-reattività. I principali allergeni dell'arancia sono Cit s 1 (GLP), Cit s 2 (profilina) e Cit s 3 (LTP).

Scopo dello studio. Valutare la frequenza di sensibilizzazione e/o allergia per gli agrumi (arancia, limone e clementina) in una popolazione di pazienti pollinosici [rinocongiuntivite (RC) e/o asma allergico], evidenziando la cross-reattività tra gli agrumi e i principali pollini.

Materiale e metodi. Sono stati reclutati 78 pazienti pollinosici [M\F (%M): 53\25 (68%), età media: 12,2 anni (6-22)], seguiti presso l'ambulatorio di Allergologia pediatrica, in cui è stata investigata la presenza di sintomi di allergia alimentare e/o sindrome orale allergica (SOA) con agrumi. Sono stati eseguiti prick-by-prick (PPT) con la polpa di arancia, limone e clementina freschi e in 14 soggetti determinate le sIgE per Arancia, Phleum p, Phl p 1, Phl p 12, Parietaria j, Olea e, Betula v, Bet v 2, Corylus a, Pru p 3 e MuxF3-CCD (Immunocap 1000, ThermoFisher).

Risultati. 52 pazienti (67%) presentavano RC, 26 (33%) RC e asma. I PPT sono risultati positivi in 32 pazienti (41%): 28 (36%) per arancia [diametro medio pomfo: 2.8 mm (2-7mm)], 17 (22%) per limone [3 mm (2-6 mm)] e 15 (19%) per clementina [3 mm (2-6 mm)]. Il livello medio di sIgE (kU/L) nei soggetti sensibilizzati è: arancia: 3,5; Phleum p: 52; Phl p 12: 2; Pru p 3: 4,83. 3 soggetti (4%) hanno mostrato sintomi dopo assunzione di agrumi: 2 reazioni sistemiche - 1 arancia [(orticaria generalizzata, vomito) sIgE (kU/L) arancia: 39,2; Phleum p: 87,8; Phl p 12: 34,2; Pru p 3: 19,7] - 1 clementina [(dolore addominale importante, diarrea) sIgE (kU/L) arancia: 4,3; Phleum p: 83,9; Phl p 12: 4; Pru p 3: 16,6] - 1 SOA arancia [sIgE (kU/L) arancia: < 0,10; Phleum p: 14,3; Phl p 12: 0,31; Pru p 3: < 0,10].

Conclusioni. I nostri dati mostrano che la percentuale di sensibilizzazione agli agrumi è rilevante (41%). I 2 pazienti con reazioni sistemiche mostrano sIgE positive anche per Pru p3, omologo a Cit s 3, evidenziando una correlazione diretta tra livelli di sIgE e sintomatologia clinica: la positività alle profiline si manifesta soprattutto in reazioni locali (SOA), mentre quella alle LTP in reazioni sistemiche.

Deficit di IgA come fattore di rischio silente per le malattie allergiche in una popolazione di bambini celiaci

E. Anastasio, L. Giancotti, M. Aloe, N. Severini, E. Caputo
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

Introduzione. Il deficit di IgA è uno dei più comuni deficit anticorpali, con un'incidenza di circa 1 su 600 individui caucasici. Questo deficit rispetto alla popolazione generale è circa 10-20 volte più frequente nei pazienti celiaci che hanno tra l'altro un alto rischio di sviluppare patologie autoimmuni e allergiche.

Scopo. Valutare la prevalenza di deficit di IgA e allergia in una popolazione pediatrica con malattia celiaca e la loro eventuale correlazione.

Materiali e metodi. Abbiamo calcolato la prevalenza del deficit di IgA in una popolazione di 204 bambini celiaci (61M e 143F, range: 2-16 anni) e la correlazione statistica tra deficit di IgA, malattia celiaca e allergia usando il test del chi-quadrato. Abbiamo infine calcolato l'odds ratio come misura dell'associazione tra l'esposizione al fattore di rischio (deficit di IgA) e la comparsa di sintomi allergici.

Risultati. 41 bambini (20%) avevano un deficit selettivo di IgA (livelli di IgA < 5 mg/dL); tra questi, 34 (88%) presentavano manifestazioni allergiche. Il test del chi-quadrato e l'odds ratio calcolati sono stati $p < 0,005$ e 24,74% rispettivamente. La prevalenza dei sintomi allergici osservata nei nostri pazienti celiaci con o senza deficit di IgA è stata: rinocongiuntivite (50% vs 46%), dermatite atopica (46% vs 25%), asma (25% vs 23%) e orticaria (3% vs 0,7%).

Conclusioni. Dalla nostra analisi retrospettiva si vince che la prevalenza del deficit selettivo di IgA nei pazienti celiaci studiati risulta più alta rispetto alla popolazione generale, come descritto in letteratura (20% vs 0,2%). Inoltre l'associazione statisticamente significativa tra deficit di IgA e patologie allergiche nei bambini celiaci suggerisce come una valutazione allergologica dovrebbe far parte del percorso diagnostico-terapeutico di questi pazienti.

Sensibilizzazione ad allergeni e manifestazioni cliniche

E. Anastasio, M. Aloe, N. Severini, E. Caputo, S. Perrone
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

Introduzione

Nell'età pediatrica le malattie respiratorie allergiche sono in costante aumento. Questo trend in crescita è dovuto in parte a modifiche climatiche responsabili sia di una maggiore aggressività degli aero-allergeni, sia di un prolungamento della stagione pollinica, specie in regioni dove alcuni allergeni stagionali dovrebbero essere considerati perenni.

Scopo. Valutare manifestazioni cliniche quali la rinite e l'asma in una coorte di bambini mono e polisensibilizzati determinando gli allergeni più frequentemente causa di malattie respiratorie.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 200 bambini, 103 M e 97 F (7-16 aa) giunti presso il nostro centro di allergologia pediatrica per asma e/o rinite allergica.

A tutti sono stati effettuati prick test per i principali allergeni inalanti (acari, graminacee, parietaria, olivo, cipresso, alternaria, gatto). In base ai risultati delle prove allergiche i 200 bambini sono stati suddivisi in due gruppi: mono e polisensibilizzati.

Risultati. Dei 200 bb il 43% (86 bb) erano monosensibilizzati, il 57% (114 bb) polisensibilizzati. I bb monosensibilizzati presentavano: 76%(65 bb) solo rinite, 20%(17 bb) rinite ed asma, 4%(4 bb) solo asma. I bb polisensibilizzati presentavano: 19% (22 bb) solo rinite, 65% (74 bb) rinite ed asma, 16% (18 bb) solo asma. Si è osservata una correlazione statisticamente significativa tra monosensibilizzazione e rinite ($p < 0,005$), mentre rinite ed asma associate erano presenti con maggiore frequenza nel gruppo dei polisensibilizzati ($p < 0,005$). Inoltre abbiamo osservato che il 62% (71 bb) dei polisensibilizzati aveva familiarità contributiva per allergia a differenza del 24% dei monosensibilizzati.

L'analisi statistica ha mostrato che la familiarità positiva era significativamente associata a polisensibilizzazione ($p < 0,005$) e ad un quadro clinico più complesso.

Abbiamo riscontrato una frequenza di sensibilizzazione pari al 60% per acari, 56% per graminacee, 30% per parietaria, 30% per olivo, 15% per epitelio di gatto. Da segnalare inoltre che i bambini monosensibilizzati alle graminacee presentavano un quadro clinico di rinite, mentre nei bambini polisensibilizzati con rinite ed asma l'allergene dominante era l'acaro della polvere.

Conclusioni. Dai nostri dati emerge come la sensibilizzazione a più allergeni sia responsabile di manifestazioni cliniche più importanti che coinvolgono le vie aeree superiori ed inferiori. La monosensibilizzazione è invece più frequentemente causa di un solo sintomo, la rinite.

Confronto tra diagnostica in vivo e in vitro in soggetti con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV)

F. Bellini, E. Calamelli, C. Pula, S. Terranova, G. Ricci, A. Pession

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) interessa dal 2 al 6% della popolazione in età pediatrica con maggiore incidenza nel corso del primo anno di vita. Il trattamento con calore (100-120°) riduce, ma non elimina, l'allergenicità delle proteine del latte: la caseina rimane allergizzante. Studi recenti hanno dimostrato che bambini con APLV riescono a tollerare il latte bollito (LB) rispetto al latte fresco (LF). Scopo dello studio è verificare se i test allergici possono identificare i soggetti allergici al LF ma tolleranti al LB.

