

RIAP

mmunologia
diatrica
ivista
llergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Segreteria di Redazione
Lisa Andreazzi

Progetto Grafico
Massimo Arcidiacono

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

Stampa
Industrie Grafiche Pacini - Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



Presidente
Francesco Paravati

Consiglio Direttivo
Roberto Bernardini, Fabio Cardinale,
Gian Luigi Marseglia, Stefano Miceli Sopo,
Daniele Radzik, Guglielmo Scala

Supplemento 1

02

aprile 2009 • anno XXIII

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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

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

Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.

Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).

I prezzi di abbonamento per l'anno 2009

per i non soci sono i seguenti:

Italia: Euro 73; Estero: Euro 83;

Singolo fascicolo: Euro 26.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it

<http://www.pacinimedicina.it>

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

Finito di stampare
presso le Industrie Grafiche
della Pacini Editore S.p.A. - Pisa
Aprile 2009



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'11/1/86

11° Congresso Nazionale SIAIP



11° Congresso Nazionale SIAIP 2009

Prima Considerazione. Gli Atti di un Congresso costituiscono una testimonianza tangibile e desiderata dell'evento. L'età media dei frequentatori di un Congresso Nazionale come l'11° della SIAIP non è bassissima, per varie ragioni, non esclusa quella economica. Questo fa sì che noi pediatri di una certa età siamo molto affezionati alla carta, ci piace sfogliare, è questo ciò cui siamo abituati. E indubbiamente la carta ha un grande fascino, sfogliare una rivista o un libro non è esattamente la stessa cosa che far scorrere il cursore sul monitor.

Seconda Considerazione. La nostra idea di Congresso è lontana anni luce da quella più abituale, oggi, di aggiornamento professionale. A SIAIP 2009 si viene per imparare certamente, ma non solamente ascoltando. È un Congresso in cui lo Scambio di opinioni e di esperienze deve costituire il principale Guadagno da perseguire. Questo è il significato dei nomi dati alle varie tipologie di sessioni: La Recherche, Brain Storming, The Essentials, Tavole Rettangolari, Spazio Commissioni. Tutti sono ispirati dal desiderio di giungere, tramite un dibattito vivace, a fissare Punti Fermi ed elaborare Virgole Mosse. Tra le migliori forme di scambio di esperienze vi sono quelli che chiamiamo abitualmente "Abstracts". Questi rappresentano la sintesi di un lavoro di osservazione e/o ricerca che dura da tempo ed è giunto a buon punto o magari si è concluso, un lavoro personale, non commissionato ad hoc, frutto della fatica di tanti ricercatori, giovani e meno giovani, comunque appassionati del loro lavoro. Gli Abstracts sono, dunque e primariamente, la prova di una passione, di un amore. E tutti vogliamo comunicare al mondo il nostro amore, le nostre passioni. Essi sono l'espressione della curiosità, del desiderio di cose nuove, della legittima aspirazione a migliorare la vita. Curiosità e desideri che vengono dal grande centro universitario e dall'ambulatorio del pediatra di un piccolo paese, con in mezzo l'immaginabile. Esageriamo? Può darsi, ma non lo crediamo. Crediamo invece che un Congresso debba essere sopra ogni cosa il contenitore delle idee degli appassionati, e che ogni cosa esista per essere condivisa. Gli Abstracts sono la evidenza scritta, sulla carta che amiamo, che queste idee appassionate ci sono, che il desiderio di condividere sopravvive.

E quindi questo volume degli Atti dell'11° Congresso SIAIP contiene molti Abstracts, tutti bellissimi, tutti necessari. E fidiamo che nel 2010 gli Abstracts siano ancora di più, molti di più. Perché il pensiero collettivo non si spenga mai.



Stefano Turchi Saporiti



Giovanni Pavesi



**Punti fermi
e Virgole mosse**

11° CONGRESSO NAZIONALE

Roma, 15 - 18 Aprile 2009 Centro Congressi Engle Palace Hotel

SIAIP
Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica

	SALA LEPTIS MAGNA	SALA ORANGE I	SALA ORANGE II
VENERDÌ 15 APRILE			
14.00 - 16.00	THE ESSENTIALS SU ALLERGIE FANTASTICHE O EMERGENTI	SPAZIO COMMISSIONE IMMUNOLOGIA	COMUNICAZIONI ORALI
16.00 - 18.00	BREVE CORSO MONOTEMATICO LG ASMA ANALIZZATE TRAMITE L'AGREE	SPAZIO COMMISSIONE VACCINI	TAVOLA RETTANGOLARE "AGGIORNATA"
18.00 - 20.00	INAUGURAZIONE		
GIOVEDÌ 16 APRILE			
09.00 - 11.00	LA RECHERCHE IN IMMUNOLOGIA E VACCINOLOGIA		
11.00 - 13.00	BRAIN STORMING SU LA TOLLERANZA ALIMENTARE E I SUOI DINTORNI	SPAZIO COMMISSIONE RINOCOSI UNITIVE	SIMPOSIO IL BAMBINO CON WHEEZING
13.00 - 14.30	Snack lunch		
14.30 - 16.30	THE ESSENTIALS SU IL BAMBINO ALLERGICO-ASMA CON IL COMPLICAMENTO DEL PEDIATROLOGO PRIMARIO, SECONDO DR. Prof.	SPAZIO COMMISSIONE ASMA	TERRITORIO E ALLERGIE
16.30 - 18.30	ASSEMBLEA DEI SOCI		
VENERDÌ 17 APRILE			
09.00 - 11.00	LA RECHERCHE IN ALLERGIOLOGIA		
11.00 - 13.00	BRAIN STORMING SU L'ANAFILASSI	SPAZIO COMMISSIONE DIAGNOSTICA ALLERGIOLOGICA	SIMPOSIO LA IMMUNOTERAPIA NELLA RINITE ALLERGICA
13.00 - 14.30	Snack lunch		
14.30 - 16.00	THE ESSENTIALS SU IMMUNOTERAPIA, FARMACI, MICRORI E ADDITIVI	SPAZIO COMMISSIONE ARADA	COMUNICAZIONI ORALI
16.00 - 16.30			NEWS SUI VACCINI ANTI-IMPETIVI
16.30 - 18.30	BREVE CORSO MONOTEMATICO DIAGNOSI ALLERGIOLOGICA MULTIPLEX	SPAZIO COMMISSIONE ORTICARIA, LATICE, FARMACI	TAVOLA RETTANGOLARE "INTERESSANTE"
SABATO 18 APRILE			
09.00 - 11.00	LA RECHERCHE IN ASMA ON-DELA		
11.00 - 13.00	BRAIN STORMING SU PREVENZIONE DELLE MALATTIE ALLERGICHE	SPAZIO COMMISSIONE ITS	SIMPOSIO IL BAMBINO CON INFEZIONI RICORRENTI

The Essentials su: Allergie fantastiche o emergenti

CONDUCONO

A. Stabile, M.P. Villa

Allergia fragola, pomodoro e cacao

B. Cuomo

Servizio di Allergologia Alimentare, U.O.C. Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo

Siamo abituati ad ascoltare pazienti che lamentano disturbi che, in modo più o meno definito, vengono correlati ad un'ipotetica allergia o intolleranza ad alimenti quali fragola, pomodoro e cioccolato.

A questi alimenti vengono imputati i quadri clinici più svariati, per contro la revisione dei casi riportati in letteratura ridimensiona il numero delle vere reazioni allergiche.

Fragola

In letteratura vengono riportati numerosi casi di allergia alla frutta della famiglia delle Rosaceae (pesca, prugna, mela, ciliegia, pera). La fragola, insieme alla mora, è un frutto della sotto-famiglia delle rosaceae ed a differenza dei primi è raramente causa di reazioni allergiche anche perché il suo consumo è meno diffuso e perché è più facilmente eliminabile dalla dieta. I sintomi comunemente riportati da assunzione di fragola sono l'orticaria e la sindrome orale allergica. Si tratta di sintomi correlati alla presenza di una proteina omologa a Bet v 1. In altre parole si tratta di sintomi secondari alla sensibilizzazione al polline della Betulla. Nella fragola sono state individuate anche 6 sequenze diverse di una proteina a basso peso molecolare, stabili al calore ed alla proteolisi gastrica¹. Si tratta di una *Lipid Transfer Protein* (LTP) presente sia nella polpa che nei semi del frutto che prende il nome di Fra a 3. La sequenza di questa LTP ha un'omologia elevata (73-77%) con la Mal d 3 della mela, nota per la sua capacità di provocare reazioni allergiche immediate anche gravi. A differenza di quest'ultima la LTP contenuta nella 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 p 3). Ciò spiega perché i sintomi provocati dalla fragola sono comunemente di lieve entità in quanto dovuti alla presenza di proteine che vengono alterate dalla digestione peptica piuttosto che alla LTP.

Pomodoro

Il pomodoro è considerato un importante allergene tanto che la sua introduzione viene comunemente ritardata nello svezzamento del bambino atopico. Il sintomo che spesso viene erroneamente indicato come segno di allergia è la comparsa di iperemia periorale, segno che in realtà dipende da una reazione da contatto dovuta al contenuto in acido citrico. La prevalenza della sensibilizzazione al pomodoro nella popolazione generale europea è dello 0,35%² ma se i soggetti studiati sono selezionati la prevalenza aumenta: il 5% tra i soggetti sensibilizzati al lattice, il 9% nei sensibilizzati al polline di Betulla, il 39% nei bambini sensibilizzati alle graminacee. Queste cross-reazioni possono avere una rilevanza diversa a seconda dell'area geografica dove è svolta l'indagine; la differente concentrazione di pollini influenza il tipo di cross-reazione con il pomodoro, in Spagna per esempio l'associazione con la sensibilizzazione alle graminacee è risultata essere inferiore (7,1%) mentre il 28% dei soggetti sensibilizzati al Platano ed il 36% all'Artemisia lo sono anche al pomodoro³.

La presenza di un prick test positivo al pomodoro non implica la presenza di allergia e solo una piccola percentuale di soggetti sensibilizzati al pomodoro lamenta sintomi all'ingestione dell'alimento, si tratta soprattutto di disturbi di lieve entità quali orticaria/angioedema, dermatite, sin-

drome orale allergica, rinite, dolori addominali e solo eccezionalmente l'alimento provoca manifestazioni gravi come l'anafilassi.

I principali allergeni del pomodoro sono: Lyc e 1 (profilina), Lyc e 2 (β -fructofuranosidase), Lyc e 3 (LTP), Lyc e chitinasi, Lyc e glucanase e Lyc e perossidase; la rilevanza clinica di ognuno non è ancora ben nota con l'eccezione della profilina a cui si deve la Sindrome Orale Allergica nei soggetti con allergia ai pollini⁴.

Cacao

Il cacao viene comunemente accusato di provocare disturbi clinici di diversa natura⁵. In realtà i casi di vera reazione allergica sono riportati raramente in letteratura con l'eccezione dell'asma tra i lavoratori dei semi di cacao. Un altro errore è suggerire che il suo contenuto in amine possa essere la causa di sintomi⁶. È allora possibile che il cacao venga accusato per le numerose reazioni immediate secondarie alla presenza di alimenti nascosti nella cioccolata. Latte vaccino e frutta secca possono essere contenuti in tracce nella cioccolata e non sempre le etichette degli alimenti ne riportano correttamente la presenza.

Bibliografia

- 1 Zuidmeer L, Salentijn E, Rivas MF, et al. *The role of profilin and lipid transfer protein in strawberry allergy in the Mediterranean area*. Clin Exp Allergy 2006;36:666-75.
- 2 Woods RK, Abramson M, Bailey M, et al. *International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994*. Eur J Clin Nutr 2001;55:298-304.
- 3 Larramendi CH, Ferrer A, Huertas AJ, et al. *Sensitization to tomato peel and pulp extracts in the Mediterranean Coast of Spain: prevalence and co-sensitization with aeroallergens*. Clin Exp Allergy 2007;38:169-77.
- 4 Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. *Detection of a novel allergen in raw tomato*. J Invest Allergol Clin Immunol 2008;18:397-400.
- 5 Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der Wekke A, et al. *Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in The Netherlands*. Eur J Clin Nutr 1998;52:577-81.
- 6 Jansen SC, van Dusseldorp M, Bottema KC, et al. *Intolerance to dietary biogenic amines: a review*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:233-40;quiz 241-2, 296.

Allergia al kiwi, sesamo e pinolo

F.M. Agostinis, C. Caffarelli¹, S. Barberi², F. Cardinale³, B. Cuomo⁴, F. Franceschini⁵, R. Bernardini⁶

USC di Pediatria Bergamo; ¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma; ² UOC Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Il Facoltà Università "La Sapienza", Roma; ³ Clinica Pediatrica, Università di Bari; ⁴ UOC Pediatria, Viterbo; ⁵ UO Pediatria, Ospedale G. Salesi, Ancona; ⁶ UOC Pediatria, Nuovo Ospedale S. Giuseppe, Empoli

La prevalenza dell'allergia alimentare (AA) in età pediatrica è intorno all'8%¹ ma può raggiungere il 19% quando si utilizzano criteri diagnostici meno rigorosi². In pazienti affetti da dermatite atopica (DA) grave/moderata la prevalenza di AA può arrivare al 37%³; l'allergia alimentare grave alla frutta, in Italia, si aggira intorno al 9%⁴. La stragrande maggioranza delle reazioni allergiche è determinata da pochi cibi: latte vaccino, uovo, arachidi, noci, pesce, crostacei, grano e soia. Il rischio per reazioni gravi o fatali è legato al tipo d'alimento: le arachidi, le noci e il pesce sono i principali responsabili in causa⁵.

Il kiwi è una pianta originaria della Cina (nota con il nome yang-tao).





Il nome kiwi è stato dato alla pianta in Nuova Zelanda (dal nome dell'uccello che rappresenta il simbolo di questa nazione); è proprio in Nuova Zelanda che ebbe inizio, all'inizio del ventesimo secolo, la coltivazione intensiva dei kiwi che poi si è diffusa in molte altre nazioni. Attualmente l'Italia è il maggior produttore mondiale di kiwi (480.000 tonnellate su 800.000 complessive). Il kiwi nostrano è reperibile sul mercato da novembre a giugno, mentre negli altri mesi si tratta di frutta proveniente dall'estero. Le specie più commercializzate sono il kiwi verde e il kiwi dorato.

I kiwi sono consumati soprattutto freschi, ma possono anche essere utilizzati per la preparazione di conserve, macedonie, marmellate, sciroppi e succhi. Dal punto di vista nutrizionale, il kiwi vanta una quantità di vitamina C superiore a quella degli agrumi. Nel kiwi ci sono 85 mg di vitamina C ogni 100 g di parte edibile, mentre in arance, limoni e pompelmi la quantità varia fra i 50 e i 60 mg. Vi sono diverse specie: le più diffuse sono il Kiwi verde (*Actinidia deliciosa*) e il kiwi dorato (*Actinidia chinensis*).

Il kiwi è attualmente considerato come una delle cause più frequenti d'allergia alimentare⁶; la maggior parte dei pazienti presenta lievi reazioni localizzate al cavo orale (SOA) ma non sono rare gravi reazioni sistemiche soprattutto nei bambini⁷. L'associazione dell'allergia al kiwi con quella ai pollini e al lattice è stata ampiamente riportata negli ultimi anni. La cross-reattività è stata confermata con polline di betulla e di graminacee⁸ e con avocado, banana, lattice⁹, segale e nocciola. Il test cutaneo con kiwi fresco (prick to prick), metodica non standardizzata, resta il mezzo diagnostico più sensibile (molto più del preparato commerciale¹⁰), ma la specificità è scarsa soprattutto nei pazienti allergici ai pollini cross-reattivi¹¹ e al lattice¹².

La valutazione immunologica oggettiva dell'allergia al kiwi è limitata dal basso valore predittivo dei test commerciali usati attualmente sia *in vivo* (SPT)¹³ che *in vitro* (UniCAP). Il ruolo delle IgE specifiche per confermare l'allergia al kiwi è infatti poco chiaro. La sensibilità del test varia dal 13%¹⁴ a oltre il 70%¹⁵ e questo dipende dalle diverse casistiche dei pazienti allergici al kiwi studiati e dalle differenti tecniche usate per la misurazione delle IgE specifiche. Anche la specificità dei test *in vitro* è poco definita.

Le molecole allergeniche, individuate e catalogate, del kiwi verde (*Actinidia deliciosa*) sono: Act d 1 (l'Actinidina, una cistein-proteasi), Act d 10 (LTP), Act d 2 (Taumatina-like), Act d 3 (una glicoproteina), Act d 4 (fitocistatina), Act d 5 (kiwellina), Act d 6 (inibitore della pectina metilesterasi), Act d 7 (pectina metilesterasi), Act d 8 (Bet v 1-like), Act d 9 (Profilina), Act d Chitinase¹⁶, mentre per il kiwi dorato (*Actinidia chinensis*) sono Act c 1 (l'Actinidina, una cistein-proteasi), Act c 10 (LTP), Act c 2 (Taumatina-like), Act c 4 (fitocistatina), Act c 5 (kiwellina), Act c 8 (Bet v 1-like), Act c Chitinase¹⁷.

Il sesamo (*Sesamum indicum* L.) è una pianta erbacea della famiglia delle Pedaliacee, originaria dell'India e dell'Africa, utilizzata nell'alimentazione umana. È una pianta annuale che raggiunge i 50 massimo 100 cm di altezza con foglie lanceolate anche molto lunghe. I fiori sono bianchi e tubolari lunghi dai 3 ai 5 cm. I semi sono piccoli e bianchi; contengono fino al 50-60% di olio. I semi di sesamo sono conservati essiccati o tostati; a seconda del trattamento appariranno bianchi o neri. Non contiene glutine e quindi lo rendono perfetto per la preparazione di alimenti per celiaci. Il Sesamo bianco consiste nei semi semplicemente essiccati. Il Sesamo nero consiste nei semi tostati; ha un sapore più intenso e oleoso del sesamo bianco ed è usato quasi esclusivamente nelle cucine dell'estremo oriente, perciò è poco conosciuto in Europa.