Metodi. Sono stati valutati 20 bambini di età compresa tra 2-11 anni (età media 7 aa, range 2-11 aa) affetti da APLV diagnosticati mediante challenge, di cui 4 tolleranti al

LB. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a SPT ed end point test (EPT) eseguiti sia con LF che LB per almeno dieci minuti. Sono stati considerati positivi pomfi di diametro ≥ 3 mm. È stato eseguito dosaggio delle IgE specifiche (IgEs) per le proteine del latte vaccino (α -lattalbumina, β -lattoglobulina e caseina) tramite metodica ImmunoCAP™ (Thermo Fisher, Sweden). Valori ≥ 0.35 kU/L sono stati considerati positivi.

Risultati. 8/20 (40%) pazienti, presentavano diametro del pomfo degli SPT con LF ≥ 2 volte rispetto al LB (tutti allergici), 5/20 (25%) diametro uguale (di cui 2 tolleranti per LB), 7/20 (35%) diametro LF < 2 volte LB (di cui 2 tolleranti per LB). Considerando le successive diluizioni eseguite con EPT, alla 1D 10 (50%) pazienti avevano SPT con LF ≥ 2 volte rispetto al LB (tutti allergici), 4 (20%) diametro uguale, 6 (30%) diametro LF < 2 volte LB. Alla 2D 15 (75%) SPT con LF ≥ 2 volte rispetto al LB (tutti allergici), 1 (5%) uguale, 4 (20%) diametro LF < 2 volte LB. Nessuno dei tolleranti al LB è positivo alla 4 D mentre 11/16 (69%) degli allergici sono positivi. Nei 4 bambini che tolleravano il LB, le IgEs per la β lattoglobulina e caseina erano significativamente più basse rispetto ai non tolleranti (rispettivamente 0,7 kU/L vs 9,8 e 1,6 kU/L vs 25,2 $P = 0,001$).

Conclusioni. Pur essendo piccolo il numero dei pz studiati si può rilevare che il diametro del pomfo allo SPT nei soggetti tolleranti al LB è minore alle diverse diluizioni, ma non dà informazioni sufficienti per discriminare i pz tolleranti al LB. La positività alla 4D invece, offre una maggiore capacità predittiva. Le IgEs non offrono in questo caso nessun aiuto perché solo quando sono presenti bassi valori sia di caseina sia di β lattoglobulina, si verifica tolleranza.

Utilità della diagnostica molecolare in bambini allergici all'uovo: risultati preliminari

G. Campana, N. Valenti, F. Galdo, A. Coronella, M. Capasso, D. Riccardi, C. Capristo, F. Decimo, N. Maiello, M. Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

L'uovo di gallina è una fonte importante di proteine di alta qualità e di sostanze nutritive essenziali ma, al tempo stesso, rappresenta una causa molto comune di allergia alimentare nei bambini. Due terzi dei bambini con allergia alimentare che presentano dermatite atopica, rinite, orticaria o asma, hanno un prick test positivo o specifici livelli di IgE per l'uovo¹.

Si possono osservare diversi fenotipi clinici nei bambini con allergia all'uovo sulla base della loro reattività e, in alcuni casi, possono verificarsi reazioni anafilattiche anche gravi. Infatti, la positività di un prick test o la presenza di IgE specifiche per l'uovo sono segni di una sensibilizzazione allergica, e non riflettono sempre la presenza di sintomi clinici².

Ovomucoide (Gal d 1), ovalbumina (Gal d 2), ovotran-

sferina (Gal d 3) e lisozima (Gal d 4) sono stati identificati come i maggiori allergeni dell'albume, principalmente riconosciuti dai bambini allergici. Gal d 5 e Gal d 6 sono, invece, proteine del tuorlo più spesso riconosciute dagli adulti³.

Obiettivo primario dello studio. Valutare l'utilità della diagnostica molecolare nel discriminare pazienti allergici clinicamente, con test di provocazione orale (TPO) positivo, da quelli solo sensibilizzati alle proteine dell'uovo e confrontarne la sensibilità e specificità con il TPO che rappresenta attualmente il gold standard.

Obiettivi secondari dello studio. Valutare le eventuali differenze, in termini di sensibilità e di specificità, tra la metodica ImmunoCAP ISAC rispetto a quella dell'ImmunoCapSpecific-IgE e rispetto allo skin prick test ed al Rast. Evidenziare una possibile discrepanza fra la tolleranza all'uovo crudo e quella all'uovo cotto.

Metodi e materiali. Lo studio è stato condotto presso il Centro di Allergologia Respiratoria e Alimentare, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, della Seconda Università di Napoli, durante il periodo ottobre 2011 - gennaio 2013. La popolazione studiata è rappresentata da 28 bambini (17 maschi e 9 femmine), di età media di 6,7 anni, afferiti al nostro Centro per sospetta allergia all'uovo.

Tutti i bambini selezionati sono stati sottoposti a:

Prick-test cutaneo: il Prick test è stato eseguito utilizzando sia estratti commerciali (Allergopharma, Reinbek, Germania) che uova fresche tramite la tecnica del prick by prick, seguendo le raccomandazioni dell'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica.

Determinazione delle IgE totali e specifiche utilizzando ImmunoCAP e Immunosolid Phase Allergenic Chip (ISAC): i livelli di IgE Totali e specifiche per bianco e rosso d'uovo sono stati rilevati utilizzando ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Svezia). In tutti i pazienti è stato effettuato anche un rilevamento delle IgE specifiche utilizzando l'ISAC 103 microarray test (PMD, Vienna, Austria).

Test di provocazione orale (TPO): Per verificare la sussistenza della diagnosi di allergia all'uovo, è stato condotto un TPO con uovo, in doppio cieco, seguendo le raccomandazioni dell'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica.

Risultati preliminari. Purtroppo in merito all'obiettivo primario dello studio il campione attuale non consente ancora di determinare la sensibilità e specificità.

Per quanto riguarda l'obiettivo secondario entrambe le metodiche mostrano una correlazione lieve con il TPO (vedi Tabella) mentre per il prick l'analisi non è eseguibile per deficit di casi.

Conclusioni. Se verrà confermato il valore predittivo della diagnostica molecolare nell'allergia clinica all'uovo, essa

Tab. Correlazioni tra il test di provocazione orale e le metodiche diagnostiche di sensibilizzazione all'uovo.

| GALD 1- ISAC | GALD2- ISAC | GALD1- RICOMBINANTE | GALD2- RICOMBINANTE | TUORLO- P.T. | ALBUME- P.T. |
|--------------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------|---------------|
| R: 0,3 p 0,08 | R: 0,2 p 0,2 | R: 0,3 p: 0,07 | R: 0,1 p: 0,4 | R: 0,1 p: 0,4 | R: 0,2 p: 0,5 |
| R: indice di correlazione di Pearson | | | | | |

potrà risultare utile nel discriminare i pazienti candidati al TPO.

Bibliografia

- 1 Caubet JC, Wang J. *Current understanding of egg allergy*. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:427-43.
- 2 Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. *Egg allergy: are all childhood food allergies the same?* *J Paediatr Child Health* 2007;43:214-8.
- 3 Hoffman DR. *Immunochemical identification of the allergens in egg white*. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:481-6.

Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome: Case Report

A.R. Capiello, M.F. MAstrototaro, F. Cardinale
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari; UOC di Medicina e Pneumo-Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico-Giovanni XXIII, Bari

La systemic capillary leak syndrome (SCLS) è una patologia rara caratterizzata dalla comparsa di episodi di shock ipovolemico causati dallo stravasamento di plasma nel compartimento extravasale. È stata descritta per la prima volta nel 1960 da Clarkson e la sua patogenesi rimane sconosciuta, sebbene si ritenga sia legata a fenomeni di disregolazione immunologica. Si associa, infatti, spesso a fenomeni di paraproteinemia. Inoltre è stata dimostrata una elevazione dei livelli di alcune citochine ad azione proinfiammatoria nel corso di questa sindrome.