Anche il sesamo è considerato un allergene in grado di scatenare reazioni allergiche potenzialmente severe e il fenomeno è in aumento¹⁸. Laddove il suo utilizzo è molto diffuso, come nei paesi mediorientali, la sensibilizzazione tende ad apparire precocemente, sin dai primi anni di vita, e, a differenza dell'allergia al latte e all'uovo, persiste a lungo fino nel 80% dei casi anche a distanza di 6-7 anni¹⁹.

Le molecole allergeniche individuate sono: Ses i 1 (albumina 2S), Ses i 2 (albumina 2S), Ses i 3 (Vicilina-like globulina 7S), Ses i 4 (Oleosina), Ses i 5 (Oleosina), Ses i 6 (Globulina 11S), Ses i 7 (Globulina 11S), Ses i 8 (Profilina)²⁰.

Per la diagnosi di allergia, il prick test è risultato essere più sensibile delle IgE specifiche e il loro valore nel sangue non può essere utilizzato per predire la reattività clinica¹⁸. La cross-reattività con la frutta secca deve essere ancora confermata²¹. Le oleosine, considerate come uno degli allergeni maggiori del sesamo, possono essere responsabili di gravi reazioni anafilattiche in pazienti senza evidenza di IgE specifiche²²; le oleosine sono state riscontrate anche nelle nocciole e nelle arachidi. In un lavoro recente²³, utilizzando per la ricerca delle IgE specifiche l'ImmunoCAP FEIA della Phadia, non si sono trovati pazienti allergici al sesamo con valori di IgE specifiche < 0,35 kU_A/L. In altre parole, con valori per il sesamo ≥ 0,35 kU_A/L la sensibilità era il 100% e per un valore pari ≥ 7 kU_A/L il valore predittivo positivo raggiungeva il 75%.

I pinoli sono i semi commestibili di alcune specie di pini. Sono circa 20 le specie che producono semi abbastanza grandi da giustificare la coltivazione. In Europa sono due le specie di pino che producono semi grandi. Il migliore è il pino domestico (*Pinus pinea*) che non a caso è anche chiamato "pino da pinoli". Il pino cembro (*Pinus cembra*) produce grossi semi, ma vive in zone più disagiate. I pinoli sono ricchi di proteine e sono stati consumati in Europa sin dal periodo Paleolitico. Sono anche una sorgente di fibra alimentare. I pinoli sono utilizzati nella manifattura di dolci, salse, insalate e può essere presente in oli sostitutivi di quelli comuni. In varie zone d'Italia sono chiamati con altri nomi come "pinoccoli" o "pinocchi", da cui il nome del famoso burattino Pinocchio. Come altra frutta secca con guscio, si è dimostrato in grado di dare gravi reazioni anafilattiche dopo ingestione anche in età pediatrica²⁴ ed anche dopo test cutaneo²⁵. Vi è dimostrata cross-reattività con il polline del pino²⁶, arachide²⁷, mandorla²⁸ e assenzio²⁹. Per il pinolo non vi sono al momento molecole allergeniche identificate³⁰; sono stati descritti alcuni allergeni con diverso peso molecolare: 17-kDa, 50-kDa e 66-68-kDa³¹.

Bibliografia

- Wood RA. *The natural history of food allergy*. Pediatrics 2003;111:1631-7.
- Kajosaari M. *Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years*. Acta Paediatr Scand 1982;71:815-9.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. *Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis*. Pediatrics 1998;101:E8.
- Calvani M, Cardinale F, Martelli A. *Anafilassi in pediatria*. Milano: Springer Verlag 2007.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-3.
- Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. *Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France*. Clin Exp Allergy 2005;35:167-72.
- Lucas JS, Grimshaw KE, Collins K, et al. *Kiwifruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults*. Clin Exp Allergy 2004;34:1115-21.
- Pastorello EA, Pravattoni V, Ispano M, et al. *Identification of the allergenic components of kiwi fruit and evaluation of their cross-reactivity with timothy and birch pollens*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:601-10.
- Moller M, Kayma M, Vieluf D, et al. *Determination and characterization of crossreacting allergens in latex, avocado, banana, and kiwi fruit*. Allergy 1998;53:289-96.
- Aleman A, Quirce S. *Kiwi fruit allergy: a doubleblind, placebo-controlled, food challenge study (abstract)*. J Allergy Clin Immunol 2003;109:S218.
- Gall H, Kalveram KJ, Forck G, et al. *Kiwi fruit allergy: a new birch pollen-associated food allergy*. J Allergy Clin Immunol 1994;94:70-6.
- Monreal P, Server MT, Torrens I, et al. *Hypersensitivity to fruits in latex allergic patients*. Allergol Immunopathol (Madr.) 1996;24:33-5.
- Lucas JSA, Lewis SA, Hourihane JO'B. *Kiwi fruit allergy: a review*. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:420-8.
- Brehler R, Theissen U, Mohr C, et al. *"Latexfruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies*. Allergy 1997;52:404-10.

- ¹⁵ Moller M, Paschke D, Vieluf D, et al. *Characterisation of allergens in kiwi fruit and detection of cross reactivities with allergens of birch pollen and related fruit allergens*. Food Agric Immunol 1997;9: 107-21.
- ¹⁶ http://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id_molecule=1697
- ¹⁷ http://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id_molecule=2405
- ¹⁸ Perkins MS. *Sesame allergy is also a problem*. BMJ 1996;313:300.
- ¹⁹ Cohen A, Goldberg M, Levy B, et al. *Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:217-23.
- ²⁰ http://www.allergome.org/script/search_step2.php
- ²¹ Beyer K, Grishina G, Bardina L, et al. *Identification of 2 new sesame seed allergens: Ses i 6 and Ses i 7*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1554-6.
- ²² Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JTC, et al. *Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients (43)*. Allergy 2006;61:349-56.
- ²³ Zavalkoff S, Kagan R, Joseph L, et al. *The value of sesame-specific IgE levels in predicting sesame allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1508-10.
- ²⁴ Rubira N, Botey J, Eseverri JL, et al. *Allergy to pine nuts in children*. Allerg Immunol (Paris) 1998;30:212-6.
- ²⁵ van de Scheur MR, Bruynzeel DP. *Acute anaphylaxis after pine nut skin testing*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:93.
- ²⁶ Senna G, Roncarolo D, Dama A, et al. *Anaphylaxis to pine nut and immunological crossreactivity with pine pollen proteins*. Invest Allergol Clin Immunol 2000; 10:44-6.
- ²⁷ Añó MA, Maselli JP, Sanz ML, et al. *Allergy to pine*. Allergol Immunopathol 2002;30:104-8.
- ²⁸ De Las Marinas D, Vila L, Sanz L. *Allergy to pine nuts*. Allergy 1998;53:220-2.
- ²⁹ Rodrigues-Alves R, Pregal A, Pereira-Santos MC, et al. *Anaphylaxis to pine nut: cross-reactivity to Artemisia vulgaris?* Allergol Immunopathol (Madr) 2008;36:113-6.
- ³⁰ http://www.allergome.org/script/dettaglio.php?id_molecule=714
- ³¹ A MA, Maselli JP, Sanz MF ML, et al. *Allergy to pine nut*. Allergol Immunopathol (Madr) 2002;30:104-8.

Legumi (né arachide né soia)

G. Ricci

Dipartimento Pediatrico, Università di Bologna

I legumi costituiscono un importante alimento della dieta umana, nonché un'importante fonte di proteine. Frequente e talvolta grave è l'allergia che si sviluppa nei confronti di alcuni di essi, specie arachide e soia; tuttavia anche altri legumi stanno assumendo una notevole rilevanza come allergeni, spesso in relazione alle diverse abitudini alimentari di una popolazione. Le leguminose o *Fabaceae* sono una famiglia di piante dicotiledoni appartenenti all'ordine delle *Fabales*, che comprendono tre sottofamiglie: *Mimosaceae*, *Caesalpinaceae* e *Fabaceae* o *Papilionaceae*. La loro caratteristica distintiva è il frutto (legume o baccello). Le specie allergeniche più importanti sono arachidi, soia, ceci, lenticchie, fagioli, piselli, fieno greco e fave. Le proteine dei legumi sono principalmente costituite da globuline (80%) ed albumine. Alle globuline, proteine di immagazzinamento comprendenti vicilline e legumine, appartengono i principali allergeni dei legumi.

Ceci (*Cicer arietinum* - Cic a)

I ceci sono generalmente consumati dopo cottura, spesso in zuppe o insalate; nella cucina indiana sono molto usati per la preparazione di salse, come l'hummus, ma trovano un largo impiego anche come farina. L'allergia ai ceci è spesso presente nei pazienti con allergie ad altri legumi: la maggior cross-reattività è stata osservata con la lenticchia¹. Martinez et al.² hanno identificato nel siero di 19 bambini con allergia ai ceci clinicamente manifesta due bande proteiche principali, corrispondenti agli allergeni maggiori. La prima banda si colloca a 62,4 kD, l'altra attorno ai 18,6 kD; queste sono simili agli allergeni dell'arachide Ara h 1 e Ara h 2.

Fagioli (*Phaseolus vulgaris* - Pha v)

Meno frequenti in letteratura sono le segnalazioni di allergia ai fagioli; è descritto un caso di angioedema conseguente ad inalazione di vapori di cottura di fagioli bianchi³. Si segnala una forte cross-reattività tra la specie *Phaseolus lunatus* e pollini di Mesquite, una pianta messicana⁴.

Fave (*Vicia faba* - Vic f)

Alla famiglia delle *Fabaceae* appartengono anche le fave, legumi ampiamente diffusi nelle aree dal clima moderato e nelle zone di costa. Sono consumate crude, cotte o come farina in prodotti di panetteria e zuppe. È stato descritto un caso di allergia IgE mediata dopo assunzione di pane preconfezionato contenente farina di fave⁵.

Fieno greco (*Trigonella foenum-graecum* - Tri f)

Il fieno greco è utilizzato a scopo medico e culinario sin dall'antichità, in modo particolare in Grecia, Egitto ed India; è stato introdotto in Europa Centrale nel primo millennio come pianta da foraggio. I semi essiccati possono essere usati macinati, sotto forma in questo caso di una polvere giallastra, come spezia per salse, conserve, infusi, liquori, rum, formaggi. Attualmente, con l'aumento della popolarità dei cibi indiani, il suo consumo si sta diffondendo⁶. È stato considerato un alimento scevro da rischi per il consumo umano fino al riscontro di reazioni IgE-mediate verificatesi a seguito dell'assunzione di miscele di spezie contenenti curry (la dose necessaria per la sensibilizzazione e il verificarsi di episodi allergici acuti spesso gravi è molto bassa⁷). Recentemente sono stati descritti 7 casi di allergia al fieno greco, inclusi casi di anafilassi e asma occupazionale scatenati dall'ingestione, inalazione o contatto con la cute^{8,9}. È stata descritta e documentata una cross-reattività con altre leguminose, come arachide, soia, lenticchia, pisello, fagiolo e ceci; tuttavia non è stata ancora identificata un'omologia di sequenza tra gli allergeni, in tre case-reports le proteine trovate si dispongono in bande tra 14 e 80 kD. Nel caso del fieno greco, la potenziale cross-reattività con l'arachide, responsabile della maggior parte degli episodi fatali negli Stati Uniti dovuti ad allergia alimentare, deve essere tenuta in considerazione¹⁰; nei pazienti con allergia alle arachidi sarebbe utile consigliare di evitare cibi indiani o molto speziati.

Lenticchie (*Lens culinaris* - Len c 1, Len c 2)

Le lenticchie rappresentano, assieme ai ceci, i legumi maggiormente responsabili di reazioni allergiche IgE-mediate tra i pazienti pediatrici dell'area Mediterranea ed in molte comunità Asiatiche^{11,12}. In Spagna, il 10% dei bambini con allergia alimentare ha un'evidente storia clinica di allergia alle lenticchie; tra questi un'elevata percentuale (20% circa) di soggetti allergici a questi legumi si presenta con sintomi severi e sistemici^{2,13}. Sono consumate di solito dopo cottura, spesso come ingredienti di zuppe, raramente vengono mangiate crude. L'allergia alle lenticchie spesso si associa all'allergia per altri legumi: reazioni a ceci e piselli si riscontrano nel 50% circa dei casi¹⁴. Sono stati finora identificati due principali allergeni; uno di questi, Len c 1 corrisponde alla subunità γ (12-16 kD) della vicilina, derivante probabilmente dalla proteolisi della catena originaria di 50 kD. Il 75% dei bambini spagnoli con allergia alla lenticchia è sensibilizzato nei confronti di questa proteina, della quale sono state descritte tre varianti genetiche che si diversificano tra loro per la composizione della sequenza aminoacidica terminale.

Lupino (genere *Lupinus* - Lup a, Lup 1, Lup an)

Il genere *Lupinus* comprende circa 450 specie; alcune di esse, conosciute anche come lupini dolci, *Lupinus albus* (lupino bianco, paesi Mediterranei), *Lupinus luteus* (lupino giallo, Europa centrale) e *Lupinus angustifolius* (lupino blu, Australia) sono varietà destinate al consumo sia umano che animale. La varietà gialla di lupino, per il suo colore, è usata anche come sostituto dell'uovo. I semi sono consumati soprattutto come snack in diversi paesi europei; dopo l'introduzione del lupino come ingrediente nelle farine di frumento il suo consumo in Europa si è molto diffuso. Per l'alto contenuto in proteine e aminoacidi essenziali, la farina di lupino trova impiego nella preparazione di biscotti, pasta, salse, ma anche come sostituto del latte e della soia. Il lupino inoltre non contiene glutine e può essere usato per la preparazione di cibi gluten-free. Infine date le sue proprietà emulsificanti, trova un discreto impiego nell'industria della carne e taglio a freddo¹⁵. Nella maggior parte dei casi, le reazioni allergiche al lupino sono state riportate in individui allergici alle arachidi (0,7-1,5% della



popolazione europea)¹⁶; tuttavia non può essere esclusa la possibilità di una sottostima dei casi di allergia, dal momento che fino a poco fa il lupino era un ingrediente non dichiarato in molti prodotti di panetteria e di carne. Sono possibili tre pattern clinici di allergia al lupino: 1) reazione dopo l'ingestione in individui allergici alle arachidi; 2) sensibilizzazione dopo ingestione in individui senza una nota allergia alle arachidi¹⁷; 3) sensibilizzazione e scatenamento dopo inalazione e esposizione occupazionale, in individui senza una nota allergia alle arachidi¹⁸. Dal punto di vista clinico, si passa da quadri locali lievi fino all'anafilassi sistemica.

Le proteine di *L. albus* sono rappresentate da 4 principali frazioni chiamate α , β , γ e δ -conglutina; sono tutte proteine d'immagazzinamento glicosilate; all'immunoblot la distribuzione prevalente è quella tra 43-45 kD. Uno studio controllato in pazienti allergici alle arachidi, ha messo in luce dal punto di vista clinico, una percentuale di cross-reattività del 30% con la farina di lupino¹⁹, ma sono state riportate anche percentuali più alte del 68%²⁰. È stata rilevata anche una stretta omologia nella struttura secondaria tra l'allergene maggiore del lupino e l'allergene maggiore della betulla Bet v 1, probabilmente irrilevante sul piano clinico. Le dosi di farina di lupino riportate in grado di scatenare reazioni cliniche variano da 265 a 1000 mg, ma non è stata stabilita una dose minima in grado di scatenare i sintomi²¹. Dal momento che sono state ben documentate reazioni allergiche al lupino, l'Autorità Europea per la Sicurezza degli Alimenti ha inserito il lupino nel gruppo di alimenti che, anche se presenti in minime quantità, devono essere dichiarati nelle etichette dei prodotti²².

Piselli (*Pisum sativum* - Pis s 1, Pis s 2, Pis s 5)

Dall'estratto del pisello sono state identificate tre bande proteiche di 20, 14 e 11 kD, che reagiscono con il siero di pazienti con allergia clinicamente manifesta ai piselli²³. La proteina di 11 kD, che appartiene alle albumine del pisello, è stata anche sequenziata²⁴. Sanchez-Monge et al.²⁵ nel 2004 hanno condotto uno studio su pazienti con allergia ai piselli, per caratterizzare i potenziali allergeni di questo legume. La catena iniziale della vicilina matura di 47kD, dopo proteolisi, darebbe origine a frammenti minori di 36, 32, 16 e 13 kD (Pys s 1); la prima e il frammento di 32kD sarebbero allergeni maggiori del pisello, mentre gli altri frammenti ne rappresenterebbero gli allergeni minori. Pys s 1 mostra un'elevata omologia di sequenza con Len c 1 (90% circa), da ciò l'elevata cross-reattività tra i due legumi. Un secondo tipo di allergene del pisello (Pys s 2) corrisponde ad una banda di 63kD; anche Pys s 2 sarebbe un allergene maggiore e appartarrebbe, come anche alcuni allergeni della soia, alla famiglia delle conviciline. Burks et al.²⁶ hanno evidenziato inoltre un'omologia del 60-65% tra la sequenza aminoacidica della vicilina del pisello e quella dell'arachide (Ara h 1) e recentemente analogie tra le glicinine di arachide (Ara h 3), soia e pisello^{27,28}.