PG, bambina di 9 anni, veniva condotta presso il PS per comparsa di algie addominali e vomito in apiressia. All'esame obiettivo si riscontrava pallore ed ipotensione. Eseguita ecografia e Rx addome risultate negative ed Rx torace che mostrava la presenza di versamento pleurico bilaterale con addensamento broncopneumonico a destra. Veniva quindi ricoverata e a causa della comparsa di distress respiratorio, veniva intubata e trasferita in TI. Qui eseguita TC total body che mostrava la presenza di addensamenti polmonari bilaterali con alterazioni interstizipatiche ed aspetto a vetro smeriglio, versamento pleurico bilaterale e pericardico, raccolta fluida periepatica e pelvica. Iniziava terapia antibiotica (Meropenem, Teicoplanina e Claritromicina), antimicotica (Fluconazolo) e corticosteroidea. Inoltre, per il peggioramento delle condizioni cliniche, si posizionava drenaggio pleurico.

Gli esami ematochimici mostravano ipoalbuminemia (2,1 g/dl) e anemia (Hb 7,5 g/dl). Gli esami colturali eseguiti sui liquidi biologici, la ricerca di antigeni influenzali, la sierologia per tifo, brucella, mycoplasma, chlamydia, legionella, HIV e HCV risultavano tutte negative. Nei giorni seguenti si assisteva a peggioramento del quadro clinico, con l'aggravarsi dello stato anasarcatico ed emocoagulazione (leucocitosi - GB 26100/mmc - ed elevazione dei valori di emoglobina - Hb 11,6 g/dl). La piccola iniziava perciò terapia con albumina, clonidina, milrinone, furosemide, con miglioramento progressivo delle condizioni cliniche. dopo pochi giorni veniva estubata e successivamente dimessa.

La "systemic capillary leak syndrome" è spesso difficile da diagnosticare. La triade caratteristica di ipotensione, emocoagulazione con leucocitosi e aumento dei valori di ema-

tocrito, insieme allo stato anasarcatico, in assenza di altre cause di shock, riscontrata nella nostra paziente è caratteristica di questa sindrome.

Caratteristiche cliniche in bambini asmatici: differenze di genere

G. Ferrante, R. Antona, V. Malizia, M. Tornatore, L. Montalbano, G. Corsello, S. La Grutta

Dipartimento Scienze per la promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università di Palermo; Istituto Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare le possibili differenze di genere nelle caratteristiche personali ed ambientali di bambini asmatici seguiti presso il nostro ambulatorio. Abbiamo analizzato i dati clinici dei nostri pazienti seguiti da settembre 2011 a febbraio 2013. Per la raccolta dei dati è stato utilizzato un questionario standardizzato, i dati sono stati imputati in cartella elettronica ed analizzati con software statistico (SPSS V.19). I risultati parziali si riferiscono ai primi 66 pazienti costituiti da 38 maschi (57,6%) e 28 femmine (42,4%); con età pari a $9,7 \pm 3,2$ nei maschi e $8,9 \pm 2,8$ nelle femmine; l'età gestazionale (settimane) è $39,04 \pm 1,76$ nei maschi e $38,11 \pm 2,70$ nelle femmine ($p < 0,09$); il peso alla nascita (gr) $3354 \pm 503,35$ nei maschi e $3045 \pm 780,07$ nelle femmine; l'esposizione al fumo materno in gravidanza nel 21,1% dei maschi e nel 3,6% delle femmine ($p < 0,04$); esposizione al fumo materno attuale nel 28,9% dei maschi e nel 7,1% delle femmine ($p < 0,03$); esposizione al fumo di terza mano nel 42,1% dei maschi

e nel 25% delle femmine ($p < 0,15$); congiuntivite nel 34,2% dei maschi e nel 39,3% delle femmine ($p < 0,06$); disturbi del sonno nel 47,4% dei maschi e nel 25% delle femmine ($p < 0,01$); allergia alimentare nel 42,1% dei maschi e nel 10,7% delle femmine ($p < 0,04$); GER nel 21,1% dei maschi e nel 7,14% delle femmine ($p < 0,12$). Conclusioni: i dati preliminari indicano che i bambini asmatici di sesso maschile hanno una maggiore esposizione al fumo passivo e una maggiore comorbilità.

Un caso pediatrico di grave enteropatia eosinofila trattato con successo con una dieta elementare esclusiva

S. Lucarelli, G. Di Nardo, G. Lastrucci, S. Sodano, D. Rossetti, G. Viscido, T. Frediani

Dipartimento di Pediatria Generale e Specialistica e Neuropsichiatria Infantile, Università Sapienza di Roma

Introduzione. L'enteropatia eosinofila (EE) è una rara patologia in età pediatrica caratterizzata da una importante infiltrazione tissutale di eosinofili. L'eziologia è sconosciuta, ma la coesistenza di atopia nel 75% dei pazienti e la dimostrata efficacia della terapia steroidea (TS), il cui limite consiste nella ricaduta alla sospensione del farmaco, suggeriscono che reazioni di ipersensibilità siano alla base della malattia. La terapia dietetica può essere tentata nel sospetto clinico di allergia alimentare o di identificata sensibilizzazione IgE-mediata ai comuni trofoallergeni.

Scopo dello studio. Valutare l'efficacia, in età pediatrica, di una dieta elementare (DE) nell'indurre la remissione clinica ed istologica in un caso di grave EE, al fine di evitare il ricorso alla TS.

Materiali e metodi. Viene descritto il caso di una bambina di 6 anni con dolore addominale, vomito e diarrea con calo ponderale, febbricola, artralgie oltre a una notevole eosinofilia periferica. È stata eseguita una indagine allergologica (dosaggio delle IgE specifiche, prick e patch test per alimenti), un RX del tratto digerente con pasto baritato, una entero-RM e una endoscopia con l'esecuzione di biopsie multiple. È stata effettuata inoltre una biopsia osteo-midollare con studio del gene FIP1L1-PDGFR α . Alla conferma istologica della diagnosi di EE è stata instaurata una nutrizione enterale esclusiva con una formula di aminoacidi, con valutazione endoscopica di controllo dopo 3 mesi.

Risultati. È stata evidenziata eosinofilia periferica (6.146/mm³), IgE totali 319 kU/L, negatività delle IgE specifiche e dei test cutanei per alimenti. L'imaging ha mostrato un'infiammazione a più livelli del piccolo e grosso intestino ed un versamento ascitico. Il quadro endoscopico ha messo in evidenza ulcere profonde a carico di duodeno, ileo e colon. L'istologia ha mostrato un intenso infiltrato eosinofilo (40-60/HPF) in tutti gli strati della parete. Dopo 3 mesi di DE si è ottenuto una completa risoluzione clinica e istologica. La prognosi a lungo termine si è rivelata buona dopo 1 anno di dieta oligoantigenica. La reintroduzione di alimenti nei successivi 2 anni non ha comportato ricadute.

Conclusioni. La DE si è rivelata una valida alternativa alla TS nell'indurre la remissione clinica ed istologica della EE. Nel nostro caso la remissione a lungo termine, suggerisce una potenziale soluzione al problema della steroide-dipendenza in soggetti affetti da EE.

Patologie allergiche in pazienti con diabete mellito tipo 1 in età pediatrica

D. Iafusco, M. Miraglia del Giudice, E. Caredda, E. Forgiione, S. Picariello, C. Capristo, F. Decimo, N. Maiello, M. Lancuba, A. Cocca, A. Piscopo, A. Zanfardino, L. Perrone, F. Prisco

Seconda Università di Napoli, Dipartimento della Donna, del Bambino e della Chirurgia Generale e Specialistica, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni"

Il DMT1 è caratterizzato da risposta immunitaria cellulo-mediata Th1 e produzione di linfocine IL-2, IL-12, l'INF-gamma e TNF- α . Al contrario, la maggior parte delle allergie sono modulate da citochine IL4 IL5 IL10 che inibiscono la risposta Th1, promuovendo uno shift verso la risposta Th2. Non ci sorprende, quindi, come la coesistenza nello stesso paziente di questi due meccanismi autoimmuni così diversi sia piuttosto rara.

Abbiamo pertanto valutato la prevalenza delle principali patologie allergiche in 888 pazienti affetti da Diabete Mellito Tipo 1 (DMT1) afferenti al Servizio di Diabetologia Pediatrica della SUN dal 1/01/1999 al 1/01/2009. I dati sono stati ricavati da una accurata anamnesi personale e familiare al momento del ricovero e al momento dei DH annuali. Degli 888 pz con DMT1 45 (5%) presentavano almeno una di tali patologie. Di questi 24 (53%) avevano una storia di ri-

nocongiuntivite, 19 (42%) di dermatite atopica, e solo 5 (11%) di asma. È stata evidenziata, inoltre, una maggiore prevalenza di allergopatie nei soggetti in cui l'età d'esordio del diabete era > 10 aa (37/557), rispetto ai soggetti con una minore età all'esordio (8/331) ($p = 0,005$). Quest'ultimo gruppo presentava, inoltre, una maggiore prevalenza di malattie autoimmunitarie associate al diabete, quali la tiroidite di Hashimoto (17% vs 12%) ($p=0,046$) e la celiachia (8% vs 4%) ($p = 0,026$).

È probabile che i nostri dati di maggiore associazione di patologie Th1 nei bambini che ammalano di diabete più presto indichino che questi siano anche meno predisposti a patologie Th2.

Interessante, infine, il dato preliminare che per il momento deve essere considerato ancora aneddótico, ma che sarà successivamente approfondito, secondo il quale l'esordio del diabete coincide con la riduzione del numero di episodi di allergia e il miglioramento della loro sintomatologia.

Studio della concordanza per celiachia e diabete mellito tipo 1 in gemelli italiani

D. Iafusco, L. Nisticò, A. Stazi, S. Brescianini, L. Greco, A. Cocca, S. Picariello, E. Forgiione, E. Caredda, A. Zanfardino, A. Piscopo, F. Pisani, F. Casaburo, P. Villano, L. Russo, A. Galderisi, F. Prisco

Registro Nazionale Gemelli dell'ISS, Associazione Italiana Celiachia, Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP; Dipartimento della Donna, del Bambino e della Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli

Lo studio della ricorrenza di malattia tra i gemelli rappresenta un'importante risorsa; infatti, una maggiore concordanza tra i monozigoti (MZ) rispetto ai dizigoti (DZ) è indice di prevalenza dei fattori genetici rispetto agli ambientali. Abbiamo, pertanto, voluto verificare la concordanza di diabete tipo 1 (DMT1) e di celiachia in gemelli MZ e DZ per valutare il peso di geni e ambiente nel determinismo di queste patologie.

Per individuare le coppie di gemelli affette da diabete o celiachia, i dati del Registro Nazionale Gemelli sono stati confrontati con i nominativi di pazienti affetti da DMT1 afferenti a 36 centri italiani e con i nominativi dell'Associazione Italiana Celiachia.

Sono state identificate 73 coppie di gemelli dei quali almeno uno affetto da celiachia e 79 coppie dei quali almeno uno con diabete. La concordanza e la zigosità sono riportate in Figura 1. Dall'analisi della concordanza delle due malattie tra gemelli MZ e DZ appare evidente come la componente genetica giochi un ruolo maggiore nella celiachia rispetto al DMT1, in cui, invece, fattori ambientali condivisi e non condivisi sembrerebbero assumere un ruolo prioritario. Ciò può apparire paradossale perché mentre del DMT1 non conosciamo ancora il fattore ambientale scatenante, della celiachia conosciamo l'antigene: il glutine. A tal proposito, appare interessante che, nel caso di gemelli monozigoti, abbiamo registrato un dato che fino ad ora non ha ammesso eccezioni: in tutte le coppie di gemelli con peso alla nascita simile (< 150 grammi di differenza), entrambi hanno sviluppato il diabete mentre, nel caso in cui la differenza in peso era superiore a 150 grammi ha ammalato solo il più grande.

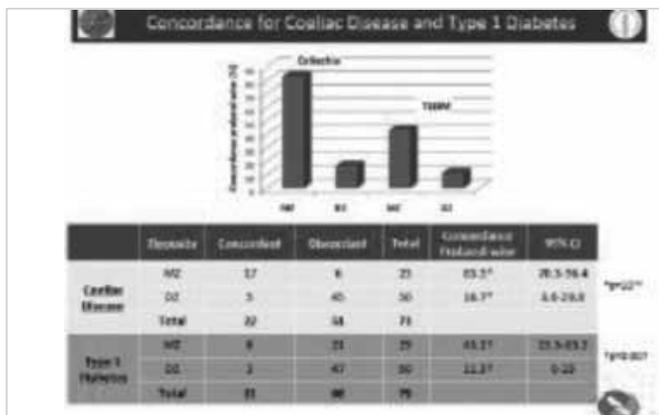


Fig. 1.

Studi ulteriori dovranno, quindi, indagare il peso che può avere l'epigenetica e fattori ambientali prenatali sullo sviluppo del diabete.

L'esofagite eosinofila e l'importanza dello "screening" familiare: case report

S. Iuliano, F. Fornaroli, B. Bizzarri, E. Manzali, A. Fugazza, I. Lapetina, G.L. de' Angelis
 U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria PARMA

Introduzione. L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia cronica antigene-mediata caratterizzata da un infiltrato intraepiteliale > 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento e dalla presenza di sintomi quali disfagia e bolo esofageo. La reale prevalenza del disturbo dipende da numerosi fattori fra cui la localizzazione geografica e l'età dei soggetti esaminati; negli Stati Uniti si aggira attorno allo 0,44% della popolazione adulta mentre nel Nord Europa tale valore sale all'1%¹. È una malattia infiammatoria mediata dai linfociti T-Helper 2. Circa il 68% dei pazienti riferisce una sintomatologia caratteristica quale la disfagia, tuttavia una percentuale elevata può riferire solo sintomi aspecifici come nausea (62%), dolore addominale (57%) e pirosi retrosternale (45%)². Il riconoscimento dei segni clinici, dei reperti laboratoristici ed endoscopici è un momento cruciale per l'identificazione di nuovi pazienti con EoE (3). Numerosi studi hanno suggerito una forte ereditarietà, infatti il 6,8% dei pazienti con EoE ha almeno 1 familiare affetto dalla patologia, circa 3 su 4 pazienti si presenta con una storia familiare di atopia e il rischio di ricorrenza familiare è approssimativamente 80, decisamente superiore rispetto a quello dell'asma che è di 2. Esiste una forte predisposizione allergica nei pazienti affetti da EoE. La maggior parte di questi soffre spesso di asma (14-70%), rinite allergica (40-75%), eczema (4-60%) e/o ha una storia di atopia. È probabile quindi che l'EoE rappresenti una manifestazione atopica ad elevata predisposizione familiare. Nei pazienti affetti l'esame obiettivo risulta spesso normale; le indagini di laboratorio possono mostrare una modesta eosinofilia e circa il 70% dei soggetti ha un valore di IgE totali molto elevato³. L'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) è la prima indagine dell'algoritmo diagnostico nei

pazienti con disfagia. Benché non esista un segno endoscopico patognomonico vi è comunque un pattern endoscopico caratteristico e suggestivo di EoE che va dalla semplice infiammazione con edema mucosale all'infiammazione cronica con rimodellamento del tessuto (che si presenta con un aspetto della mucosa esofagea a carta crêpe o con aspetto "trachealizzato" sino a delle vere stenosi esofagee). La diagnosi definitiva spetta comunque all'esame istologico. Le possibilità di trattamento sono diverse in base all'entità della malattia: dieta di esclusione, terapia farmacologica e dilatazioni endoscopiche⁴. Nel seguente case report descriviamo un caso di disfagia familiare, diagnosticato dapprima in un adolescente e successivamente nel padre, entrambi risultati affetti da Esofagite Eosinofila. L'incidenza della malattia è in netto aumento e l'intento di questo case report è quello di far riflettere sull'importanza e/o sulla necessità di indagare attentamente i familiari dei pazienti affetti, che proprio a causa della non riferita o mal riferita sintomaticità potrebbero sfuggire alla diagnosi. Presentazione del caso Un adolescente di 15 anni è giunto al pronto soccorso per un episodio di bolo esofageo dopo l'ingestione di un croissant. I genitori hanno riferito altri due episodi in passato che si erano autorisolti e non avevano portato ad ulteriori approfondimenti. L'anamnesi familiare era negativa. L'anamnesi patologica segnalava all'età di 4 anni l'esecuzione di una EGDS con biopsie a causa di una sintomatologia da reflusso persistente fin dai primi mesi di vita. L'indagine era risultata macroscopicamente e microscopicamente negativa. All'ingresso il paziente era in buone condizioni generali. L'emocromo era nella norma, eccetto una lieve eosinofilia relativa (12%). Le indagini parassitologiche, sono risultate anch'esse negative. È stata pertanto effettuata una EGDS in urgenza utilizzando endoscopio Olympus GIF-160 che ha messo in evidenza una stenosi serrata dell'esofago medio-cervicale. Per tale motivo nella stessa seduta si è ripetuto l'esame con strumento Olympus GIF-XP160 (diametro di 5.9 mm) che ha permesso il superamento della stenosi e il completamento dell'esame endoscopico e ha mostrato a carico della mucosa sovracardiale un aspetto "trachealizzato" con presenza di "elementi biancastri", fortemente suggestivi per esofagite eosinofila. L'esame è stato completato con l'esecuzione di biopsie perendoscopiche a tutti i livelli, di cui almeno 4 esofagee. Il paziente è stato sottoposto a consulenza allergologica con dosaggio ematico di proteina cationica eosinofila (ECP) e triptasi che sono risultate rispettivamente di 124 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e di 15 $\mu\text{g}/\text{L}$; il dosaggio delle IgE totali sono risultate fortemente aumentate (742 IU/ml) e quello delle IgE specifiche risultate elevate per graminacee, acari della polvere, muffe/lieviti ed epiteli di Gatto. Le prove allergometriche cutanee mediante prick test hanno confermato le positività per gli inalanti mentre sono risultate negative per gli alimenti. L'esame istologico, richiesto in urgenza, è risultato compatibile con un'esofagite eosinofila (> 45 eosinofili per campo ad alto ingrandimento). Data la presenza di stenosi esofagea è stata prescritta una terapia corticosteroidica per os a pieno dosaggio (Prednisone 25 mg x2) e un inibitore di pompa protonica (Lanzoprazolo compresse orodispersibili 30 mg per 2 volte/die per l'impossibilità del paziente di deglutire le capsule non orodispersibili). In accordo con i