I differenti legumi hanno proteine strutturali omologhe, ma che non sono ugualmente allergeniche, da qui la difficoltà nel distinguere le reazioni crociate *in vivo* e *in vitro*. Diversamente da quanto riportato nel Nord America, dove non ci sono evidenze significative di reazioni crociate sul piano clinico fra le leguminose (5% dei casi fra soia e arachidi)²⁹, nei paesi del Mediterraneo si osservano reazioni allergiche crociate molto più di frequente fra lenticchie e ceci o fra lenticchie e piselli, in una percentuale di casi compresa fra il 40 e l'80%. Sono state descritte anche reazioni crociate tra legumi e pollini; i fagioli e i ceci presentano *in vitro* la maggior reattività crociata con *Lolium perenne*, *Olea europea* e *Betula alba*, attribuibile in parte alla presenza di determinanti allergenici comuni ed in parte alla coesistenza di allergia ai pollini con quella ai legumi; meno probabile sembra l'implicazione di panallergeni³⁰. È importante porre enfasi sul fatto che, a dispetto di una cross-reattività immunologica evidente, la diagnosi di allergia ai legumi non può essere basata unicamente sul dosaggio delle IgE specifiche. La decisione di eliminare un legume dalla dieta dovrebbe essere basata su un challenge orale alimentare positivo.

Bibliografia

- 1 http://foodallergens.ifr.ac.uk/food.lasso?selected_food=21
- 2 Martínez San Ireneo M, Ibáñez Sandín MD, Fernández-Caldas E, et al. *Specific IgE levels to Cicer arietinum (Chick pea) in tolerant and nontolerant children: evaluation of boiled and raw extracts*. Int Arch Allergy Immunol 2000;121:137-43.
- 3 Martínez Alonso JC, Callejo Melgosa A, Fuentes Gonzalo MJ, et al. *Angioedema induced by inhalation of vapours from cooked white bean in a child*. Allergol Immunopathol 2005;33:228-30.
- 4 Dhyani A, Arora N, Jain VK, et al. *Immunglobulin E (IgE)-mediated cross-reactivity between mesquite pollen proteins and lima bean, an edible legume*. Clin Exp Immunol 2007;149:517-24.
- 5 Mur Gimeno P, Feo Brito F, Martín Iglesias A, et al. *Allergic reaction caused by a new hidden food, broad bean flour*. Allergy 2007;62:1340-1.
- 6 Faeste CK, Namork E, Lindvik H. *Allergenicity and antigenicity of fenugreek (Trigonella foenum-graecum) proteins in foods*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:187-94.
- 7 Ebo DG, Bridts CH, Mertens MH, et al. *Coriander anaphylaxis in a spice grinder with undetected occupational allergy*. Acta Clin Belg 2006;61:152-6.
- 8 Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM. *Allergy to fenugreek (Trigonella foenum-graecum)*. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:297-300.
- 9 Nicolle B. XXVI EAACI. June 9-13, 2007, Gothenburg, Sweden, Poster 1029.
- 10 Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-3.
- 11 Pascual CY, Fernandez-Crespo J, Sanchez-Pastor S, et al. *Allergy to lentils in Mediterranean pediatric patients*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:154-158.
- 12 Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM. *Chickpea: a major food allergen in the Indian subcontinent and its clinical and immunochemical correlation*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87:140-5.
- 13 Ibáñez Sandín D, Martínez San Ireneo M, Marañón Lizana F, et al. *Specific IgE determinations to crude and boiled lentil (Lens culinaris) extracts in lentil-sensitive children and controls*. Allergy 1999;54:1209-14.
- 14 http://foodallergens.ifr.ac.uk/food.lasso?selected_food=31
- 15 Kanny G, Guérin L, Moneret-Vautrin DA. *Risk of serious acute asthma due to lupine flour associated with peanut allergy*. Rev Med Interne 2000;21:191-4.
- 16 NDA. *The EFSA Journal* 2004;32:1-197.
- 17 Smith WB, Gillis D, Kette FE. *Lupin: a new hidden food allergen*. Med J Aust 2004;181:219-20.
- 18 Novembre E, Moriondo M, Bernardini R, et al. *Lupin allergy in a child*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1214-6.
- 19 Moneret-Vautrin DA, Guérin L, Kanny G, et al. *Cross-allergenicity of peanut and lupine: the risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:883-8.
- 20 Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guérin L. *Allergenicity of lupin flour*. Allergy Immunol 2002;34:213-217.
- 21 Peeters KA, Nordlee JA, Penninks AH, et al. *Lupine allergy: not simply cross-reactivity with peanut or soy*. J Allergy Clin Immunol 2007;120(3):647-53.
- 22 EU Labelling Direct. 2007, <http://www.foodallergens.info/Legal/Labeling/FoodList.html>.
- 23 Bernhisel-Broadbent J, Taylor S, Sampson HA. *Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. II. Laboratory correlates*. Allergy Clin Immunol 1989;84:701-9.
- 24 Gatehouse JA, Gilroy J, Hoque MS, et al. *Purification, properties and amino acid sequence of a low-Mr abundant seed protein from pea (Pisum sativum L.)*. Biochem J 1985;225:239-47.
- 25 Sanchez-Monge R, Lopez-Torrejón G, Pascual CY, et al. *Vicilin and convicilin are potential major allergens from pea*. Clin Exp Allergy 2004;34:1747-53.
- 26 Burks AW, Cockrell G, Stanley JS, et al. *Recombinant peanut allergen Ara h I expression and IgE binding in patients with peanut hypersensitivity*. J Clin Invest 1995;96:1715-21.
- 27 Rabjohn P, Helm EM, Stanley JS, et al. *Molecular cloning and epitope analysis of the peanut allergen Ara h 3*. J Clin Invest 1999;103:535-42.
- 28 Beardslee TA, Zeece MG, Sarath G, et al. *Soybean glycinin G1 acidic chain shares IgE epitopes with peanut allergen Ara h 3*. Int Arch Allergy Immunol 2000;123:299-307.
- 29 Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, et al. *The natural history of peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:367-374.
- 30 Ibáñez MD, Martínez M, Sánchez JJ, et al. *Legume cross-reactivity*. Allergol Immunopathol 2003;31:151-61.

BCM (Breve Corso Monotematico) Le Linee Guida sull'asma analizzate tramite l'AGREE

CONDUCONO

R. Cutrera, U. Pelosi

La valutazione delle Linee Guida sull'asma

D. Radzik

Pediatra di famiglia, Asolo (TV)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) / British Thoracic Society (BTS) UK 2007.

Le prime Linee Guida britanniche sulla gestione dell'asma bronchiale nell'adulto sono state pubblicate nel 1990 sul BMJ, in seguito a un'iniziativa comune fra la *British Thoracic Society* (BTS), il *Royal of College Physicians of London*, il *King's Fund Centre* e l'*Asthma UK*. Sono state aggiornate al 1993, una prima volta con l'aggiunta della parte relativa all'asma pediatrico e poi periodicamente con edizioni successive fino all'ultima, datata luglio 2007. Il SIGN ha prodotto finora un numero relativamente basso di Linee Guida (circa 100) in oltre 10 anni di attività dedicate a vari argomenti e la numero 50 è completamente dedicata alla metodologia adottata per produrre le sue Linee Guida: il rigore seguito è proverbiale.

In generale per ogni LG viene innanzi tutto creato un *gruppo multidisciplinare* di persone interessate al problema (sono scelte aree di patologie importanti per le quali ci sia incertezza di comportamento e variabilità di comportamento), formato da medici specialisti e di famiglia, ospedalieri e territoriali, infermieri, metodologi e rappresentanti dei pazienti.

Vengono fissate per ciascuna tappa di preparazione dei tempi ben definiti durante i quali viene condotta una analisi sistematica di tutta la letteratura disponibile sui singoli quesiti formulati dal gruppo, attraverso la ricerca in database elettronici, referenze bibliografiche di articoli, letteratura grigia e contatti con i fornitori.

Il tutto viene valutato dal gruppo in un primo meeting nazionale; poi sottoposto a revisione da parte di esperti esterni al gruppo e rivalutato nuovamente.

Dopo circa 2 anni di lavoro la Linea Guida viene pubblicata e costantemente aggiornata.

La LG n. 63 riguarda la gestione dell'asma bronchiale: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html>.

Il pannello è stato costituito di 24 persone (tra cui un farmacologo, un rappresentante della professione infermieristica, un rappresentante dei pazienti, e svariate figure mediche, internisti, pneumologi, pediatri, medici di emergenza, ecc.). Per ognuno dei 13 capitoli (diagnosi, trattamento, device, ecc.) vi è poi un differente gruppo multidisciplinare di revisori (per i device gli esperti sono 6), un gruppo di specialisti esterni incaricati di rivedere il testo e infine un gruppo addetto alla disseminazione della Linea Guida.

La Linea Guida è totalmente sostenuta con risorse pubbliche.

Viene ricercata sistematicamente nella letteratura la *migliore evidenza disponibile*, garantendo la miglior copertura degli studi al top della gerarchia (Revisioni Sistematiche, meta-analisi, Studi Clinici Randomizzati), basandosi su una strategia che utilizza dei filtri reperibili in: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>

Nell'introduzione viene esplicitato come sia stata adottata una *doppia scala di grading* per valutare ognuno degli interventi, riportando sia il livello delle evidenze (basato fondamentalmente sui diversi disegni di studio) che la forza delle raccomandazioni (Tab. I), enunciati distintamente per le tre classi di età considerate (adulti, bambini da 5 a 12 anni, bambini sotto i 5 anni).

Quest'ultima tuttavia dipende ancora in gran parte dal livello di evidenza: tiene infatti conto del disegno degli studi, della coerenza nei risultati tra diversi studi, e dall'applicabilità alla popolazione target (ma affermata in modo implicito).

Questo resta probabilmente l'unico aspetto non del tutto positivo della *metodologia SIGN*, perché non risulta conforme alle recenti innovazioni proposte dal gruppo internazionale GRADE (BMJ 2004) <http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm>.

TAB. I.

Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni utilizzate.

Levels of evidence	
1++	High quality meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1 -	Meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion
Grades of recommendation	
A	At least one meta analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

La Linea Guida britannica ha una *grande chiarezza espositiva*. Infatti per ogni singolo intervento affrontato viene presentata una breve sintesi della letteratura, con i livelli di evidenza in chiaro (da 1++ a 4); subito seguita dalla raccomandazione, corredato con il punteggio





assegnato alla sua forza (da A a D). A pagina 18 viene specificato quando incominciare una terapia farmacologica preventiva: L'esatta soglia di *quando iniziare* la terapia con steroidi inalatori non è stata stabilita con sicurezza ... dovrebbe essere considerata in presenza di uno qualsiasi dei seguenti situazioni:

1. riacutizzazioni di asma negli ultimi due anni;
2. utilizzo di beta-2 agonisti? 3 volte alla settimana;
3. sintomi? 3 volte alla settimana o risvegli dovuti all'asma una volta alla settimana.

Lo scopo è quello di mantenere i sintomi sotto controllo relativamente a:

- sintomi minimi durante il giorno e durante la notte;
- bisogno di farmaci di "sollevio" minimo;
- nessuna riacutizzazione;
- nessuna limitazione dell'attività fisica;
- normale funzionalità polmonare (in termini pratici FEV₁ e/o PEF > 80% del valore predetto o di quello migliore).

È prevista una *terapia graduale a step*:

Step 1. *Mild Intermittent Asthma*

Step 2. Terapia regolare preventiva

Step 3. Terapia aggiuntiva

Step 4. Controllo persistente scarso

Step 5. Uso frequente o continuo di steroidi orali

Conclusioni

Si tratta di una Linea Guida di grande rigore metodologico e trasparenza. Migliorerà ulteriormente quando adeguerà il metodo di grading alle recenti innovazioni.

Global Initiative for Asthma (GINA) 2006 USA

Non c'è un pannello organizzatore propriamente multidisciplinare, ma 3 gruppi di esperti di asma. Esistono dubbi sulla reale indipendenza degli estensori, dal momento che molti di loro hanno ricevuto benefici personali da aziende farmaceutiche e posseggono quote azionarie in industrie del farmaco. I metodi per la raccolta degli studi vengono descritti in maniera molto succinta, manca una graduazione della forza delle raccomandazioni, sembra di trovarsi di fronte ad un documento risultato del consenso di esperti che di una Linea Guida basata sulle evidenze. La modalità di presentazione delle raccomandazioni manca di chiarezza.

Quali conclusioni operative possiamo trarre da una simile analisi

L. Indinnimeo, F. Monaco, S. Lazzari, L. Leonardi, R.E. Papa, M. Duse
*Unità Operativa di Allergologia ed Immunologia Pediatrica,
Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma*

L'attacco acuto d'asma si può presentare con modalità diverse, sia per gravità che per sede ove si verifica. La corretta gestione richiede stretta collaborazione e percorsi terapeutici adeguati a vari livelli operativi, per il pediatra di famiglia, i medici di pronto soccorso, il personale infermieristico e, per quanto possibile, il bambino e la sua famiglia. Iniziare a casa il trattamento dell'attacco d'asma è la migliore strategia per evitare inutili ritardi, impedire il peggioramento dei sintomi, ridurre le visite d'urgenza e i ricoveri. Più raramente la crisi d'asma si può presentare come un evento rapidamente progressivo che necessita di un trattamento tempestivo e ben organizzato in strutture ospedaliere.

L'utilizzazione di percorsi diagnostico-terapeutici omogenei semplifica la gestione degli eventi critici e rappresenta un reale vantaggio per il paziente; inoltre costituisce uno strumento utile per il personale sanitario che può così disporre di elementi oggettivi per verificare il proprio *modus operandi*.

Sono state pubblicate le linee guida della Società Italiana di Pediatria (SIP) sul trattamento domiciliare e ospedaliero dell'attacco acuto di asma in età pediatrica¹ con l'obiettivo di fornire raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche per identificare e valutare i corretti

percorsi diagnostici e terapeutici, per evitare la sovrapposizione di interventi e per ottimizzare i risultati.

Queste linee guida sono rivolte ai pediatri, ai medici di medicina generale che lavorano sul territorio o in strutture ospedaliere, agli specialisti in medicina di urgenza e agli infermieri che si occupano di bambini con asma. Riguardano bambini di età superiore a 2 anni, non includono bambini con immunodeficienza congenita o acquisita, con cardiopatie emodinamicamente significative, con preesistente malattia polmonare cronica. Non vengono fornite indicazioni sulla gestione dell'attacco acuto d'asma in regime di ricovero.

Per la stesura delle linee guida, la SIP ha convocato una commissione con il supporto della Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP), della Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica (SIMEUP) e della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP). Questa commissione ha incluso esperti di pediatria generale, di pneumologia, di allergologia, di medicina di urgenza, di epidemiologia.

La redazione di queste linee guida è indipendente da fonti di supporto economico. Tutti coloro che hanno partecipato all'elaborazione delle linee-guida hanno dichiarato di non trovarsi in una posizione di conflitto d'interesse.

I quesiti clinici specifici affrontati nelle linee guida sono stati: 1) l'efficacia delle terapie farmacologiche e dell'ossigenoterapia per il trattamento dell'asma acuto; 2) le decisioni operative per il trattamento dell'asma acuto, in base alla gravità dell'episodio e alla risposta alle terapie iniziali.

Come documento di base sono state utilizzate le linee guida della gestione dell'asma acuto, redatte da una commissione della SIMRI e SIMEUP, nel 2001². L'aggiornamento delle suddette linee guida è stato effettuato tenendo conto delle indicazioni e della bibliografia provenienti dalle linee guida GINA 2006 (*National Heart, Lung and Blood Institute. "Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention". Revised 2006*)³, dalle linee guida del *National Heart, Lung and Blood Institute, (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, August 2007*⁴ e dalle LG BTS-SIGN 2005 (*British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. "British Guideline on the Management of Asthma". Revised 2005*)⁵. Inoltre è stata fatta una ricerca bibliografica degli ultimi 5 anni, utilizzando il data base Medline con motore di ricerca Pub-Med. È stato effettuato un grading delle evidenze reperite secondo lo schema proposto nella Tabella I. È da tener presente che il grado della raccomandazione si correla con la forza dell'evidenza e non necessariamente con l'importanza clinica della raccomandazione. Se, per la mancanza di forti evidenze, si ottengono raccomandazioni di grado basso in aree cliniche importanti, questo dovrebbe costituire uno stimolo a ulteriori rigorosi studi.

Una prima versione delle linee guida è stata sottoposta alla valutazione e condivisione della FIMMG (Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale).

Successivamente una versione non definitiva è stata presentata ad associazioni di infermieri, a FEDERASMA che rappresenta associazioni di pazienti asmatici e allergici; infine è stata discussa in un'assemblea nazionale di medici e personale sanitario interessati al problema. I commenti e le osservazioni raccolte sono state riviste dalla commissione e, se considerate adeguate, sono state inserite nel documento. L'asma è una malattia infiammatoria delle vie aeree che è caratterizzata da episodi ricorrenti di tosse, sibili, tachicardia, tachipnea, dispnea, difficoltà a parlare, senso di costrizione toracica e stato di ansia³⁻⁵.

È la malattia cronica più frequente in età pediatrica e rappresenta pertanto un importante problema di salute pubblica. Nonostante ciò per lungo tempo sono risultati carenti sia la conoscenza epidemiologica che quella eziologia della malattia. La necessità di maggiori informazioni sulla prevalenza della patologia asmatica nei bambini italiani ha indotto, nell'ambito dello studio *International Study of Asthma and*



TAB. I.

Livelli di prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
Forza delle raccomandazioni	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Allergies in Childhood (ISAAC) ⁶ la realizzazione nel 2002, in 13 centri di nove regioni italiane (Torino, Milano, Trento, Mantova, Bologna, Firenze/Prato, Empoli, Siena, Roma, Collesalvo/Tivoli, Cosenza, Bari e Palermo), del progetto "Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente - seconda fase" (SIDRIA-2). Dai dati dei soggetti intervistati mediante questionario standardizzato, compilato dai genitori, risulta che la prevalenza dell'asma nel corso della vita è 9,3% tra i bambini di 6-7 anni (n. 20.016) e 10,3% tra gli adolescenti di 13-14 anni

(n. 16.175) ⁷. Rispetto agli altri Paesi partecipanti ad ISAAC, l'Italia si conferma in una fascia a prevalenza medio-bassa per i disturbi respiratori. L'attacco acuto di asma è una condizione frequente ed è causa di un elevato numero di prestazioni in Pronto Soccorso e di ricoveri in ospedale. Ciò può rappresentare una misura di gravità dell'episodio, ma molto più spesso dipende dalla mancanza di un piano prestabilito con il medico curante per trattare l'attacco acuto, dalla scarsa conoscenza della malattia da parte del bambino e dei suoi genitori che continuano a privilegiare l'ospedale per ricevere le cure primarie. Lo studio SIDRIA-2 fornisce un importante contributo conoscitivo a livello nazionale anche sugli accessi ai servizi sanitari per asma ⁸. La prevalenza di accessi al Pronto Soccorso nei 12 mesi precedenti l'intervista è del 10% nei bambini (n. 1210) e nei ragazzi (n. 750) con "asma corrente". Circa il 3% dei bambini/ragazzi con asma corrente è ricoverato per asma negli ultimi 12 mesi e oltre il 30% almeno una volta nella vita.

Le linee guida SIP ¹ rappresentano raccomandazioni sul trattamento domiciliare e ospedaliero dell'attacco acuto di asma in età pediatrica e non devono essere considerate come il trattamento standard. Naturalmente le decisioni ultime su una particolare procedura clinica o su un programma terapeutico devono essere prese dal medico, discutendo le varie opzioni con i pazienti, alla luce delle scelte disponibili, dei bisogni e delle condizioni del paziente stesso.

Bibliografia

- 1 Indinnimeo L, Barbato A, Cutrera R, et al. *Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria*. Ital J Pediatr 2008;33(Suppl 1):S14-S33.
- 2 Di Pietro P, Indinnimeo L, Da Dalt L, et al. *Gestione dell'asma acuto in un Pronto Soccorso Pediatrico*. Pediatria d'Urgenza 2001;68:740-59.
- 3 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 2006.
- 4 National Heart, Lung and Blood Institute. *Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. N 08-4051, August 2007.
- 5 British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma*. Revised 2005.
- 6 The ISAAC Steering Committee. *Worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: the International Study of Asthma Allergies in childhood*. Lancet 1998;351:1225-32.
- 7 Sestini P, De Sario M, Bugiani M, et al. *La prevalenza di asma e allergie nei bambini e adolescenti italiani. I risultati del progetto SIDRIA-2*. Epidemiol Prev 2005;29:S24-S31.
- 8 Bellasio M, Pistelli R, Rusconi F, et al. *Ricorso alle cure per asma in bambini e adolescenti italiani*. Epidemiol Prev 2005;29:S70-S76.

Mercoledì 15 aprile 2009 - ore 18.00-20.00

SALA ORANGE I

Consegna premi SIAIP - Mead Johnson

CONDUCE

F. Paravati

Le Società Scientifiche oggi: tra ricerca, comunicazione e formazione

F. Paravati

UOC di Pediatria, Azienda Sanitaria Provinciale, Crotone

Tra i ruoli di una società scientifica (SS) la promozione della ricerca, la realizzazione della formazione continua dello specialista e la

diffusione dell'informazione scientifica ai medici ed ai pazienti sono sicuramente i più importanti.

La ricerca scientifica in Italia è penalizzata da scarsi investimenti. Nel 2006 i fondi per la ricerca sono stati infatti solo l'1,1% del Prodotto Interno Lordo (PIL), ben al disotto degli altri Stati europei come la Svezia (3,9%) o la Francia (2,1%), gli Stati Uniti (2,6%) o il Giappone



(3,3%) e nel prossimo futuro questa tendenza quasi certamente non si modificherà a causa dell'attuale crisi economica.

Nonostante questo, la ricerca nelle SS può essere incrementata implementando i rapporti con la ricerca europea ed internazionale e, nel nostro paese, con le altre specialità e con la ricerca di base.

Anche nell'ambito della formazione è necessario che le SS adottino idonee strategie per migliorare la capacità dei ricercatori di ideare, condurre e valutare gli studi clinici ed analizzare le revisioni della letteratura secondo i più recenti strumenti che vengono forniti dalla medicina basata sull'evidenza (*evidence based medicine EBM*).

La formazione degli specialisti è un altro importante compito delle SS, che devono garantire ai cittadini ed alle istituzioni sanitarie la qualità delle prestazioni fornite da questi professionisti sostenendo inoltre la continuità della formazione scientifica.

Le SS devono altresì garantire la qualità degli eventi formativi, valutando con attenzione i possibili conflitti d'interesse che potrebbero insorgere, considerato che l'industria sostiene in larga misura la formazione scientifica. Questa problematica è presente in tutto il mondo, infatti negli Stati Uniti le sponsorizzazioni dell'industria farmaceutica nel 2007 corrispondono a circa il 60% delle entrate dell'*Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME)*, l'ente che governa la formazione scientifica. Questa tematica è quanto mai attuale tanto che da più parti viene oggi auspicata l'assoluta indipendenza della formazione scientifica dalle sponsorizzazioni industriali. In Italia sono presenti codici di autoregolamentazione sia dell'industria che degli operatori sanitari, tuttavia esiste una reale difficoltà nell'applicazione di queste norme che vengono molto spesso disattese. Altra problematica attuale è l'elevato numero di eventi scientifici non sempre di adeguato livello culturale. A tal proposito sarebbe opportuno che le SS limitassero i patrocinii a quelli con elevato contenuto culturale.

Anche se probabilmente non esistono ricette sicuramente efficaci, forse occorre ripensare ad una ricerca e formazione attuate con risorse indipendenti.

Va inoltre considerato che i continui progressi della tecnologia sono in grado di aprire nuove possibilità nella formazione e nella didattica. A tal proposito la multimedialità offre sicuramente prospettive interessanti e la formazione a distanza potrà sicuramente occupare uno spazio importante nell'aggiornamento professionale, considerato che l'attuale crisi economica inciderà negativamente nel breve e medio periodo sugli eventi formativi residenziali.

In quest'ottica è facile prevedere che la telecomunicazione con forum di discussione e video conferenze sicuramente avranno un considerevole sviluppo.

Le SS devono essere quindi pronte a cogliere questi cambiamenti e ad adoperarsi per sviluppare e diffondere queste nuove tecniche di comunicazione.

Un'altra possibilità è lo sviluppo di network in ambito locale, regionale e nazionale che coinvolga gli specialisti di settore. L'incremento di queste reti permettendo un miglioramento sia nell'acquisizione di dati che nella condivisione di risultati consentendo in ultimo la crescita professionale degli stessi operatori.

L'educazione sanitaria del paziente è un altro dei compiti delle SS, poiché la diffusione delle conoscenze scientifiche al paziente permette di migliorare la cultura della malattia, aumentare l'adesione al trattamento terapeutico e quindi, in definitiva, incidere positivamente sul suo stato di salute.

La comunicazione al paziente dev'essere un impegno delle SS anche per contrastare la diffusione nella rete telematica di false informazioni non corrette relative a procedure diagnostiche e terapeutiche che spesso oltre a compromettere il suo stesso stato di salute determinano anche un danno economico. È quindi necessario che siano attivati anche sul web progetti mirati alla diffusione di corrette informazioni scientifiche destinate ai pazienti e alle loro famiglie.

In ultimo occorre rafforzare l'alleanza con le associazioni dei pazienti, come avviene anche in campo internazionale, per esempio nella *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD)*, che riunisce SS, associazioni di pazienti, organismi di governo, aziende private e farmaceutiche attivando percorsi comuni per migliorare l'assistenza al paziente con malattie respiratorie croniche.

In conclusione, la moderna società scientifica deve, oggi, tentare di risolvere i problemi legati al conflitto d'interesse, proporre alleanze strategiche in campo nazionale/internazionale per favorire la ricerca, adeguarsi alle nuove tecnologie di formazione/informazione, proporre collaborazioni con le associazioni dei pazienti per migliorare l'informazione e l'assistenza al paziente e raggiungere più facilmente un dialogo costruttivo con le istituzioni governative per partecipare ai programmi di assistenza sanitaria.

Bibliografia essenziale

- Boat TF. *The future of pediatric research*. J Pediatr 2007;151:S21-S27.
- Steinbrook R. *Financial support of continuing medical education*. JAMA 2008;299:1060-2.
- Braido F, Popov T, Ansotegui IJ, et al. *Continuing Medical Education: an international reality*. Allergy 2005;60:739-42.
- Accreditation Council for Continuing Medical Education. Annual report data 2007. http://www.accme.org/index.cfm/ta/home.popular/popular_id/127a1c6f-462d-476b-a33a-6b67e131ef1a.cfm Accessed February 08, 2009.
- Malling HJ. *Objectives of training and specialty training core curriculum in allergology and clinical immunology*. Allergy 2006;59:579-88.
- Jose Bonner J. *Changing strategies in science education*. Science 2004;306:228.
- Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (<http://www.fism.net>).
- Frew AJ. GA2LEN – The Global Allergy and Asthma European Network. Clinical & Experimental Allergy 2005;35:122-5.

Spazio Commissione Immunologia

COORDINATORE

A. Soresina

CONDUCONO

C. Pignata, A. Soresina

L'antibiotico profilassi: come e per chi

P. Bertolini, V. Raggi

Oncoematologia e Pediatria, Parma

L'utilizzo appropriato della terapia antibiotica è studiato con attenzione nella letteratura medica degli ultimi anni. La profilassi antibiotica propriamente detta è riservata a poche situazioni ben definite, mentre altri usi della profilassi sono obsoleti. L'emergenza di specie batteriche resistenti agli antibiotici è divenuta una preoccupazione crescente ed è imputata in parte anche all'utilizzo inappropriato degli antibiotici, soprattutto nelle infezioni delle alte vie aeree.

Febbre reumatica

La febbre reumatica è la più importante causa di patologia cardiaca acquisita in età pediatrica e nel giovane adulto. Nel mondo, oltre 12 milioni di persone sono affetti da febbre reumatica e da cardite, causa di circa 400.000 decessi l'anno (WHO/ISFC 1995). La prevenzione primaria si basa principalmente sul miglioramento di fattori socio-economici e su un'adeguata educazione sanitaria. Una singola somministrazione di penicillina per via intramuscolare o un ciclo di amoxicillina per 10 giorni per os sono efficaci nel ridurre l'incidenza di malattia reumatica acuta dopo un episodio di faringotonsillite da *Streptococcus Beta Emolitico di gruppo A*¹. La prevenzione secondaria, è volta a evitare la riattivazione della malattia in corso di nuove infezioni da SBEA. I dati disponibili evidenziano che la regolare profilassi antibiotica può prevenire o significativamente ridurre lo sviluppo di valvulopatie e di cardite reumatica, riducendo di conseguenza la mortalità della malattia². Le più recenti raccomandazioni identificano nella penicillina intramuscolo ogni 14-21 giorni l'antibiotico di scelta nelle aree a elevata incidenza di malattia reumatica e nelle popolazioni ad alto rischio³.

Endocardite batterica

L'endocardite batterica è una patologia rara (5-7 casi/100.000 abitanti/anno) gravata da elevate morbilità e mortalità. In soggetti affetti da cardiopatia congenita o acquisita, in cui è presente un danno endoteliale, una batteriemia può determinare lo sviluppo di endocardite. Batteriemie transitorie sono state riscontrate a seguito di procedure medico-chirurgiche a carico del cavo orale, dell'apparato digerente e del tratto urogenitale⁴. Le prime linee guida sulla prevenzione dell'endocardite batterica furono pubblicate nel 1955 dall'*American Heart Association* (AHA) e da allora sono state più volte rivisitate. Dal 2007 l'AHA raccomanda che la profilassi dell'endocardite batterica venga riservata ai soggetti cardiopatici ad alto rischio e non più a quelli a rischio moderato sottolineando aspetti fino ad ora poco considerati:

- l'assenza di studi nell'uomo che abbiano dimostrato la reale efficacia della profilassi antibiotica;
- la consapevolezza che atti quotidiani, come lavarsi i denti, utilizzare il filo interdentale, masticare, siano responsabili di una batteriemia cumulativa superiore a quella transitoria da procedure invasive;
- la bassa incidenza di endocardite batterica a fronte dell'enorme numero di profilassi antibiotiche effettuate⁵.

Infezioni ricorrenti delle vie urinarie e reflusso vescico-ureterale

Le infezioni delle vie urinarie (UTI) sono frequenti in età pediatrica

(prevalenza del 5-10%). Causate nell'80% dei casi da *Escherichia Coli*, in acuto richiedono un trattamento antibiotico. Circa il 50% dei bambini con UTI sintomatica presenterà nuovi episodi di malattia. Al fine di prevenire le reinfezioni e il rischio di pielonefrite e danno renale associato, si ricorre alla profilassi antibiotica a basso dosaggio a lungo termine. Tuttavia, i dati a favore sono scarsi e le evidenze deboli. Da uno studio di Conway del 2007, emerge che la profilassi antimicrobica non modifica in modo significativo il rischio di UTI ricorrenti, mentre aumenta il rischio di resistenza antibiotica⁶. La Cochrane review del 2006 sottolinea come dagli studi disponibili non emerga una reale evidenza dell'efficacia dell'antibiotico-profilassi e come non vi sia chiarezza in merito al dosaggio ottimale da utilizzare ed alla durata della profilassi.

Circa un terzo dei bambini con infezione delle vie urinarie risulta essere affetto da reflusso vescico-ureterale (VUR) condizione che predispone alle UTI ricorrenti e al danno parenchimale renale permanente. Non sono chiare le evidenze riguardo le diverse opzioni terapeutiche disponibili.

La Cochrane review del 2007 sulla terapia medica del VUR primitivo ha evidenziato che i bambini trattati con profilassi antibiotica giornaliera, quelli con profilassi antibiotica intermittente e quelli non trattati, non differiscono significativamente né per quanto riguarda il rischio di UTI ricorrenti, né per quanto riguarda il rischio di sviluppare nuove cicatrici renali. Ancora una volta il numero di pazienti arruolati è troppo esiguo per conclusioni definitive, soprattutto se si considera il gruppo di soggetti con VUR di IV o V grado⁷. Le indicazioni alla durata della profilassi variano in relazione a: età, grado del reflusso, frequenza delle UTI, entità del danno renale. Diversi studi, hanno indicato che terminare la profilassi in età pre-scolare/scolare in soggetti selezionati con VUR persistente non determina un aumento del rischio di UTI sintomatiche e conseguente danno renale⁸.

Meningite da *Neisseria Meningitidis*

La meningite da *Neisseria Meningitidis*, diplococco Gram negativo che risiede a livello rinofaringeo nel soggetto portatore, ha un'incidenza annua variabile tra 1-3 casi/100.000 abitanti nei paesi occidentali, principalmente durante la stagione inverno-primavera ed interessa soprattutto l'età pediatrica (60-90% dei casi). Si tratta di una patologia gravata da elevate morbilità e mortalità, nonostante un'adeguata e precoce terapia antibiotica.

Non è possibile in ambiente domestico stabilire con precisione le sorgenti d'infezione e i tempi del contatto. Nonostante non esistano evidenze definitive, le linee guida PHLS raccomandano che gli individui a contatto stretto e prolungato con il caso indice siano identificati e trattati con Rifampicina o Ciprofloxacina⁹. La profilassi antibiotica con Rifampicina o con Ciprofloxacina è raccomandata per tutti gli operatori sanitari le cui vie aeree siano direttamente esposte al contatto con saliva e/o secrezioni di un paziente affetto o probabilmente affetto da meningite meningococcica. Viceversa, la profilassi non è raccomandata in caso di mancata chiara esposizione¹⁰.

Infezione da *Streptococcus gruppo B* in epoca perinatale

Lo *Streptococcus* di gruppo B (GBS) è il principale responsabile di sepsi in epoca perinatale. Le prime linee guida per la prevenzione dell'infezione da GBS nel neonato risalgono al 1996 e raccomandano che





tutte le gestanti a 35-37 settimane di gestazione siano coinvolte in un programma di screening, che prevede l'esecuzione di un tampone vaginale, e che tutte le portatrici di GBS siano sottoposte a profilassi antibiotica intrapartum con penicillina G o ampicillina (il trattamento non è invece indicato in caso di taglio cesareo programmato, con membrane integre). Dal 1996 ad oggi, si è verificata una riduzione del 70% delle infezioni da GBS ad insorgenza precoce e dati recenti mostrano una continua flessione nell'incidenza annua della patologia da GBS nel neonato ¹¹.

Infezioni respiratorie ricorrenti

Nonostante si tratti di una condizione fondamentalmente benigna, la gestione del bambino con IRR rappresenta spesso un problema per il Medico Curante.

La definizione d'infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) è stata formulata dal Gruppo di Studio di Immunologia della SIP negli anni 70 ¹². Le IRR non sono dovute a un difetto di difese immunitarie ma alle normali conseguenze della prima esposizione a un gran numero di agenti infettivi nell'età pediatrica. Gli episodi infettivi hanno caratteristiche e durata considerabili normali.

I fattori ambientali sono riconosciuti di primaria importanza nel determinare l'incidenza di IRR: l'inserimento precoce in comunità infantile, la numerosità dei bambini frequentati e il tempo passato in comunità; l'inquinamento domestico da fumo di sigaretta, umidità, muffe; l'inquinamento atmosferico.

L'approccio terapeutico comprende l'esclusione di fattori patologici favorenti come l'allergia, l'asma e l'ipertrofia adeno-tonsillare. L'utilizzo dei cosiddetti immunomodulanti non ha mai avuto una validazione da studi controllati. Il trattamento antibiotico profilattico che in passato è stato ipotizzato, non è più considerato corretto ¹³.

In letteratura è possibile trovare lavori che sostengono il beneficio apportato da una profilassi antibiotica in caso di IRR, soprattutto per quanto riguarda le otiti medie acute ricorrenti (OMA).