collegli allergologi è stato intrapreso altresì un intervento terapeutico con dieta di eliminazione di alcuni alimenti (o da assumere solo previa cottura) a causa della cross-reattività con le graminacee cui il paziente era risultato allergico. È stato programmato un controllo ematochimico ed endoscopico dopo 30 giorni di trattamento. Dopo un mese, l'adolescente ha riferito un netto miglioramento clinico, l'ECP è risultata solo lievemente aumentata (19,5 µgr/ml) e gli altri esami laboratoristici pressoché nella norma. Dal punto di vista endoscopico l'esame mostrava una substenosi, risultata tuttavia valicabile dallo strumento GIF160, con mucosa esofagea di aspetto normale. L'esame istologico è risultato nella norma. Il paziente è stato sottoposto ad un attento follow-up clinico, allergologico ed emato-chimico nel tempo.

Dopo circa 2 mesi, per la ricomparsa di bolo esofageo alla sospensione della terapia steroidea, è stata ripetuta EGDS che ha mostrato una risoluzione completa della progressiva stenosi ed una normalità istologica delle biopsie esofagee. Durante il colloquio informativo con i genitori, sottoposti entrambi a un'attenta anamnesi circa la presenza di disturbi del tratto gastro-intestinale nonché di malattie della sfera allergica, è emerso che il padre, un uomo di 55 anni, avvertiva talvolta difficoltà durante la deglutizione associata a vaghi disturbi gastrointestinali come nausea ed epigastralgia. Il simultaneo controllo emato-chimico ha evidenziato una lieve eosinofilia relativa (10,5%). Indagini parassitologiche negative. In anamnesi: ipertrofia prostatica benigna controllata con assunzione di alfa bloccante. Non altre patologie. IgE totali elevate (697 IU/ml) ed IgE specifiche positive per graminacee, nocciolo, olivo, betulla, acari della polvere, muffe/lieviti, albume e riso. Il dosaggio dell'ECP era di 47 µgr/ml, mentre la triptasi era negativa. I test allergometrici cutanei mediante prick test per allergeni alimentari hanno mostrato una sensibilizzazione verso la proteina PR-10 (profilina) responsabile di cross-reattività con diversi alimenti. Alla luce della familiarità, il paziente è stato sottoposto ad endoscopia digestiva alta che è risultata macroscopicamente normale. Sono state effettuate biopsie a tutti i livelli con riscontro istologico di esofagite eosinofila (> 50 eosinofili per campo ad alto ingrandimento). Non potendo escludere in prima battuta un infiltrato eosinofilo da malattia da reflusso gastro-esofageo di lunga data, abbiamo sottoposto il paziente a test con inibitore di pompa protonica utilizzando Rabeprazolo 20 mg per 8 settimane. Il paziente ha riferito un miglioramento della sintomatologia senza tuttavia una completa regressione dei sintomi esofagei. I valori di ECP sono risultati pressoché invariati (49µgr/ml) e il controllo endoscopico ad 8 settimane di distanza dal trattamento ha riconfermato l'infiltrato eosinofilo compatibile con diagnosi di EoE (> 35 eosinofili per campo ad alto ingrandimento). Pertanto il paziente è stato sottoposto a terapia con dieta di eliminazione ed a terapia specifica con Fluticasone deglutito 250 mcg 2 puff due volte al giorno. Al controllo dopo 8 settimane di terapia la sintomatologia è completamente regredita. Gli esami emato-chimici si sono normalizzati persistendo elevate solo le IgE totali. L'indagine endoscopica di controllo è risultata negativa e l'esame istologico ha mostrato la risoluzione dell'infiltrato eosinofilo esofageo.

Discussione e conclusioni. Questo case report non affronta solamente il tema della familiarità nell'esofagite eosinofila, peraltro già descritto in letteratura ⁵, quanto l'importanza e/o la necessità di comprendere quando e come indagare i familiari dei pazienti con diagnosi istologica di EoE. In origine l'EoE era considerata una curiosità piuttosto che una patologia di rilievo epidemiologico, ma con il drastico aumento di incidenza che si sta osservando negli ultimi anni si avverte la necessità di un più corretto e standardizzato management clinico sia per i pazienti sia per i familiari, visto l'alto impatto ereditario. I sintomi riferiti non solo sono età-dipendenti (addominalgia e rifiuto del cibo nei più piccoli, disfagia e bolo esofageo nei più grandi) ma spesso sono avvertiti come sintomi aspecifici e maldefiniti poiché la disfagia e il bolo esofageo possono portare nel tempo a strategie di comportamento compensatorie che vanno attentamente indagate prima di escludere in maniera assoluta la presenza del disturbo ³. Così com'è necessario escludere cause secondarie di eosinofilia prima di ipotizzare la presenza di un'EoE familiare. È necessario effettuare un'attenta analisi anamnestica che ponga l'attenzione sui sintomi esofagei e del tratto gastrointestinale superiore. Non è facile che i pazienti affermino spontaneamente la presenza di disfagia (sintomo cardine del disturbo) anzi spesso negano di averla, pertanto è necessario porre domande specifiche quali la necessità di ingerire abbondanti quantità di liquidi durante i pasti, la durata dei tempi di masticazione o la necessità di evitare cibi come la carne e il pane. Tali comportamenti infatti, sono spesso indicativi di strategie compensatorie, come già segnalato in letteratura ³. Nel nostro caso, il padre del ragazzo riferiva disturbi vaghi e aspecifici fra cui emergeva, solo dopo un'accurata anamnesi, il fastidio alla deglutizione e l'assunzione di abbondanti quantità di liquidi durante i pasti. A nostro avviso, un'attenta anamnesi personale e specifica circa la presenza di disturbi del tratto gastrointestinale superiore, l'eventuale storia positiva per malattie atopiche e gli esami emato-chimici di base, dovrebbero costituire il primo passo per accertare l'ipotetica presenza della patologia nei familiari di pazienti affetti da EoE. A seguire, nei casi sospetti (pazienti con disfagia e/o bolo, pazienti con storia di atopia e disturbi gastro-intestinali aspecifici, ecc.) l'esecuzione di EGDS con biopsia, fondamentale per la diagnosi. Ci chiediamo se questo management clinico sia corretto e/o condiviso. L'unico modo per non sottostimare il numero di casi di EoE ed evitare allo stesso tempo il fenomeno della sovradiagnosi è continuare con ricerche approfondite e a lungo termine nei confronti di una patologia di cui ancora si conosce relativamente poco. In tal senso, potrebbero essere utili studi multicentrici orientati a comprendere se indagare i familiari di pazienti affetti da EoE solo in caso di franca sintomaticità oppure in caso di presenza di malattie atopiche, allo scopo di definire meglio l'iter diagnostico di tale patologia.