Uno dei più citati è stato pubblicato nel 1989 dal gruppo di Milano del prof. Principi. Indagati 96 bambini con precedenti di OMA da almeno 6 mesi. Venti dei 66 bambini del gruppo in profilassi antibiotica (con amoxicillina o cotrimoxazolo) hanno sviluppato successivi episodi di OMA contro 19 dei 30 bambini nel gruppo placebo. Non era differente, però la percentuale di sviluppo di effusione catarrale nell'orecchio medio (OME) ¹⁴.

La letteratura più recente però critica nettamente la scarsa efficacia della profilassi antibiotica nella prevenzione delle infezioni respiratorie e delle otiti ricorrenti. La pubblicazione su JAMA di Williams ha analizzato i dati di 33 studi pubblicati dal 1966 al 1993. Solo 9 studi sono stati considerati validi e dai loro dati (958 pazienti) si ricava un vantaggio dell'antibiotico-profilassi di solo 0,11 episodi di OMA per paziente e per mese. Gli studi riferiti allo sviluppo a breve di otite media effusiva hanno evidenziato un vantaggio dell'antibiotico di 0,16, mentre nessuna differenza è emersa tra antibiotico e placebo sull'evoluzione a lungo termine in OME ¹⁵.

Nell'OME cronica, gli Autori concordano che un periodo di trattamento antibiotico può essere indicato prima dell'intervento chirurgico di drenaggio trans timpanico e/o di adenoidectomia.

La profilassi antibiotica prolungata è associata ad aumento degli effetti collaterali dell'antibiotico, di reazioni avverse e all'insorgenza di resistenze.

Le reviews non solo non giustificano l'uso dell'antibiotico su lunghi periodi come profilassi, ma tendono anche a porre l'attenzione sull'inefficacia dell'uso precoce dell'antibiotico nelle infezioni delle alte vie aeree per prevenirne le complicanze come l'otite media o la sinusite.

Uno studio finlandese pubblicato nel 1995 ha analizzato l'efficacia dell'utilizzo precoce dell'antibiotico in corso d'infezione delle alte vie aeree (URI) nel prevenire la ricorrenza di OMA. Su 104 bambini che hanno completato lo studio, non è stata dimostrata un'efficacia.

Lo studio pone attenzione anche alla patogenesi delle URI che nella maggior parte dei casi è virale. I virus più spesso individuati sono RSV, influenza e rinovirus ¹⁶. Alla stessa conclusione giunge uno studio francese multicentrico del 2002 su 203 bambini di età inferiore a 3 anni, trattati con amoxicillina-clavulanato o placebo dopo 36 ore dai primi sintomi di URI. La differenza tra i due gruppi secondo gli autori, non era sufficiente a giustificare l'utilizzo precoce dell'antibiotico ¹⁷. Le linee guida attuali del trattamento dell'OMA consigliano la prescrizione immediata dell'antibiotico solo nei bambini sotto i 6 mesi con otite e nei bambini di età inferiore a 2 anni con diagnosi certa di otite media acuta o con sintomi importanti (febbre > 39° o otalgia severa). Nei bambini di più di 2 anni senza sintomi importanti, si consiglia un atteggiamento di attesa, poiché si considera che, con adeguata sorveglianza clinica, il rischio di mastoidite o di complicanze batteriche gravi sia minimo ¹⁸.

Circa il 5-10% delle infezioni respiratorie nei bambini con IRR si complica con una sinusite. Nuovamente i fattori di rischio evidenziati sono legati alle condizioni ambientali ma con una maggior prevalenza di associazione alla rinite allergica. La Cochrane review del 2008 sostiene che l'80% dei casi migliora spontaneamente anche senza terapia antibiotica in circa due settimane, ma una review precedente della stessa Cochrane del 2007 raccomanda l'uso dell'antibiotico nei bambini con sintomi importanti (febbre, dolore, secrezione purulenta) per evitare il rischio di complicanze gravi ^{19 20}.

Antibiotico profilassi nell'asplenia o iposplenia

Il rischio di sviluppare infezioni batteriche gravi è una complicanza importante dell'asplenia (chirurgica o congenita) e iposplenia, soprattutto in bambini di meno di 5 anni. La milza fornisce la risposta IgM primaria più efficiente contro i batteri capsulati. Un volume splenico critico efficiente e un sistema vascolare splenico intatto sono indispensabili. Il tasso di mortalità delle sepsi associate al deficit splenico è del 50-70%. Le cause d'iposplenismo funzionale sono molte: emoglobinopatie (SS, SC, S/Beta thal), istiocitosi, anemia di Fanconi, malattie autoimmuni, celiachia, tesaurosismi, alterazioni vascolari, irradiazione splenica. Nei bambini con anemia falciforme soprattutto sotto i 3 anni, l'efficacia della profilassi antibiotica contro le infezioni da pneumococco è stata dimostrata da studi randomizzati, mentre non ci sono studi condotti con altrettanto rigore nelle altre popolazioni di asplenic o iposplenic. Data l'alta mortalità delle sepsi da *S pneumoniae* nei bambini con iposplenia sotto i 5 anni la profilassi antibiotica è indicata. La vaccinazione preventiva contro i germi capsulati è raccomandata e resta però indispensabile instaurare un'adeguata terapia in caso d'infezione. Le Società Pediatriche Americana e Canadese raccomandano la profilassi antibiotica con penicillina V o amoxicillina fino all'età di 5 anni negli iposplenic e almeno per 1 anno dopo la splenectomia ²¹.

Antibiotico profilassi nei pazienti oncologici in neutropenia

Le infezioni batteriche rappresentano un'importante causa di morbidità e mortalità nei pazienti oncologici, soprattutto nella fase di depressione midollare da chemioterapia. Negli ultimi anni la terapia di supporto ha raggiunto notevole efficacia nella gestione di queste complicanze, tanto che dal 1994 i trial dell'EORTC hanno registrato una riduzione della mortalità al 7%, attraverso la strategia dell'inizio precoce di una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro con antibiotici attivi al primo segno d'infezione ²².

La profilassi di routine con fluorochinoloni dei pazienti neutropenic, è risultata efficace nel ridurre gli episodi infettivi, ma non la si raccomanda a causa della maggior insorgenza di germi gram-negativi resistenti ai fluorochinoloni. La profilassi deve essere limitata al singolo paziente in situazioni di rischio specifico. Le evidenze segnalano che pazienti leucemici adulti e quelli sottoposti a trapianto di midollo autologo possono beneficiare della profilassi con chinolonici, mentre nei pazienti con tumori solidi conviene riservare questi antibiotici alla terapia ²³.

Nei pazienti pediatrici uno studio in doppio cieco condotto nei centri AIEOP da Castagnola ha suggerito una possibile efficacia dell'amoxicillina/clavulanato nel ridurre il numero e l'impatto degli episodi febbrili d'infezione in neutropenia; il basso potere statistico dello studio non ha portato a considerare questo risultato come conclusivo²⁴. Le attuali linee guida in Ematologia Pediatrica raccomandano solo la profilassi con cotrimoxazolo contro la *Pneumocystis carinii* e l'immediata terapia antibiotica con farmaci endovenosi ad ampio spettro in caso di febbre in neutropenia.

Bibliografia

- Robertson, Volmink, Marosi. *Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis*. BMC Cardiovascular Disorders 2005;11:20.
- Manyemba, Mayosi. *Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever*. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD002227.
- Lue, Wu, Wang. *Three versus four week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrence of rheumatic fever*. Pediatrics 1996;97:994-8.
- Lockart PB. *The risk for endocarditis in dental practice*. J Clin Periodontol 2000;23:127-35.
- Wilson, Tauber, Gewitz, et al. *Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines from American Heart Association*. Circulation 2007;116:1736-54.
- Conway, Cnaan, Zaoutis, et al. *Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials*. JAMA 2007;298(2):179-86.
- Hodson, Wheeler, Vilmachandra, et al. *Interventions for primary vesicoureteric reflux*. Cochrane Data Syst Rev 2007;3:CD002227.
- Al-Sayyad, Pike, Leonard. *Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux?* J Urol 2005;174:1587-9.
- PHLS Meningococcal Infections Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. *Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control*. Commun Dis Rep CDR Review 1995;5:189-95.
- Stuart, Gilmore, Ross, et al. *Preventing secondary meningococcal disease in health care workers: recommendations of a working group of the PHLS Meningococcus Forum*. Commun Dis Public Health 2001;4:102-5.
- Schrag, Phil, Zywicki, et al. *Group B Streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis*. N Engl J Med 2000;342:15-20.
- De Martino, Vierucci, Appendino, et al. *Children with recurrent respiratory infections*. Immunol Pediatr 1981;4:76-81.
- De Martino, Ballotti. *The child with recurrent respiratory infections: normal or not?* Pediatr Allergy Immunol 2007;18 (S18):13-18.
- Principi, Marchisio, Massironi, et al. *Prophylaxis of recurrent acute otitis media and middle ear effusion. Comparison of amoxicillin with sulfamethoxazole and trimethoprim*. Am J Dis Child. 1989;143:1414-8.
- Williams, Chalmers, Stange, et al. *Use of antibiotics in preventing acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta-analytic attempt to resolve the brouhaha*. JAMA 1993;270:1344-51.
- Heikkinen, Ruuskanen, Ziegler, et al. *Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media*. J Pediatr 1995;126:313-6.
- Autret-Leca, Giraudeau, Ployet, et al. *Amoxicillin-clavulanic acid is ineffective at preventing otitis media in children with presumed viral upper respiratory tract infection: a randomized double-blind equivalence, placebo-controlled trial*. Br J Clin Pharmacol 2002;54:652-6.
- Lieberthal A. *Acute otitis media guidelines: review and update*. Current Allergy and Asthma Reports 2006;6:334-41.
- Ahovuo-Saloranta, Borisenko, Kovanen, Varonen, et al. *Antibiotics for acute maxillary sinusitis*. Cochrane Database Syst Rev 2008;2.
- Morris, Leach. *Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children*. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3.
- Price, Blanchette, Ford-Jones. *The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia*. Infect Dis Clin N Am 2007;21: 697-710.
- EORTC. *International Antimicrobial Therapy Project Group*. J Infect Dis 1978;137:14-29.
- Viscoli. *Antibacterial prophylaxis in neutropenic patients*. Int J Antimicrobial Agents 2007;(30 S):S60-65.
- Castagnola, Boni, Giachino, et al. *A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial of amoxicillin-clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer*. Pediatr Infect Dis J 2003;22:359-65.

I difetti dei granulociti: approccio diagnostico e terapeutico

B. Martire, G. Lassandro

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

I granulociti neutrofili costituiscono la prima linea di difesa contro le infezioni batteriche e fungine, esplicando funzioni diverse ordinatamente concatenate e perfettamente integrate con quella del sistema monocitico-macrofagico e dei linfociti. Per procedere alla rimozione dei microrganismi i granulociti devono raggiungere il luogo di infezione mediante movimenti attivi (*chemiotassi*), contattare e ingerire l'agente estraneo (*fagocitosi*) e infine procedere alla digestione di quanto fagocitato (*attività microbicida*). Difetti numerici di queste linee cellulari o delle loro funzioni biologiche si traducono clinicamente in un'aumentata suscettibilità alle infezioni che tendono a cronicizzare e che spesso si rivelano scarsamente sensibili alla antibiotico-terapia. Le infezioni si localizzano, come è ovvio, a livello di cute, mucose e linfonodi, che costituiscono le prime barriere anatomiche all'invasione microbica: da qui si diffondono assai frequentemente ai polmoni ed alle ossa, sede privilegiata delle complicanze infettive viscerali. Bronchiti, broncopneumoniti, stomatiti, gengiviti, ascessi (cutanei, periorali, sub frenici) e linfadeniti caratterizzano i difetti numerici e funzionali più severi dei PMN.

I difetti a carico dei granulociti neutrofili possono essere di tipo quantitativo o funzionale, riguardare cioè la capacità delle cellule di raggiungere il focolaio d'infezione, di fagocitare il microrganismo o di eliminarlo attraverso il proprio corredo enzimatico.

Diagnosi differenziale dei difetti granulocitari

Al sospetto di deficit a carico dei granulociti si perviene di fronte a soggetti con infezioni precoci e spesso gravi di origine batterica e fungina, che tendono all'ascensuazione o alla disseminazione sistemica. I deficit primitivi dei neutrofili comprendono forme di neutropenia (cronica o ciclica), deficit di espressione di proteine di adesione (LAD) e disturbi funzionali (in particolare CGD). L'emocromo sarà immediatamente di ausilio, rivelando una neutropenia o una neutrofilia; tanto la CGD quanto soprattutto il LAD decorrono con neutrofilia. La presenza di granuli giganti nel citoplasma consente di sospettare la sindrome di Chediak-Higashi. La persistenza della neutropenia una volta superato l'episodio acuto richiede che venga esplorata la possibilità di una forma cronica severa, possibilmente congenita (malattia di Kostmann): si impone l'agoaspirato midollare, che rivela tipicamente un blocco maturativo allo stadio di promielocito o mielocito. Il recidivare d'infezioni in un bambino nel quale sia stata documentata una neutropenia, poi regredita, suggerisce l'opportunità di ripetere settimanalmente, per 1 mese e mezzo, l'emocromo, al fine di accertare o escludere una neutropenia ciclica. La diagnosi di LAD di tipo 1 si basa su dati clinici suggestivi e sul riscontro di leucocitosi neutrofila marcatissima; la conferma viene dalla dimostrazione dell'assenza di espressione in membrana della molecola CD18, che entra nella costituzione delle beta2-integrine leucocitarie e che è essenziale per la extravasazione dei leucociti verso le sedi d'infezione. Nel più raro LAD di tipo 2, dovuto a problemi di metabolismo del fucosio, all'aumentata suscettibilità alle infezioni con incapacità dei neutrofili di raggiungere le sedi di flogosi (con conseguente neutrofilia) si associano dismorfismi facciali e ritardo mentale; la conferma diagnostica viene dalla mancata espressione di sialil-Lewis X, una glicoproteina fucosilata, sulla superficie dei neutrofili, e dal riscontro del fenotipo Bombay all'analisi del gruppo eritrocitario.

Un fenotipo caratterizzato da asimmetria facciale, lineamenti grossolani e fronte prominente, con suscettibilità alla formazione di ascessi freddi cutanei e polmonari o candidiasi mucocutanea, associato a livelli molto elevati di IgE plasmatiche (> 2000 UI/ml) e ipereosinofilia, deve far porre il sospetto di Sindrome da IperIgE. In questa malattia il difetto di chemiotassi è dovuto ad una aumentata produzione IgE mediata di istamina da parte delle cellule mononucleari, che inibisce la motilità dei granulociti neutrofili.





Gravi infezioni di origine batterica o fungina, specie se con tendenza all'ascessualizzazione o a localizzazione profonda, devono far ipotizzare la Malattia Granulomatosa Cronica, che deriva da un difetto funzionale del complesso enzimatico NADPH-ossidasi, essenziale per la produzione, da parte dei fagociti, di radicali liberi dell'ossigeno e altre sostanze ad attività microbica. Il test di laboratorio più sensibile per la diagnosi è l'analisi citofluorimetrica con DHR123 del burst respiratorio, che esplora assai efficacemente l'attività NADP-ossidasi dei neutrofili.

Di scarsa utilità pratica risultano lo studio della fagocitosi e della chemiotassi in quanto si tratta di test poco specifici, difficilmente standardizzabili e spesso di difficile interpretazione.

Per molte delle patologie summenzionate è oggi possibile eseguire l'analisi di mutazione cioè la ricerca del difetto genico della malattia, cosa che rappresenta il gold standard della diagnosi e che consente anche di eseguire una diagnosi prenatale.

Elementi di terapia

Il trattamento di pazienti con difetto dei granulociti richiede alcune misure generali e altre più specifiche diverse a seconda del tipo di patologia. In ogni caso, obiettivo fondamentale è quello di prevenire gli episodi infettivi. Questo si basa su misure d'igiene scrupolose, ma anche sul ricorso a farmaci e ad altre misure d'intervento medico. È importante mantenere una buona igiene orale e cutanea e la pronta pulizia di tagli superficiali, abrasioni ed ecchimosi, per prevenire le infezioni locali. Tutte le vaccinazioni possono essere somministrate in conformità con l'abituale protocollo vaccinale. La terapia della CGD si basa su una rigorosa e continuativa profilassi antimicrobica e antifungina, con cotrimossazolo ed itraconazolo. È stato suggerito l'impiego di gamma-interferone per via sottocutanea, ma l'utilità di tale approccio è oggi discussa. Una profilassi antiinfettiva altrettanto rigida deve essere osservata dai pazienti con LAD, lperlgE e con granulocitopenia severa congenita. In quest'ultimo caso è indicata la terapia con il G-CSF che induce la proliferazione e la differenziazione dei progenitori mieloidi in granulociti neutrofili maturi consentendo di ridurre la severità e la durata delle fasi neutropeniche nonché la frequenza e la gravità degli episodi infettivi.

Criteri generali per il trattamento degli episodi infettivi

Ogni episodio infettivo deve essere considerato come potenzialmente pericoloso; è quindi corretto adottare misure d'intervento aggressive, che vanno comunque associate a una valutazione approfondita delle condizioni cliniche del soggetto.

È necessario fare ogni sforzo per isolare il microorganismo in causa, con particolare attenzione all'Aspergillo, mediante indagini sierologiche, culturali e biotipiche.

Ogni episodio febbrile va trattato con tempestività e aggressività utilizzando farmaci in grado di attraversare la membrana cellulare del fagocita e di concentrarsi all'interno delle cellule. Solo alcuni antibiotici hanno questa capacità, *rifampicina*, *teicoplanina*, *azitromicina*, *linezolid* per i batteri *Gram positivi*; *ciprofloxacina*, *fosfomicina*, *cotrimossazolo* per i batteri *Gram-negativi*. È questa una notazione che va tenuta nella massima considerazione per una pianificazione razionale dell'antibiototerapia, soprattutto in caso di Malattia Granulomatosa Cronica.