Bibliografia

- 1 Fujiwara Y, et al. *A multicenter Study on the Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and PPI-Responsive Esophageal Eosinophilic Infiltration*. The Japanese Society of Internal Medicine 2012;51:3235-9.
- 2 Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, et al. *Clinical, Pathologic*

and Molecular Characterization of familial Eosinophilic Esophagitis Compared with Sporadic Cases. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2008;6:621-9.

- 3 Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. *Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences*. *European Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2012;67:477-90.
- 4 Sozzi M, Buri L. *Esofagite eosinofila: inquadramento diagnostico ed opzioni terapeutiche*. *Giornale Italiano di Endoscopia Digestiva* 2011;34:143-9.
- 5 Zink DA, Amin M, Gebara S, et al. *Familial dysphagia and eosinophilia*. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;65:330-4.

Allergia al fico e cross-reazioni

A. Licari, F. Cantoni, F. Compagno, A. Zaroli, G. Masa, P. Civallero, A. Marseglia

Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Descriviamo il caso di Giovanni, un bambino di 13 anni con rinite allergica da acari, che è giunto alla nostra attenzione per un episodio di anafilassi (caratterizzato da angioedema labiale e dispnea) dopo pochi minuti dall'assunzione di fichi freschi, risoltosi dopo somministrazione di antistaminico e cortisonico per via orale. Sottoponiamo il nostro paziente a un bilancio allergologico con i seguenti risultati: prick test positivi solo per acari della polvere, prick by prick positivi per fico fresco e negativi per fico secco e altri frutti, tra cui anche gelsi, more, mirtilli, avocado, banana e kiwi che aveva già assunto in precedenza senza presentare reazioni. Le IgE specifiche sono risultate elevate per *Dermatophagoides pter.* (8,68 kUA/L) e *Dermatophagoides farinae* (29,0 kUA/L), *Ficus carica* (3,94 kUA/L), negative invece per *Ficus Benjamin*, betulla, lattice e altri frutti appartenenti alla famiglia delle Moraceae.

L'indagine molecolare con ImmunoCAP ISAC® ha mostrato positività solo per Der p 1 e 2.

L'allergia al fico è descritta in letteratura prevalentemente in soggetti sensibilizzati alla pianta ornamentale di *Ficus Benjamin*; la ficina, che appartiene al gruppo delle cisteinproteasi, sembra essere il maggior allergene coinvolto in questi casi. A questo gruppo appartengono anche gli allergeni maggiori degli acari Der p 1 e Der p 2, che presentano una omologia parziale con proteine vegetali, la papaina e la bromelina dei frutti esotici, ma anche con la ficina del fico.

L'allergia al fico è descritta inoltre nel contesto della "latex-fruit syndrome": gli allergeni alla base delle cross-reazioni con il lattice potrebbero essere invece proteine cross-reagenti con domini hevein-like (HLD), presenti sia in *Ficus carica* che in *Ficus Benjamin*. Infine, recentemente è stata dimostrata la presenza di allergeni PR-10, omologhi con Bet v 1, nel fico e nelle altre Moraceae, fornendo una base molecolare all'allergia alimentare associata a pollini di betulla (sindrome orale-allergica dopo ingestione di fichi freschi in pazienti non sensibilizzati a *Ficus Benjamin* o lattice). Ciò spiegherebbe anche l'assenza di sintomi dopo l'assunzione di fichi secchi, per la possibile proteolisi delle PR-10 della ficina o per i cambiamenti conformazionali dovuti al processo di essiccamento.

Farmaci off-label: monitoraggio delle prescrizioni per la terapia dell'asma bronchiale in età infantile nell'Asl Milano 1

C. Locati, A.G. Martelli, R. Folchino, F. Borin, S. Cattaneo
Direzione Servizi Farmaceutici, Asl Provincia Milano 1

Background. L'asma è una delle malattie respiratorie croniche più diffuse nel mondo. Rappresenta, pertanto, un consistente problema di sanità pubblica. Evidenze documentano che la sua incidenza è sensibilmente aumentata negli ultimi 20 anni, specialmente nei bambini. È quindi in costante aumento anche l'utilizzo dei farmaci antiasmatici, ma per alcuni esiste una limitazione per età. È stato, pertanto, verificato se, nella prescrizione dei farmaci antileucotrieni o agonisti β_2 a lunga durata in associazione a fluticasone, vengono seguite le indicazioni per età.

Materiali e metodi. Per l'analisi è stato utilizzato il software FarmaVision da cui sono state estratte le ricette spedite nel territorio dell'Asl Milano 1, relative alla popolazione pediatrica di 135.353 soggetti (età: 0-14 anni). Sono stati esaminati gli anni 2010, 2011 ed il primo semestre 2012. È stata verificata la presenza di ricette per pazienti di età inferiore ai 6 mesi per montelukast e di ricette per pazienti di età inferiore a 4 anni per salmeterolo in associazione a fluticasone. Inoltre, è stato analizzato il tipo di prescrittore, ovvero se le prescrizioni fossero state redatte da specialisti ospedalieri o da pediatri del territorio.

Risultati. Per quanto riguarda montelukast, per un totale di 2.302 pazienti pediatrici, sono state spedite 8.057 ricette. 10 prescrizioni sono relative a 9 pazienti di età inferiore ai 6 mesi (0,4%). Delle 10 ricette, 2 sono state redatte da uno specialista ospedaliero (20%). Per quanto riguarda salmeterolo in associazione risultano 3.884 ricette per un totale di 1.432 pazienti trattati. 35 sono pazienti minori di 4 anni (2,4%), per i quali risultano 55 prescrizioni totali. In particolare 28 ricette per bambini di 3 anni, 19 per quelli di 2 e 8 per quelli di 1 anno. In questo caso le ricette redatte da specialisti ospedalieri sono 7 (12,7%).

Conclusioni. Il nostro lavoro si è limitato a valutare le prescrizioni e pertanto non possiamo accertare l'effettiva assunzione dei farmaci da parte dei pazienti. Resta di non univoca comprensione la prescrizione di montelukast nel primo semestre di vita. Il fenomeno di "wheezing", perlopiù post-infettivo, può manifestarsi in lattanti molto piccoli, ma necessita di una finestra di osservazione per valutare la ripetitività e severità degli eventi. Solo dopo tale fase è ragionevole utilizzare uno steroide inalatorio e, in caso di scarsa efficacia, associare un antileucotrieno. Questo percorso richiede un periodo di norma superiore a 6 mesi. La prescrizione off-label risulta sempre una scelta pericolosa poiché mancano dati sulla sicurezza in queste fasce di età, sottoponendo il bambino alla possibile insorgenza di reazioni avverse non conosciute. L'identificazione dell'utilizzo di alcuni farmaci off-label per la cura dell'asma in età pediatrica, suggerisce di pianificare incontri formativi con i Pediatri per ribadire l'importanza dell'utilizzo dei farmaci antiasmatici nelle fasce di età in cui sono previsti.

Valore diagnostico del patch test per uovo

G. Stringari, M. Varini, E. Gioia, C. Povesi Dascola, C. Caffarelli

Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliera- Universitaria di Parma, Unità di Allergologia e Immunologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

Il metodo più attendibile per la diagnosi delle allergie alimentari è rappresentato dal test di provocazione orale (TPO), pur gravato da svantaggi quali costo, tempo di esecuzione e potenziale pericolosità¹. Negli ultimi anni si è focalizzata l'attenzione nella ricerca di ulteriori test diagnostici che potessero risultare altrettanto affidabili. I test cutanei, prick e patch tests, si sono dimostrati promettenti.

Obiettivo. Valutare l'attendibilità diagnostica dei test cutanei, prick e patch tests nell'identificazione dei soggetti affetti da allergia a uovo.

Materiale e metodi. Sono stati eseguiti 181 TPO in bambini valutati con sospetta allergia a uovo. Tutti i bambini hanno eseguito test cutanei con metodica prick e patch verso uovo. I TPO sono stati eseguiti in aperto; quelli con esito dubbio o sintomatologia soggettiva, sono stati ripetuti in doppio cieco contro placebo.

Risultati. Su 181 TPO per uovo, 52 (29%) sono risultati positivi. I prick test per uovo hanno evidenziato una sensibilità del 95%, specificità del 32%, potere predittivo positivo del 34% e negativo del 95%. Infine i patch tests per uovo hanno mostrato una sensibilità del 24%, specificità del 72%, potere predittivo positivo del 24% e negativo del 73%.

Conclusioni. Dai dati raccolti emerge che il prick test è una metodica utile per escludere la presenza di allergia quando l'esito è negativo. Il patch test per uovo ha poca accuratezza nel diagnosticare l'allergia alimentare.

Bibliografia

¹ Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.

Stipsi ostinata cronica e celiachia

C. Tolone, V. Sabatino, A.E. Seguella, F.O. Rinaldi, C. Rocco
Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Seconda Università di Napoli

La malattia celiaca è una enteropatia cronica di natura autoimmunitaria che si sviluppa in individui geneticamente predisposti a seguito dell'assunzione di glutine con sintomi gastrointestinali ed extraintestinali. La diarrea risulta il sintomo gastrointestinale più frequente (circa 50%) ma recentemente si è evidenziata una correlazione tra celiachia e stipsi.

Il nostro studio ha posto come obiettivi:

- valutazione della prevalenza della celiachia nei pz affetti da stipsi;
- riscontro della stipsi nei pz celiaci al momento della diagnosi;
- stima della percentuale di risoluzione della stipsi dopo esclusione del glutine.

Nello studio sono stati inclusi 179 pz (8 mesi-14 anni) affetti da stipsi ostinata cronica.

Criteri di inclusione:

refrattarietà al primo trattamento farmacologico della stipsi; familiarità per celiachia e/o presenza di altri sintomi sug-

gestivi di celiachia (scarso accrescimento ponderale, dolori addominali, anemia sideropenica, etc).

I pz hanno praticato: anticorpi anti-transglutaminasi IgA e in alcuni casi anche anticorpi anti-endomysio.

Dei 179 pz solo 3 hanno presentato un valore elevato di anticorpi anti-transglutaminasi e sono stati sottoposti a EGDS con biopsia duodenale che ha confermato in tutti e 3 la diagnosi di celiachia (Marsh 3b e 3c). In conclusione possiamo affermare che solo l'1,67% dei pz con stipsi alla diagnosi era affetto da celiachia (1:60), valore lievemente superiore a quello riportato in letteratura (circa 1:100) per la popolazione generale. Abbiamo poi considerato la sintomatologia dei 606 pz celiaci diagnosticati presso il nostro centro, constatando che solo 48 di essi (7,9%) presentavano all'esordio stipsi. Tutti sono stati posti a dieta senza glutine e non hanno ricevuto terapia farmacologica per la stipsi. Rivalutati a distanza di 4-5 mesi dalla diagnosi, è stata ripercorsa la sierologia per celiachia. In tutti i casi i valori di transglutaminasi erano rientrati nella norma o presentavano un lieve rialzo rispetto ai valori normali. In tutti i pz la dieta senza glutine era stata eseguita correttamente. In tale occasione è stata riscontrata una risoluzione della stipsi con la sola dieta aglutinata in 30 dei 48 pz considerati (4,9% sul totale dei celiaci). Per i restanti 18 pz (2,9% sul totale), persistendo la stipsi, è stato instaurato un trattamento farmacologico. In conclusione nella celiachia il rapporto reale con la stipsi va ridimensionato essendo secondo noi meno frequente rispetto a quanto segnalato in letteratura.

Iper eosinofilia: quali cause?

M. Varini, L. Rinaldi, L. Bonetti*, F. Neri*, S. Giovanna, C. Caffarelli

Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliera, Universitaria di Parma, Unità di Allergologia e Immunologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, * Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera, Universitaria di Parma

Tra le reazioni allergiche a farmaci, la sindrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) è caratterizzata da un rash associato ad almeno 3 dei seguenti 4 segni (febbre, linfadenopatia, interessamento d'organo e anomalie ematologiche), in accordo con i criteri RegiSCAR¹. F.D. maschio, 9 anni e 6 mesi, caucasico, presentava addominalgia associata, da 5 giorni, a febbre, artralgie migranti, cefalea persistente e tosse per cui esegue terapia antibiotica con claritromicina dall'esordio dei sintomi. All'esame obiettivo si evidenziava dolenzia diffusa alla palpazione profonda dell'addome, soprattutto in ipocondrio sinistro con fegato e milza debordanti circa 1 cm dall'arcata costale, faringe iperemico, linfadenomeglia inguinale bilaterale e linfonodi laterocervicali palpabili bilateralmente. Si effettuavano esami ematochimici: GB 54700/mmc, N 27%, L 15%, M 3%, E 55%, PCR 10,07 mg/dL. Il giorno successivo, per la comparsa di un rash diffuso e pruriginoso è stata somministrata clorfeniramina e.v., sospesa la claritromicina e iniziato ceftriaxone endovena come copertura antibiotica. Durante la degenza il ragazzo ha presentato broncospasmo trattato con salbutamolo, ipratropio bromuro e ossigeno, la defervescenza è avvenuta al quinto giorno di

ricovero e gli esami alla dimissione mostravano 17060 / mmc leucociti con 71,6% E. Per chiarire l'eziologia di tale ipereosinofilia sono state eseguite indagini microbiologiche, laboratoristiche, tra cui aspirato osteomidollare, tutte nella norma, eccetto il riscontro di IgM anti varicella zoster virus con IgG anti VZV negative, e successiva positività delle IgG. Sono stati inoltre esclusi segni di coinvolgimento d'organo. L'ecografia addominale e del collo evidenziavano splenomegalia e alcuni linfonodi reattivi. Al follow-up a un mese persisteva ipereosinofilia, mentre la ricerca di VZV DNA tramite PCR dava esito negativo. A distanza di 4 mesi la conta eosinofilia era nella norma. Dati dimostrano che la sindrome DRESS è associata all'uso di antibiotici appartenenti alla classe dei macrolidi, seppure diversi dalla claritromicina e riattivazione di agenti virali della famiglia Herpes. In letteratura è riportato un caso di DRESS associato con infezione primaria da EBV in un bambino trattato da 4 giorni con azitromicina². La nostra esperienza dimostra che in bambini con DRESS sindrome la ricerca di possibili agenti infettivi dovrebbe comprendere la sierologia per VZV.

Bibliografia

- ¹ Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. *Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms does a DRESS syndrome really exist?* Response Br J Dermatol 2007;156:609-10.
- ² Bauer KA, Brimhall AK, Chang TT. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection.* Pediatric Dermatol 2011;28:741-3.

Sensibilizzazione allergica e funzionalità polmonare in bambini con diabete mellito di tipo 1

m. Varini, G. Stringari, C. Povesi Dascola, G. Chiari¹, G. Cavagni², M. Vanelli¹, R. Pierdomenico³, C. Caffarelli
Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliero, Universitaria di Parma, Unità di Allergologia e Immunologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; ¹ Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Unità di Diabetologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; ² Centro Diagnostico Europeo Dalla Rosa Prati, Parma, Italy; ³ Azienda Unità Sanitaria Locale Ascoli Piceno, Ascoli Piceno

Ci sono evidenze discordanti riguardo la correlazione inversa tra disturbi mediati da risposta di tipo Th1 (patologie

autoimmuni) e Th2 (patologie allergiche). Abbiamo pertanto studiato longitudinalmente un gruppo di bambini con diabete mellito di tipo 1 (DM1) per valutare eventuali variazioni dei valori spirometrici e delle sensibilizzazioni allergiche. Sono stati arruolati 60 bambini affetti da DM1 (età media 13,06 anni, M/F 28/32) e 91 bambini sani. In entrambi i gruppi, è stata raccolta l'anamnesi allergologica attraverso il questionario: "International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)". Sono stati effettuati prick test cutanei (SPT) per inalanti e alimenti e spirometria¹. Dopo 9 anni, i bambini affetti da DM1 sono stati sottoposti a spirometria e SPT. Alla prima visita si riscontrava una differenza significativa ($p = 0,001$) tra i valori percentuali della FVC predetta (capacità vitale forzata) (100,75 nel gruppo di bambini con DM1 e 94,05 nel gruppo di controllo) e quelli dell'indice di Tiffeneau (85,42 nel gruppo di bambini con DM1 e 91,64 nel gruppo di bambini sani). Non ci sono state differenze significative nei valori percentuali del FEV1 predetto (volume espiratorio forzato in 1 secondo) e in quelli del PEF predetto (flusso di picco espiratorio) tra i 2 gruppi. Il follow-up a 9 anni non ha mostrato variazioni del numero di SPT positivi e si è assistito a una riduzione della sintomatologia allergica. Il confronto tra i valori spirometrici dei bambini affetti da DM1 alla prima e alla seconda visita mostra un incremento significativo dei valori percentuali della FVC predetta ($p = 0,002$) e una riduzione significativa dell'indice di Tiffeneau ($p = 0,011$). Non sono stati osservati cambiamenti nei valori percentuali del FEV1 e del PEF predetti. In conclusione i bambini affetti da DM1 sembrano essere protetti dalla comparsa di nuove sensibilizzazioni allergiche. Inoltre il DM1 sembra migliorare la sintomatologia allergica e la funzionalità polmonare. I nostri risultati potrebbero indicare che le patologie allergiche potrebbero essere controllate da un'alterazione nell'attività Th1.