La terapia deve essere proseguita a lungo anche in presenza di un significativo miglioramento degli indici di flogosi e delle condizioni cliniche del paziente, per eradicare completamente l'infezione.

Terapia empirica del paziente febbrile

La terapia iniziale di tipo empirico deve prevedere l'associazione di almeno due antibiotici attivi su *Gram+* e *Gram-*. L'elevata mortalità correlata alle micosi invasive e l'utilità di un trattamento precoce hanno indotto ad adottare anche per gli antifungini la stessa politica già impiegata con successo per la terapia antibatterica. È quindi prassi largamente consolidata quella di sottoporre a terapia antifungina empirica con *Amfotericina B* o in seconda scelta con *Ca-*

spofungin, il paziente con neutropenia o neutropatia febbrile persistente da almeno 72 ore non rispondente al trattamento antibiotico. La terapia antinfettiva dovrà poi essere mirata il più presto possibile sulla scorta dell'isolato microbiologico ottenuto.

L'unica possibilità di cura definitiva per alcune di queste malattie es. CGD e Neutropenia congenita severa è rappresentata oggi dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore HLA-identico. La terapia genica, cioè la possibilità già adottata per altre immunodeficienze primitive, di curare la malattia attraverso la somministrazione di cellule staminali autologhe contenenti una copia sana del gene alterato, rappresenta sul piano teorico una strategia terapeutica promettente in particolare per la CGD, essendo in questo caso implicati geni che codificano per proteine metaboliche non coinvolte nei processi di proliferazione cellulare. La sicurezza di questo approccio tuttavia, è stata di recente messa in discussione in seguito allo sviluppo di proliferazione leucemica in 5 pazienti affetti da X SCID e di espansione clonale in 2 pazienti con CGD. Tale procedura ad oggi deve essere pertanto considerata ancora oggetto di studi sperimentali.

La ricerca degli autoanticorpi nella pratica clinica

S. Martino

SCDU Immunologia, Reumatologia, Malattie Infettive, Università di Torino

Anticorpi anti-nucleo (ANA)

Gli anticorpi antinucleo (ANA), una vasta ed eterogenea popolazione anticorpale diretta contro diversi componenti del nucleo cellulare (DNA, proteine ribonucleari, istoni, centromero), vengono considerati anticorpi non patogenetici, e, quindi, fra le varie caratteristiche includono quella di essere presenti in una certa quota di soggetti sani senza che questi sviluppino mai una malattia evidente a livello clinico¹. È per questo motivo che gli ANA *devono essere richiesti ed eseguiti solo in presenza di un consistente sospetto clinico di malattia autoimmune sistemica e non come screening di soggetti senza segni clinici*, in quanto una bassa reattività ANA può essere rilevata in molti pazienti non reumatici (pazienti affetti da tubercolosi, endocardite batterica, infezione da virus di Epstein-Barr, pazienti con neoplasia o in corso di trattamento con vari farmaci) e anche in soggetti sani². L'immunofluorescenza indiretta (IFI) è la tecnica più comunemente usata per la determinazione degli anticorpi anti-nucleo per le caratteristiche di sensibilità, facilità di esecuzione e basso costo.

- *Titoli inferiori a 1:40 vanno considerati negativi.*
- *Titoli superiori a 1:40 e inferiori a 1:160 vanno considerati bassi positivi; in assenza di sintomi specifici, il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio nel tempo e non ad ulteriore approfondimento diagnostico.*
- *Titoli superiori a 1:160 sono da considerarsi positivi; i pazienti vanno sottoposti ad approfondimento diagnostico, dal momento che è probabile siano affetti da malattia autoimmune².*

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

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

La positività degli anticorpi antinucleo va, comunque, sempre interpretata nell'ambito di un preciso contesto clinico. *La determinazione degli ANA è, quindi, utile ai fini diagnostici, nelle seguenti malattie³:*

- *epatite autoimmune*: rappresentano uno dei criteri diagnostici;
- *lupus eritematoso sistemico*: rappresentano uno dei criteri diagnostici. Non sono altrettanto utili ai fini prognostici o di monitoraggio della malattia;
- *lupus indotto da farmaci*: sono presenti anticorpi anti-istone nel 95% dei pazienti;

- *connettivite mista*: sono presenti nel 100% dei pazienti
- *sindrome di Sjogren*: sono presenti nell'80-90% dei pazienti
- *scleroderma sistemica*: sono presenti nel 70-80% dei pazienti;
- *dermatomiosite*: sono presenti nel 10-50% dei pazienti;
- *artrite idiopatica giovanile*: nella forma mono-pauciarticolare, sono presenti nell'80-90% dei pazienti.

Anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA)

Non si consiglia la determinazione degli ENA come prima indagine nella diagnosi delle malattie autoimmuni. È raccomandata solo in caso di positività degli ANA o, in caso di negatività, se in presenza di segni clinici altamente suggestivi di malattia autoimmune sistemica (specialmente sclerosi sistemica e dermato/polimiosite) ².

Anticorpi anti-DNA

Gli anticorpi anti-DNA nativo a doppia elica (double-stranded DNA, dsDNA) sono altamente specifici per il LES e sono presenti nei pazienti lupici con una prevalenza variabile tra il 40 e 80%. Costituiscono il decimo criterio classificativo di LES secondo l'ACR (*American College of Rheumatology*) ⁴.

La ricerca di anti-dsDNA è, quindi, indicata in caso di sospetto clinico di LES ovvero in caso di positività degli ANA IFI ad un titolo uguale o superiore a 1:160 ².

Anticorpi anti ANCA

Gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), autoanticorpi diretti verso costituenti citoplasmatici dei granulociti neutrofili, sono considerati un utile marker sierologico per la diagnosi e il monitoraggio delle vasculiti primarie sistemiche, in particolare la granulomatosi di

Wegener (GW), la poliangioite microscopica (PAM) e la sindrome di Churg-Strauss (SCS) ⁵.

Anticorpi antifosfolipidi (aPL)

Gli aPL includono:

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

La presenza di anticorpi aPL è utile nel sospetto clinico di LES perché costituisce uno dei criteri classificativi ⁴. Tali autoanticorpi sono strettamente associati alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Hughes, 1985) ⁶ primaria o secondaria ad altre patologie autoimmuni (in particolare il LES) ⁷.

Bibliografia

- ¹ Tozzoli R, Bizzarro N, Villata D, et al. *Il laboratorio nelle malattie Reumatiche Autoimmuni*. Editrice Esculapio 2007.
- ² Tozzoli R, Bizzarro N, Tonutti E, et al. *Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases*. Am J Clin Pathol 2002;117:316-24.
- ³ McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. *Clinical utility of antinuclear antibody tests in children*. BMC Pediatr 2004;9:4-13.
- ⁴ Hochberg M. *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1997; 40:1725-34.
- ⁵ Segelmark M, Westman K, Wieslander J. *How and why should we detect ANCA?* Clin Exp Rheumatol 2000;18:629-35.
- ⁶ Hughes GR. *The anticardiolipin syndrome*. Clin Exp Rheumatol 1985;3:285-6.
- ⁷ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost 2006;4:295-306.

Mercoledì 15 aprile 2009 - ore 16.00-18.00

SALA ORANGE I

Spazio Commissione Vaccini

COORDINATORE

M. Ciofi degli Atti

CONDUCONO

M. Ciofi degli Atti, D. De Mattia

Casi clinici ambulatoriali

F. Giovanetti

Dipartimento di Prevenzione ASL CN2 Alba Bra, Regione Piemonte

Caso n. 1

Descrizione

A distanza di 9 giorni dalla vaccinazione morbillo, parotite e rosolia (MPR), una bambina di 15 mesi affetta da esostosi multipla presenta nel sonno un episodio convulsivo afebrile che dura circa 1 minuto. Durante il ricovero in un Ospedale pediatrico gli episodi si ripetono; viene dimessa con diagnosi di epilessia con crisi generalizzate in paziente con esostosi multipla. Inizia una terapia specifica e successivamente le condizioni si stabilizzano, ma è presente un ritardo del linguaggio. I genitori attribuiscono l'insorgenza dell'epilessia al vaccino MPR.

Analisi

Dalla letteratura che si è occupata degli eventi avversi neurologici dopo vaccinazione emerge che il vaccino MPR, sia monovalente che associato con parotite e rosolia, può causare convulsioni febbrili. La frequenza di tali convulsioni, che insorgono in genere 8-12 giorni dopo la vaccinazione è di 25-34 casi per 100.000 bambini vaccinati. Non è

riportata in letteratura un'associazione causale tra MPR e convulsioni non febbrili, quali quelle presentate dalla bambina, né è stato riportato un aumentato rischio di epilessia, altre malattie del sistema nervoso centrale o sequele permanenti. Molte forme di epilessia insorgono nei primi 2 anni di vita, nello stesso periodo in cui i bambini ricevono il ciclo di vaccinazione primaria e la 1ª dose di MPR. È possibile, anche se non chiaro, che vi sia un'associazione tra esostosi multipla ed epilessia. L'esostosi multipla non costituisce una controindicazione alla vaccinazione MPR.

Conclusioni

Non vi sono evidenze che la vaccinazione MPR possa avere causato l'epilessia; l'insorgenza della prima convulsione afebrile 9 giorni dopo la vaccinazione può essere attribuita al solo effetto del caso.

Ulteriori sviluppi

Due anni dopo il problema si ripropone per la sorella minore della bimba che, su richiesta dei genitori, riceve un vaccino per volta (difterite, tetano, polio, epatite B). I genitori decidono inoltre di non vaccinarla contro pertosse, Hib, pneumococco, meningococco C, MPR.

All'età di 2 anni e 7 mesi, la secondogenita, in assenza di qualsiasi vaccinazione recente, manifesta delle crisi convulsive. La diagnosi è



di epilessia con crisi generalizzate. Attualmente la patologia è ben controllata dalla terapia, ma i genitori sono in dubbio se vaccinare o no contro MPR. In realtà l'epilessia non è una controindicazione alla vaccinazione MPR. In presenza di sintomi clinici non ben controllati, la vaccinazione dovrebbe essere rinviata sino a quando la situazione non si stabilizza. Poiché in questo caso la patologia è ben controllata dalla terapia farmacologica, il vaccino MPR può essere somministrato dopo un adeguato counselling dei genitori.

Caso n. 2

Descrizione

La famiglia di un adolescente 17enne non vaccinato contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) è contattata dal Dipartimento di Prevenzione dell'ASL che raccomanda la vaccinazione poiché è in corso un'epidemia di morbillo.

Cinque anni prima, come previsto dal programma nazionale di vaccinazione, il ragazzo era stato vaccinato con tre dosi di vaccino anti-epatite B. Sei settimane dopo la 3^a dose, il ragazzo aveva presentato un disturbo visivo all'occhio destro, seguito da difficoltà nella deambulazione e da un progressivo e rapido peggioramento delle condizioni cliniche, con astenia ingravescente, parestesie ai quattro arti, diplopia, disfagia, disartria e altri sintomi neurologici. L'elettromiografia era compatibile con una radicoloneuropatia esclusivamente motoria di tipo assonale (*Acute Motor Axonal Neuropathy* – AMAN). Gli esami microbiologici e virologici deponevano per una infezione recente da virus Epstein Barr, con positività delle IgM anti VCA.

Dopo terapia con immunoglobuline e.v. e corticosteroidi con beneficio, il ragazzo era stato dimesso con diagnosi di poliradicolonevrite tipo AMAN post-infettiva, secondaria ad infezione da EBV.

I genitori hanno il dubbio che la vaccinazione sia stata una concausa della GBS e ora chiedono un parere in merito alla vaccinazione: temono infatti che qualsiasi vaccino possa riesacerbare la malattia, che al momento della consulenza appare risolta senza reliquati.

Analisi

La poliradicolonevrite tipo AMAN (*Acute Motor Axonal Neuropathy*) è una delle forme cliniche della sindrome di Guillain Barré (SGB), una malattia acuta del sistema nervoso periferico caratterizzata dalla distruzione della mielina.

Circa 2/3 dei pazienti con SGB hanno presentato un'infezione nelle 6 settimane precedenti l'esordio clinico. Frequentemente sono coinvolti *Campylobacter jejuni*, *Cytomegalovirus*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus come Epstein-Barr e altri. La patogenesi del danno post-infettivo è attribuibile alla produzione di anticorpi che cross-reagiscono con antigeni neuronali, con conseguente comparsa di una neuropatia infiammatoria.

La SGB è stata descritta anche dopo vaccinazione, in particolare con il vaccino antinfluenzale di derivazione suina somministrato negli USA nella stagione 1976-1977 (swine influenza A/New Jersey). Il rapporto di causalità con altri vaccini antinfluenzali è molto meno definito. È stata evidenziata una possibile relazione causale tra somministrazione del vaccino anti-tetanico e la SGB: l'incidenza stimata è di 0,4 casi per milione di dosi. Il vaccino epatite B ricombinante non risulta associato a SGB o altre malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla. In questo caso, in base ai dati di letteratura non vi sono evidenze sulla presenza di un nesso di causalità tra vaccinazione anti-epatite B ricombinante e SGB o altre malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. Inoltre, i dati di laboratorio depongono per un'infezione recente da virus Epstein Barr (EBV) per cui è documentata un'associazione con SGB e il cui decorso in questo specifico caso è stato asintomatico. Va inoltre sottolineato che il ruolo dei vaccini come "concausa" di altre patologie post-infettive o di altra eziopatogenesi non è stato mai dimostrato.

Conclusioni

Riguardo alla vaccinazione influenzale, i vantaggi della vaccinazione ne giustificano la somministrazione ai pazienti in cui i sintomi di GBS

non siano esorditi in correlazione con una precedente dose (cioè entro le 6 settimane) e abbiano un alto rischio di complicanze gravi di malattia. Per il tetano, invece, la decisione di somministrare il vaccino antitetanico in persone con storia di GBS non correlata a tale vaccino deve basarsi sul beneficio concreto in rapporto al rischio di recidive di GBS. Occorre quindi valutare attentamente rischi e benefici della vaccinazione in rapporto alla condizione del paziente e alla situazione di rischio individuale. Per tutte le altre vaccinazioni, incluso MPR, non vi sono controindicazioni alla somministrazione se è trascorso un intervallo di almeno un anno dall'esordio clinico. L'episodio di SGB in questo caso è occorso 5 anni addietro e si è risolto completamente; successivamente il ragazzo non ha presentato riesacerbazioni della patologia, né altre manifestazioni neurologiche.

Caso n. 3

Descrizione

Una ragazza di 13 anni è stata sottoposta 3 anni fa a splenectomia, in seguito a trauma dovuto ad un incidente stradale. In precedenza aveva ricevuto tutte le vaccinazioni di routine (DTP, Antipoliomielite, HBV, MPR) e una dose di vaccino pneumococcico 23-valente, somministrata prima della dimissione ospedaliera. È in programma una vacanza in India, tra circa 1 mese, e i genitori vorrebbero sapere se per la figlia esistono rischi aggiuntivi connessi con questo viaggio.

Raccomandazioni vaccinali

La conseguenza più rilevante dell'asplenia (anatomica o funzionale) è l'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche, in particolare da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. La paziente non è stata vaccinata contro *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Dovrebbe quindi ricevere il vaccino coniugato contro il sierogruppo C del meningococco. In un secondo tempo (dopo almeno 2 settimane), è opportuno somministrare anche il vaccino meningococcico polisaccaridico A/C/W-135/Y, specialmente se è previsto un soggiorno in zone tropicali e sub-tropicali. Inoltre la paziente dovrebbe ricevere il vaccino anti-Hib. Per quanto riguarda lo pneumococco, la paziente è stata vaccinata con il vaccino polisaccaridico 23-valente, che presenta i limiti di efficacia caratteristici dei vaccini non coniugati con un carrier proteico. Al contrario il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, come è noto, è in grado di determinare una migliore protezione poiché è più immunogeno, più efficace e induce la memoria immunologica. Attualmente, tuttavia, i dati sulla vaccinazione di persone con asplenia di età superiore ai 5 anni sono estremamente limitati e le raccomandazioni internazionali ad oggi disponibili non ne prevedono l'uso oltre questa fascia di età.

Rischi aggiuntivi in relazione al viaggio in India

Gli asplenic presentano un rischio molto elevato di sviluppare una forma grave di malaria, qualora si rechino in una zona del mondo dove la malattia è endemica, sicché occorre esaminare attentamente l'itinerario e utilizzare un antimalarico nelle aree in cui vi è un rischio sostanziale.

Sono raccomandate inoltre le misure di protezione verso gli insetti vettori di agenti infettivi e le precauzioni di tipo alimentare per la prevenzione delle malattie a trasmissione oro-fecale, la vaccinazione contro l'epatite A e la febbre tifoide, patologie che pongono un rischio sostanziale per il viaggiatore che soggiorna in India. Eventuali ulteriori vaccinazioni sono da prendere in considerazione in base alle caratteristiche del soggiorno (durata, itinerario, sistemazione, attività previste).

Bibliografia essenziale

Network italiano dei servizi di vaccinazione. *Guida alle controindicazioni*. 4^a edizione. 2008 www.levaccinazioni.it

Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 report of the committee on infectious diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006.

Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory*

- Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(RR-15):1-48. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm>
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. *The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine*. N Engl J Med 2001;345:656-61. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/345/9/656>.
- Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. *Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination*. Pediatrics 2002;110:957-63. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/110/5/957>
- WHO Position Paper. *Measles vaccines*. Weekly Epidemiological Record 2004;79:130-42. http://www.who.int/immunization/wer7914measles_April2004_position_paper.pdf
- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, et al. *Vaccines for measles, mumps and rubella in children*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004407.
- Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, et al. *The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study*. Neurology 1998;51:1110-5.
- WHO Vaccine Position Papers. *Hepatitis B vaccines*. Weekly Epidemiological Record 2004;79:253-64. <http://www.who.int/wer>
- Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, et al. *Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome*. Arch Neurol 2005;62:1194-8.
- Kroger AT, Atkins WL, Marcuse EK, et al. *General recommendations on immunization: recommendations of the ACIP*. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-48.
- Davies JM, Barnes R, Milligan D; British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. *Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen*. Clin Med 2002;2:440-3.
- Public Health Agency of Canada. *Canadian Immunization Guide 2006* (7th edition). http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/cig-gci-2006_e.pdf
- Toovey S, Jamieson A. *Pretravel health advice for asplenic individuals*. Journal of Travel Medicine 2003;10:362-3.

Nota: la trattazione estesa dei tre casi clinici è stata pubblicata, a cura della Commissione Vaccini SIAIP, sulla Rivista Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica.

Giovedì 16 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA LEPTIS MAGNA

Brain Storming sulla tolleranza e i suoi dintorni

CONDUCONO

M.A. Castello, S. Cucchiara

I fenotipi delle allergie alimentari

A. Martelli, S. El Oksha, A. Lapidari

Melloni Pediatria, Milano

I fenotipi clinici: le forme IgE e non IgE mediate

Le reazioni allergiche agli alimenti si dividono in reazioni immediate, IgE mediate, e reazioni ritardate, sempre immunomediata ma non IgE mediate ¹. Il termine non IgE mediato esprime che, pur essendo implicato comunque un meccanismo immunitario, le reazioni non sono coinvolte e pertanto dovremmo aspettarci, in questi casi, skin prick test (SPT) e IgE sieriche specifiche negative. Basandoci solo su SPT e

IgE sieriche specifiche negative non potremmo mai porre diagnosi di reazione allergica ritardata ad un alimento.

Tale differenza nella risposta clinica all'allergene alimentare configura i primi due grandi fenotipi dell'allergia alimentare (IgE/ non IgE) che non è però detto che siano sempre disgiunti. In alcuni casi possono coesistere, in uno stesso bambino, sia reazioni cliniche immediate che ritardate ².

Alla base di questo polimorfismo clinico stanno diversi meccanismi immunomediati innescati dalla reazione allergica. Da un punto di vista classificativo e clinico si distinguono pertanto:

TAB. I.

I fenotipi clinici dell'allergia alimentare ed l'importanza del meccanismo IgE mediato.

Fenotipi intestinali	Meccanismo IgE-mediato
Sindrome orale allergica	+++
Gastroenteropatie eosinofile (esofagite, gastrite, enterocolite, colecistite)	+/-
Enterite, colite, enterocolite, proctite, proctocolite, malattia da reflusso gastroesofageo, stipsi	-
Fenotipi respiratori	
Rinite	++
Asma	++
Alveolite	+
Fenotipi cutanei	
Orticaria e angioedema	++
Eczema atopico	+
Fenotipi con segni sistemici	
Anafilassi, shock	+++



- reazioni IgE mediate, ad esordio acuto dopo il challenge con l'alimento;
- reazioni IgE mediate / cellulo-mediate, ad esordio immediato e ritardato;
- reazioni cellulo-mediate, ad esordio ritardato.

Il fenotipo del bambino allergico può essere differenziato, non solo attraverso le manifestazioni cliniche espresse, ma anche in relazione alla varietà di alimenti offendenti. In tal senso possiamo, ad esempio, differenziare il bambino monoallergico dal poliallergico ad alimenti. Tale differenza è determinante nel valutare le problematiche dietetiche che sono frequenti nel bambino poliallergico, molto spesso costretto a diete estremamente ristrette e potenzialmente a rischio di deficit nutrizionali.

Il fenotipo del bambino con allergia alimentare che farà la marcia atopica

La progressione della malattia allergica durante la prima e seconda infanzia viene comunemente identificata come "marcia atopica". Con questo termine intendiamo un decorso della malattia atopica nel quale, in linea generale, i sintomi ed i segni delle diverse malattie allergiche si manifestano in sequenza con delle fasi di compresenza delle diverse malattie e altre in cui le stesse si susseguono in una definita sequenza temporale³. Di solito la dermatite atopica e la sensibilizzazione ad allergeni alimentari precedono quella ad allergeni inalatori con il successivo sviluppo di rinite e di asma bronchiale^{4,5}. Le manifestazioni atopiche sono rare nel primo mese di vita, e successivamente compaiono la dermatite atopica e la sensibilizzazione agli alimenti che hanno un picco di incidenza nei primi 2 anni di vita. Circa la metà dei bambini con dermatite atopica sviluppa la malattia nei primi 6 mesi di vita, e l'85% dei pazienti con eczema ha avuto i primi sintomi della malattia nei primi 5 anni di vita⁶. Parallelamente si manifesta l'allergia alimentare che ha un picco di incidenza ad 1 anno di vita, quando colpisce il 6-8% della popolazione, per poi declinare gradatamente fino ad una prevalenza dell'1-2% nella popolazione adulta. La sensibilizzazione agli inalanti inizia nelle fasi immediatamente successive, intorno ai 3 anni di vita incrementa decisamente e rapidamente raggiunge livelli elevati, tanto che il 60% degli asmatici ha l'esordio della malattia entro i primi 6 anni di vita⁷. Il concetto di marcia atopica è stato però, in parte, rivisitato.

In uno studio condotto da Gustafsson et al sono stati valutati, per un periodo di 7 anni, 94 pazienti affetti da dermatite atopica⁸. Mentre la dermatite atopica è migliorata nel 90% dei pazienti, il 43% di essi ha sviluppato asma ed il 45% rinite allergica. In particolare solo 14 pazienti non hanno sviluppato alcuna malattia respiratoria allergica. La severità dell'eczema era un fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma, confermando il legame tra le diverse malattie atopiche: il 70% dei pazienti con dermatite severa ha sviluppato asma contro il 30% di quelli con dermatite lieve.

Gli stessi autori hanno esaminato in questi pazienti anche le sensibilizzazioni ad aeroallergeni: il 75% dei pazienti era sensibilizzato ad inalanti alla fine dello studio, in special modo alla betulla, graminacee, cane e gatto. I pazienti che non si sono sensibilizzati ad aeroallergeni avevano minore incidenza di sensibilizzazione all'uovo, esordio tardivo della dermatite atopica e minori fattori ereditari di rischio atopico⁹. Alcuni studi pubblicati negli ultimi anni hanno messo in luce aspetti critici del modello della marcia allergica.

Gli Autori dello studio MAS hanno proposto una rivisitazione della teoria della marcia allergica¹⁰. In base ai dati osservati nei pazienti con dermatite atopica seguiti per 7 anni, essi suggeriscono che almeno in un gruppo di pazienti la DA non precede l'asma in quanto molti bambini con DA manifestano broncospasmo nella stessa epoca della vita. In questa coorte il 35,6% dei bambini ha avuto broncospasmo entro il terzo anno di vita. I bambini con dermatite atopica più precoce o più severa avevano una maggiore prevalenza di broncospasmo precoce rispetto a quelli senza DA o con DA lieve, rispettivamente il 46,3 contro

il 32,1%, $p = 0,001$. Questo gruppo di bambini aveva un pattern di sensibilizzazione caratteristico e distinto dagli altri, ed inoltre all'età di 7 anni avevano una funzionalità respiratoria significativamente ridotta rispetto agli altri bambini. Questi fattori suggeriscono l'ipotesi che ci si trovi dinanzi ad un fenotipo di malattia diverso, nel quale la progressione della marcia allergica non si verifica, quando DA ed asma coesistono fino dai primi momenti di espressione della malattia atopica.

I diversi fenotipi di risposta alla SOTI

Oltre alla classica dietoterapia di eliminazione imperniata sull'allontanamento dell'allergene alimentare offendente, negli ultimi anni è stata proposta un'altra strategia per la terapia dell'allergia alimentare ed in particolare per indurre tolleranza verso le proteine del latte vaccino (PLV) e verso le proteine dell'uovo¹¹⁻¹⁴. Tale terapia consiste nel tentativo di desensibilizzazione, attraverso la somministrazione quotidiana di dosi crescenti di proteine, con lo sperato effetto di indurre la tolleranza.

L'acquisizione della tolleranza verso un allergene alimentare è però condizionata da diversi fattori tra cui la severità della sintomatologia che la sua ingestione scatena¹⁵, l'età della diagnosi¹⁶, il livello di IgE specifiche e le loro variazioni^{17,18}. Tutti questi parametri condizionano l'esistenza di fenotipi diversi di allergia alimentare che differenzialmente si comportano nel tempo. Molti sono però ancora i dubbi. Non sappiamo, per esempio, se chi ha avuto sintomi più gravi acquisisce più tardivamente la tolleranza, ma si sospetta fortemente dal momento che entrambi i fenomeni (sintomatologia e tolleranza) sono correlati con il livello delle IgE. Non sappiamo se chi ha avuto sintomi più frequenti acquisisca più o meno precocemente la tolleranza, ma frequenti infrazioni dietetiche possono essere associate con persistenza di sintomatologia. Non sappiamo se l'introduzione di alimenti in bambini ad essi allergici (ad esempio con piccoli errori dietetici) abbia una qualche influenza sulla storia naturale della loro allergia, ma questa evenienza è temuta e sappiamo con certezza che anche piccole dosi possono scatenare sintomi.

Anche il comportamento dopo SOTI configura fenotipi differenti di risposta. Eseguendo una valutazione complessiva delle osservazioni fino ad ora condotte nell'ambito della desensibilizzazione per alimento i vari Autori hanno sostanzialmente osservato 3 fenotipi di risposta alla terapia desensibilizzante. Molti bambini, un tempo allergici gravi con reazioni generalizzate severe per contatti minimi con l'alimento e, quindi a rischio di vita, hanno riacquisito la capacità di assumere liberamente l'alimento senza manifestare reazioni avverse, mentre un altro novero di bambini è comunque riuscito a tollerare nella dieta quantità limitate di proteine dell'alimento non tollerato precedentemente. Alcuni invece, pur tentando la desensibilizzazione, non sono riusciti a tollerare neppure piccole dosi di proteine, a seguito di reazioni ricorrenti dopo l'esposizione all'alimento indice. È probabile che ogni fenotipo di risposta corrisponda a caratteristiche cliniche e di laboratorio per ora non ancora identificate.

Conclusioni

I fenotipi dell'allergia alimentare, in età pediatrica, sono, come visto, molti e talvolta molto differenti fra loro. La conoscenza più approfondita di ogni singolo fenotipo garantirà, di riflesso, una migliore conoscenza della storia naturale di quella allergia alimentare e quindi si potrà pre-selezionare, con migliore probabilità di successo, anche i bambini per l'eventuale desensibilizzazione orale. È probabile che molti contributi nella migliore definizione dei fenotipi di allergia alimentare possano provenire anche dalla biologia molecolare e dall'individuazione, per ogni specifico bambino, delle singole proteine alimentari coinvolte nella risposta allergica.

Bibliografia

- ¹ Johansson SGO, Houriane JO'B, Bousquet J, et al. *A revised nomenclature for allergy*. Allergy 2001;56:813-24.
- ² Eigenmann PA, Beyer K, Wesley Burks A, et al. *New visions for food allergy: an IPAC summary and future trends*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19(Suppl 19):26-39.

- ³ Kjellman NM, Nilsson L. *From food allergy and atopic dermatitis to respiratory allergy*. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;(s11):13-7.
- ⁴ Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. *Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airways disease at 5 years*. *Clin Exp Allergy* 1998;28:965-70.
- ⁵ Ostblom E, Lilja G, Pershagen G, et al. *Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1325-32.
- ⁶ Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al. *The prevalence of childhood atopic eczema in a general population*. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.
- ⁷ Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. *A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two year follow-up of wheeze and atopic status*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:176-80.
- ⁸ Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. *Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age*. *Allergy* 2000;55:240-5.
- ⁹ Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. *Sensitization to food and airborne allergens in children with atopic dermatitis followed up to 7 years of age*. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:448-52.
- ¹⁰ Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy*. *Allergy* 2006;61:808-11.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ James JM, Sampson HA. *Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy*. *J Pediatr* 1992;121:371-7.
- ¹⁶ Eggleston P. *Prospective studies in the natural history of food allergy*. *Ann Allergy* 1987;59:179-81.
- ¹⁷ Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, et al. *Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants*. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-70.
- ¹⁸ Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. *Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.

La desensibilizzazione orale per alimenti: come e a chi

I. Dello Iacono

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Lo standard attuale della cura dell'allergia alimentare IgE mediata si basa sulla identificazione dell'alimento causale, il suo allontanamento dalla dieta fin quando un test di provocazione alimentare (TPO) non ne dimostri l'acquisita tolleranza, associata, in caso di precedenti reazioni anafilattiche, alla prescrizione della adrenalina auto-iniettabile. Non ci sono terapie mediche ratificate per l'allergia alimentare e, sfortunatamente, a fronte dei migliori sforzi da parte dei pazienti nell'evitare gli alimenti problematici, le esposizioni accidentali sono veramente comuni, con sintomi variabili da reazioni locali lievi ad anafilassi pericolose per la vita¹⁻⁵.

Del tutto recentemente, il dogma che la dieta rigorosa sia l'unica via possibile per favorire lo sviluppo della tolleranza e per prevenire ulteriori reazioni allergiche, è stato messo in dubbio dalle osservazioni di Flinterman⁶ oltre che dal riscontro di una maggiore frequenza di recidiva delle manifestazioni allergiche nei confronti delle arachidi in soggetti che, dopo aver raggiunto la tolleranza, ne interrompevano la assunzione, rispetto a quelli che continuavano ad assumerle regolarmente nella loro dieta⁷.

Tali dati, suggerendo che, non la dieta, bensì la somministrazione continua dell'alimento allergizzante, possa indurre o favorire il mantenimento della tolleranza, hanno fatto sì che, negli ultimi decenni,

fosse sperimentata la possibilità di praticare una terapia alternativa dell'allergia alimentare, ossia la desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA)⁸⁻²⁵.

La terapia desensibilizzante per via sottocutanea, al contrario, è stata accantonata già da diversi anni, in seguito ai risultati degli studi, dapprima, di Oppenheimer, nel 1992²⁶ e, successivamente, di Nelson, nel 1997²⁷.

Non vi è unanime consenso circa il termine da impiegare per indicare la somministrazione controllata di dosi orali in incremento di un allergene, allo scopo di raggiungere la tolleranza in pazienti affetti da allergia alimentare.

In maniera alterna, sono stati usati i termini di *oral desensitization*^{9 10 15 19 22} o *oral hyposensitization*^{8 28}.

Oggi viene proposto il termine di *Specific Oral Tolerance Induction* (SOTI) essendo il processo, innanzitutto, "specifico" (ossia la tolleranza indotta, ad esempio, nei confronti del latte vaccino non interviene nei confronti di una concomitante allergia verso le proteine dell'uovo); tuttavia, almeno in un sottogruppo di pazienti, tale tolleranza, non sembra avere un effetto a lungo termine in caso di interruzione della regolare somministrazione^{11 12 17 23 24}.

Sfortunatamente, le evidenze riguardanti l'impiego della SOTI nell'uomo, sono ancora scarse.

La storia è iniziata nel 1975, allorché Mc Ewen¹⁸ riportò l'induzione della tolleranza orale in cinque casi di allergia alimentare con l'impiego di "enzyme potentiation"; in seguito sono stati effettuati alcuni studi in aperto o di case report, in bambini ed adulti e pochi trial randomizzati e controllati.

Tra gli studi in aperto, tralasciando quello di Wutrich¹⁹ effettuato su 16 donne adulte nei confronti del latte vaccino, meritano di essere ricordati:

- La casistica di Patriarca⁹, che ha sottoposto a desensibilizzazione orale 59 pazienti con allergia alimentare (diagnosi posta con DBPCFC), di cui 32 bambini di età inferiore ai 16 anni (con un gruppo di controllo di 16 soggetti) nei confronti di vari alimenti: latte (29), uovo (15), albumina (3), pesce (11), arancio (2), mela, pesca, mais, piselli, arachidi (1), con una percentuale di successo del 65% dei soggetti desensibilizzati per il latte, del 73% per l'uovo, del 72,7% per il pesce. Il trattamento, che prevedeva la graduale somministrazione degli alimenti, durava dai 3 ai 5 mesi.
- La casistica di Meglio¹⁰, che ha sottoposto a desensibilizzazione orale 21 bambini allergici alle proteine del latte vaccino (diagnosi posta con DBPCFC), con età media di 6,8 anni, con un protocollo della durata media di 200 giorni, che prevedeva la graduale somministrazione di LV, dapprima indiluito, fino al raggiungimento di una dose complessiva di 200 ml. Al termine dello studio 15/21 (71,4%) tolleravano fino a 200 ml di LV, 3/21 (14,2%) tolleravano solo dosi basse di latte (40-80 ml/die), mentre 3/21 (14,2%) non raggiungevano alcuna tolleranza. Alla fine del protocollo non si assisteva ad una riduzione significativa del livello di IgEs, mentre si dimostrava una significativa riduzione delle IgEs per caseina e β -lattoglobulina con la metodica dell'end point. Manca un gruppo di controllo. Recentemente Meglio³¹ ha pubblicato il follow-up a 4 anni ed 8 mesi dei bambini arruolati nel precedente studio con questi risultati: dei 21 bambini richiamati, uno si è perso. Degli altri, 14/20 tolleravano il LV al follow-up, 13 totalmente ed 1 parzialmente. I dati di Meglio sembrano confermare che la tolleranza clinica, indotta tramite desensibilizzazione orale, persiste nel tempo.
- La casistica di De Boissieu¹³, che ha pubblicato un report preliminare di un trial di immunoterapia sublinguale, eseguito in 8 bambini di età superiore ai 6 anni, affetti da APLV, con un protocollo che prevedeva la somministrazione del latte, partendo da 0,1 ml fino ad 1 ml, nell'arco di 6 mesi, trattenuto in bocca per 2 minuti e poi sputato. Alla fine del trattamento, 3/8 bambini (37,5%) hanno tollerato normali quantità di latte, 1/8 (12,5%) ha rifiutato di proseguire



e negli altri 3/8 (37,5%) persisteva la APLV, seppure la dose soglia, in grado di provocare la reazione allergica, aumentava. Non vi era modificazione dei livelli di IgEs. Manca un gruppo di controllo.