Bibliografia

- ¹ Caffarelli C, Cavagni G, Pierdomenico R, et al. *Coexistence of IgE-mediated allergy and type 1 diabetes in childhood.* Int Arch Allergy Immunol 2004;134:288-94.

- Albano V., 75
 Alessi D., 90
 Aloe M., 92
 Alterio E., 8
 Amoroso G., 8, 64
 Anastasio E., 92
 Annibali R., 75
 Antona R., 94
 Antonelli F., 11
 Arasi S., 82
- Banzato C., 84
 Barberi S., 62
 Bardanzellu F., 81, 84
 Battiglia N., 40
 Bellini F., 92
 Bernardini R., 20, 40
 Bertelli L., 25
 Bizzarri B., 96
 Bonci E., 82
 Boner A., 32
 Bonetti L., 99
 Borin F., 98
 Bosoni M., 63
 Brescianini S., 95
 Bruzzese E., 7
- Caffarelli C., 35, 99, 100
 Caimmi D., 29
 Caimmi S., 29
 Calamelli E., 81, 91, 92
 Caldore M., 5
 Camarda N., 82
 Caminiti L., 17, 82
 Campana G., 8, 93
 Cantoni F., 50, 98
 Capalbo P.T., 90
 Capasso M., 93
 Capiello A., 66
 Capiello A.R., 94
 Capretti S., 18
 Capristo C., 64, 93, 95
 Capuano A., 28
 Caputo E., 92
 Carbone M.P., 82
 Cardinale F., 32, 66, 94
- Caredda E., 95
 Carloni I., 70, 75
 Casaburo F., 95
 Castagna G., 81
 Castellazzi A.M., 56
 Catania P., 40
 Cattalini M., 44
 Cattaneo S., 98
 Cavagni G., 67, 100
 Cazzato S., 25
 Ceccagallo F., 73
 Celani C., 84
 Cervone R., 20
 Cesoni Marcelli A., 82, 87
 Chiarello P., 34
 Chiari G., 100
 Chinellato I., 32, 66
 Chiriak A.M., 86
 Cioni C., 20
 Cipriani F., 13, 45
 Cirillo E., 48
 Civallero P., 50, 98
 Cocca A., 95
 Comberiat P., 37, 42, 84
 Compagno F., 50, 98
 Conte M., 64
 Conte M.L., 75
 Cordiali R., 75
 Corica D., 17
 Coronella A., 8, 64, 73, 93
 Corsello G., 94
 Crisafulli G., 17, 82
- D'Angelo G., 75
 D'Auria E., 84, 91
 de Benedictis F.M., 70, 71
 De Castro G., 85
 De Vittori V., 37, 81, 84, 89
 de' Angelis G.L., 96
 Decimo F., 93, 95
 Del Duca S., 91
 Del Gado R., 71
 Dello Iacono I., 60, 88
 Demoly M.P., 86
 Di Cicco M., 12
 di Coste A., 85
- Di Domenico F., 66
 Di Nardo G., 94
 di Palmo E., 25
 Di Pillo S., 26
 Di Vito M., 84, 91
 Dilillo D., 57
 Donati C., 87
 Dondi A., 49, 85
 Duse M., 37, 51, 81, 82, 84
- Ermini G., 18
 Ernest I., 51, 81, 86
 Esposito F., 11
- Falco P., 64
 Ferrante G., 94
 Folchino R., 98
 Forgione E., 95
 Fornaroli F., 96
 Franceschini F., 70, 71
 Frediani T., 94
 Fugazza A., 96
- Galandrini R., 82
 Galderisi A., 95
 Galdo F., 8, 64, 93
 Galli E., 57
 Gallo V., 48
 Giacotti L., 92
 Giardino G., 48
 Gioia E., 99
 Giovanna S., 99
 Giuffrida A., 82
 Greco L., 95
 Guala G., 90
- Iafusco D., 95
 Indinnimeo L., 37, 81, 84
 Indolfi C., 64
 Iorio R.A., 91
 Iorno M., 18
- La Grutta S., 94
 Laccisaglia A., 90
 Lancuba M., 95
 Lapetina I., 96

Lastrucci G., 94
 Leoni M.C., 86
 Licari A., 50, 98
 Liguori S.A., 90
 Limongelli M.G., 60, 88
 Lodolini M., 81, 91
 Lollobrigida V., 82, 84
 Lombardi E., 9
 Lucarelli S., 94

 Macchia D., 18
 Maffei M., 87
 Maiello N., 73, 93, 95
 Majorana M., 60, 88
 Malizia V., 94
 Mandelli M., 84
 Mantovani A., 87
 Manzali E., 96
 Marseglia A., 98
 Marseglia G.L., 29, 50, 86
 Marsella M., 60, 88
 Martelli A., 54
 Martelli A.G., 98
 Martino S., 87
 Masa G., 50, 98
 Mastrototaro M.F., 66, 94
 Mattana F., 81
 Mazzei F., 42, 84
 Melengu T., 51, 85
 Micheli R., 87
 Milanese M., 87
 Minasi D., 53
 Mingotti C., 87
 Minniti F., 42
 Miraglia del Giudice M., 8, 93
 Molinaro A., 87
 Montalbano L., 94
 Montaldo P., 71
 Monti G., 15
 Morale A.D., 90

 Neri F., 99
 Neri I., 85
 Nisticò L., 95
 Novelli F., 12

 Occasi F., 81, 85
 Occasi M., 87
 Oggiano N., 75

 Pajno G.B., 17, 82
 Palazzo S., 84
 Palma Carbone M., 85
 Palumbo L., 87
 Pansa P., 51
 Paravati F., 34
 Patrizi A., 85
 Peroni D., 42
 Peroni D.G., 84
 Perrone L., 95
 Perrone S., 92
 Pession A., 81, 91, 92
 Picariello S., 95
 Piccolo G., 66
 Pierdomenico R., 100
 Pietrogrande M.C., 87
 Pifferi M., 12
 Pignata C., 48
 Pignatelli M., 66
 Piras M., 12
 Pisani F., 95
 Piscopo A., 95
 Pitrolo E., 17, 53
 Plebani A., 44, 87
 Poli P.C., 84, 91
 Posa D., 66
 Povesi Dascola C., 99, 100
 Prisco F., 95
 Pula C., 81, 91, 92

 Ragusa G., 85
 Riccardi D., 8, 64, 93
 Ricci G., 13, 45, 81, 85, 91
 Ricci G., 92
 Ricci L., 85
 Rinaldi F.O., 99
 Rinaldi L., 99
 Riva E., 84
 Rocco C., 99
 Romeo M., 17
 Rossetti D., 94
 Russo L., 95

 Sabatino V., 99
 Saggese G., 12
 Salpietro C., 77
 Santucci S., 17
 Scamardella F., 81
 Scaparrotta A., 26
 Schiavi L., 84, 86
 Seguella A.E., 99
 Serradori L., 54
 Severini N., 92
 Severino M., 18
 Sodano S., 94
 Soresina A., 87
 Spagnoli C., 75
 Specchia F., 87
 Stazi A., 95
 Stringari G., 35, 99, 100

 Tammaro M., 8
 Tancredi G., 89
 Terranova S., 92
 Testi S., 18
 Tolone C., 6, 99
 Tonelli L., 75
 Tornatore M., 94
 Tovo P.A., 90
 Traina G., 54

 Valenti N., 8, 64, 73
 Valenti N., 93
 Vanelli M., 100
 Varini M., 35, 99, 100
 Varricchio A., 22
 Verga M.C., 60, 88
 Vernich M., 54
 Villano P., 95
 Viola S., 90
 Viscido G., 94
 Visciotti F., 25
 Viscovo S., 7

 Zanfardino A., 95
 Zani G., 87
 Zaro A., 50, 98
 Zicari A.M., 82, 86, 87
 Zuccotti G.V., 57