- La casistica di Buchanan ¹⁴, che ha effettuato uno studio in aperto, non controllato, arruolando sette bambini affetti da allergia all'uovo, di età compresa tra 14 e 84 mesi, senza precedenti reazioni anafilattiche. Venivano considerati allergici, non solo i bambini che avevano eseguito test di provocazione orale negli ultimi sei mesi, risultato positivo, ma anche quelli con valori di Rast Cap System superiori ai *cut-off* stabiliti da Sampson, i quali, potenzialmente, potevano non essere veramente allergici. Obiettivo dello studio era ottenere la assunzione quotidiana di almeno 300 mg di proteine dell'uovo con un protocollo che prevedeva una fase rush, ospedaliera, cui seguiva una fase domiciliare di lento accrescimento, fino alla dose di 300 mg, somministrata, poi, per 24 mesi. Tutti e 7 i bambini completarono lo studio ed alla fine 4/7 superarono il test di scatenamento (8 g di proteine dell'uovo in DBPCFC e, successivamente, un uovo intero crudo in aperto), mentre i rimanenti 3 ebbero reazioni, seppure a dosi di uovo superiori a quelle assunte in precedenza. I 4 soggetti tolleranti furono posti di nuovo a dieta senza uovo per circa tre mesi e, quindi, sottoposti nuovamente a DBPCFC: 2/4 superarono il test, mentre gli altri 2 manifestarono ugualmente una reazione allergica. Lo studio presenta alcuni limiti: la modalità di diagnosi di allergia alimentare, almeno in un gruppo di pazienti arruolati, l'aver escluso gli anafilattici e la mancanza di un gruppo di controllo.
- La casistica di Zapatero ¹⁵, che ha effettuato desensibilizzazione orale in 18 bambini di età > 4 anni con diagnosi di APLV confermata da challenge orale in aperto, sottoposti, nell'arco di 9-10 settimane, ad un incremento progressivo delle dosi dell'alimento, partendo da 0,05 ml fino a 200-250 ml di LV, somministrato a casa. Alla fine del protocollo 16/18 bambini (88,8%) tolleravano 200-250 ml di LV in una singola dose giornaliera, un paziente si era ritirato a causa di sintomi ricorrenti con 2 ml ed un altro era riuscito ad ottenere una tolleranza parziale, assumendo 40 ml di LV al giorno. Anche in questo studio manca un gruppo di controllo.
- La casistica di Staden ¹⁶, che ha, recentemente, pubblicato un nuovo approccio per la immunoterapia orale. Egli ha voluto studiare se un protocollo rush possa essere usato con efficacia e sicurezza per ottenere la tolleranza clinica, in una settimana, in bambini con persistente APLV. Nove bambini tra i 3 ed i 14 anni, con APLV IgE-mediata, confermata da DBPCFC, furono sottoposti ad immunoterapia orale. La somministrazione era effettuata in ospedale, in singolo-cieco, in modo da minimizzare i sintomi soggettivi. La prima dose corrispondeva alla centesima parte della dose *eliciting* al challenge; essa era raddoppiata ogni 2 ore da 3 a 5 dosi al giorno a seconda della tolleranza individuale e della praticabilità, fino a raggiungere la dose di 120 ml di LV. Sei pazienti raggiunsero la dose massima di 120 ml entro l'arco di tempo di 3-7 giorni. Tutti i pazienti sperimentarono effetti collaterali lievi; un paziente ebbe moderata broncostruzione; nessun paziente richiese epinefrina. I rimanenti tre pazienti non raggiunsero la dose massima a causa di ricorrenti effetti collaterali, ma riuscirono a tollerare 3-40 ml di LV. Gli AA concludono che è possibile effettuare una desensibilizzazione in una settimana nella maggioranza dei pazienti con APLV, ma solo il follow-up può stabilire se essa persiste nel tempo.
- Casistica personale ¹⁷. Ho sottoposto a desensibilizzazione orale 12 bambini, 5 con allergia alle proteine del LV (età media 5 a + 11/12) e 7 con allergia alle proteine dell'uovo (età media 6 a), diagnosticati con TPO in aperto o in DBPCFC, utilizzando un protocollo che prevedeva incrementi graduali della dose giornaliera, intervallati da raddoppi della dose in regime di DH, della durata di 6 mesi. Alla fine dello studio, 4/5 bambini con APLV hanno raggiunto la dose quotidiana di 150 ml di LV (efficacia totale) ed 1/5

ha raggiunto una dose di 92 ml (efficacia parziale). Nel corso del trattamento il 100% dei bambini con APLV ha presentato sintomi lievi. 5/7 bambini con allergia alle proteine dell'uovo (71,4%) hanno assunto, alla fine dello studio, un uovo intero crudo (efficacia totale); 2/7 (28,5%) hanno raggiunto l'assunzione di ¼ di uovo crudo, alternato ad 1 uovo intero cotto a giorni alterni. 5/7 bambini (71,4%) hanno mostrato sintomi lievi. Manca un gruppo di controllo.

Esaminiamo, quindi, gli RCT pubblicati fino ad oggi sulla desensibilizzazione orale o induzione specifica della tolleranza. Tralasciamo i due trial effettuati in adulti, quello di Enrique ²⁰, in doppio cieco, eseguito su 23 pazienti con allergia alla nocciola, con un protocollo che prevedeva la via sublinguale/sputata dell'antigene maggiore dell'alimento e quello di Fernandez-Rivas ²¹, sempre in doppio cieco, eseguito su 56 pazienti con allergia alla pesca, sottoposti a SLIT con estratto di pesca quantificato in unità di massa per Pru p3.

Tralasciamo, ancora, l'RCT di desensibilizzazione orale di Morisset ²² in 60 bambini con Allergia alle proteine del LV e 90 bambini con Allergia all'uovo per i numerosi bias che presenta.

Esaminiamo, invece, nei particolari, i tre seguenti trial, effettuati su pazienti pediatrici:

- Staden ²³: si tratta di un trial randomizzato e controllato di "Induzione Specifica della Tolleranza Orale" in bambini con AA IgE-mediata al LV o all'Uovo, confermata da DBPCFC. L'età media dei pazienti arruolati era 2,5 a.

I pazienti venivano assegnati, in maniera randomizzata (non si specifica la modalità di randomizzazione), 25 al gruppo di trattamento (LV = 14 e uovo = 11) e 20 al gruppo di controllo, a dieta di eliminazione (LV = 10 ed uovo = 10).

Non possiamo essere sicuri che i soggetti assegnati, per randomizzazione, ai due gruppi, presentassero caratteristiche simili (gli AA non lo chiariscono e manca una specifica tabella); tuttavia, gli AA riferiscono che, al momento della inclusione nello studio, non vi erano differenze significative nei livelli di IgEs nei confronti del LV e dell'uovo, tra i pazienti randomizzati nel gruppo SOTI ed in quello di controllo. La valutazione delle due differenti strategie di trattamento era eseguita attraverso un challenge alla fine di un follow-up, pianificato dopo 18-24 mesi. I bambini del gruppo della SOTI ricevevano una secondaria eliminazione dietetica per due mesi prima dell'esecuzione del challenge onde valutare la persistenza della tolleranza orale indotta. Il protocollo di studio, effettuato a casa, prevedeva una Fase di induzione, consistente nella somministrazione quotidiana di LV fresco pastorizzato al 3,5%, partendo da una dose di 0,02 mg fino a 8250 mg di proteine, pari a 250 ml e, rispettivamente, da 0,006 mg di proteine dell'uovo, sotto forma di liofilizzato, fino a 2800 mg, pari a circa ½ uovo intero. La durata pianificata della fase di induzione era di 67 giorni. Seguiva una fase di mantenimento con una quantità minima quotidiana di 3300 mg di proteine del LV, pari a circa 100 ml e 1600 mg di proteine dell'uovo, pari a circa ¼ di uovo intero, prestando cautela in un apporto maggiore. Tale fase era ridotta a seconda della durata maggiore della fase di induzione, qualora, durante l'esecuzione di quest'ultima, si fossero realizzati rallentamenti per la comparsa di effetti collaterali.

Il 100% dei bambini del gruppo SOTI ebbe effetti collaterali da lievi a moderati (dato molto significativo, poiché nei lavori precedenti era riportata un'incidenza tra il 50-60% dei casi); nel gruppo di controllo 5/20 (25%) ebbero reazioni lievi-moderate a causa di involontaria assunzione; 1/20 ebbe reazione sistemica. I bambini sottoposti a SOTI furono classificati in quattro differenti patterns clinici:

- a) PATTERN I: responder, bambini tolleranti al DBPCFC del follow-up, dopo la secondaria eliminazione dietetica. Si parla, in questi soggetti, di tolleranza permanente.
- b) PATTERN II: responder with regular intake, bambini inizialmente

tolleranti, ma con sintomi dopo un periodo di evitamento dell'alimento.

- c) PATTERN III: partial responder, bambini che tolleravano una dose di allergene più bassa rispetto alla dose di mantenimento predefinita.
- d) PATTERN IV: nonresponder: la SOTI era stoppata durante le prime fasi per la comparsa di effetti collaterali.

I risultati di questo studio mostrano che, con la SOTI, 16/25 bambini (64%) sono in grado di assumere l'alimento, 9/25 (36%) con tolleranza permanente e 7/25 (28%) con tolleranza parziale. In 9/25 (36%) la SOTI era sospesa e, pertanto, la tolleranza non era raggiunta. Nel gruppo di controllo, tuttavia, ben 7/20 (35%) raggiunsero la tolleranza permanente.

I risultati di questo studio, pertanto, mostrano analoga efficacia della eliminazione dietetica e della SOTI, in un periodo mediano di 21 mesi, circa il raggiungimento di una tolleranza permanente; da considerare, tuttavia, che l'età media dei pazienti arruolati in questo studio è bassa e ciò rende spiegazione del possibile raggiungimento della tolleranza naturale nel gruppo di controllo.

L'inclusione anche dei bambini che hanno raggiunto una tolleranza parziale accresce l'efficacia al 64% e fa riflettere sul dato che la SOTI possa non alterare il corso naturale dello sviluppo della tolleranza, ma può, sostanzialmente, aumentare la dose soglia di reattività individuale, migliorando in tal modo la qualità della vita dei pazienti ed il rischio di gravi reazioni allergiche per involontaria assunzione.

- LONGO ²⁴: si tratta di uno studio di notevole importanza in cui viene valutata la sicurezza e l'efficacia dell'immunoterapia orale in bambini con severa APLV. 60 bambini, di età compresa tra 5-17 anni, con una storia di almeno una reazione allergica severa (classe 4-5 della classificazione di Clark) e livelli di IgEs > 85 KUA/l e con reazioni cliniche a meno di 1 ml (0,8 ml) di LV durante il DBPCFC, erano randomizzati in due gruppi:

- Gruppo A: 30 bambini, iniziavano immediatamente la SOTI dopo l'arruolamento.
- Gruppo B: 30 bambini, mantenevano una dieta priva di proteine del LV per un anno e poi erano nuovamente sottoposti a DBPCFC. La randomizzazione era generata dal computer e la cecità era assicurata attraverso l'uso di buste sequenzialmente numerate, opache e sigillate. Erano esclusi bambini i cui genitori avevano una storia di incapacità al management di complicanze, oltre che distanti dai centri di emergenza o affetti da asma scarsamente controllato.

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

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

La SOTI si considerava fallita se il bambino non raggiungeva almeno 5 ml di LV non diluito in dose singola dopo 1 anno o se la partecipazione allo studio era interrotta per gli effetti collaterali.

I pazienti venivano classificati in:

- bambini che tolleravano fino a 150 ml di LV o più in singola dose quotidiana (tolleranza totale);

- bambini che erano in grado di assumere almeno 5 ml, ma meno di 150 ml, in una singola dose quotidiana (tolleranza parziale).

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

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

Tutti i bambini del gruppo sottoposto alla SOTI presentarono sintomi allergici, principalmente cutanei o addominali, ma nessun bambino ebbe reazioni di classe 5. Durante la fase rush l'epinefrina intramuscolare fu somministrata 4 volte in 4 bambini, mentre l'epinefrina nebulizzata fu usata in 18 bambini e più di una volta in 7 a causa di sintomi ricorrenti.

Durante le somministrazioni a casa due bambini richiesero trattamento al PS con corticosteroidi orali e/o antistaminici e/o epinefrina intramuscolare.

Lo studio di Longo, per la prima volta, dimostra che la SOTI può essere effettuata anche in pazienti gravi, con storia di reazioni severe alla benché minima esposizione, ma il protocollo proposto costituisce un serio impegno per il bambino e la sua famiglia, oltre che per il team medico che deve assicurare una disponibilità 24/24 ore. Gli AA concludono che il rischio di anafilassi fatale durante la DOPA comparato con il rischio di anafilassi fatale dopo esposizione accidentale in pazienti a dieta, deve ancora essere determinato sulla base di un più ampio numero di pazienti ed un più lungo follow-up. Per tale motivo, a fronte di questi risultati incoraggianti, la DOPA dovrebbe essere confinata a contesti clinici altamente selezionati.

- Skripak ²⁵: si tratta del primo RCT in doppio cieco sulla induzione specifica della tolleranza orale. La popolazione arruolata è costituita da bambini di età compresa tra 6 e 21 anni, affetti da APLV IgE-mediata, diagnosticata sulla base di indici di sensibilizzazione (positività SPT ed IgEs LV) e confermata da DBPCFC, effettuato fino al raggiungimento di una dose cumulativa di 2,5 g. Venivano esclusi pazienti che avevano una storia di anafilassi tale da richiedere l'ospedalizzazione o storia di intubazione per asma o asma persistente severo. I pazienti con i criteri di eleggibilità venivano randomizzati (non viene enunciata la modalità di randomizzazione) a ricevere il principio attivo o il placebo con un rapporto 2:1. In tal modo venivano arruolati 13 bambini nel gruppo attivo (età mediana 9 anni) e 7 nel gruppo placebo (età mediana 11 anni). Tutte le somministrazioni iniziali erano effettuate in ospedale per una maggiore sicurezza. Il primo giorno di trattamento si partiva da 0,4 mg di proteine, raddoppiando ogni 30 minuti fino ad un massimo di 50 mg (dose cumulativa 98,7 mg). Venivano esclusi coloro che avevano tollerato meno di 12 mg (dose cumulativa di 23,7 mg), ossia, verosimilmente, i più gravi. Gli altri continuavano il loro protocollo a casa, riprendendo dalla dose più alta tollerata durante gli incrementi e, ogni 7-14 giorni tornavano in ospedale per l'incremento delle dosi.

Giunti ad assumere 500 mg di proteine liofilizzate (pari a 15 ml), i partecipanti continuavano con questa dose per 13 settimane, dopo di che venivano nuovamente sottoposti a DBPCFC, questa volta condotto fino ad una dose cumulativa di 8,140 g., per verificare se la soglia di reattività alle proteine del latte vaccino si fosse innalzata, come conseguenza del trattamento attivo. Si tratta, come si vede, della somministrazione per un lungo periodo di tempo, di piccole dosi a casa, allo scopo di ottenere una "desensibilizzazione" come gli AA stessi dichiarano, piuttosto che la "tolleranza".



I soggetti che avevano ricevuto il trattamento attivo e che al DBPCFC tolleravano meno di 2540 mg al secondo challenge, ritornavano ad una rigida dieta di eliminazione.

La dose soglia di LV in grado di evocare una reazione era di 40 mg in entrambi i gruppi prima del trattamento.

Al termine del protocollo la dose soglia mediana fu di 5100 mg nel gruppo attivo ($p = 0,002$), mentre nessun cambiamento si ebbe nel gruppo placebo ($p = 0,16$).

4/13 pazienti (31%) riuscirono a raggiungere la dose totale di LV al secondo challenge (250 ml), 8/13 (61,5%) tollerarono dosi variabili da un minimo di 2540 ad un massimo di 6140 mg (tutti incrementando, tuttavia, la dose soglia rispetto alla linea basale), 1/13 abbandonò il protocollo alla dose di 225 mg a causa di una accentuazione dell'eczema.

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, in generale tutti i pazienti del gruppo attivo sperimentarono almeno un evento avverso, ma, nel 90% dei casi, le reazioni acute furono transitorie e non richiesero alcun trattamento. Da segnalare che le reazioni ebbero una ricorrenza sporadica, a vari livelli di dosi, anche durante la terapia di mantenimento.

Tuttavia, 4 dosi di epinefrina furono usate per trattare reazioni sistemiche in 4 differenti partecipanti del gruppo attivo, 2 ricorsero in ospedale durante l'incremento delle dosi in cieco e 2 durante la somministrazione a casa.

2/13 rappresentano il 15% circa dei pazienti, il che implica che, nonostante tutte le misure prudenziali assunte dagli AA, il protocollo non si è rivelato particolarmente sicuro.

Conclusioni

Come effettuare la desensibilizzazione orale per alimenti?

I protocolli utilizzati, come abbiamo visto, sono i più vari, da quello estremamente prudente, sublinguale, con una dose massima di latte di 1 ml, trattenuta in bocca e, quindi, sputata, della durata di sei mesi (De Boisseau) a quello rush, estremamente "coraggioso", di Staden (2008) effettuato, tuttavia, interamente in ospedale, della durata di una settimana. Tra questi due estremi vi sono una serie di protocolli che variano ampiamente tra di loro: per la modalità (rush, lenta o fase rush iniziale ospedaliera, seguita da fase lenta domiciliare), per la durata, per il setting in cui gli incrementi vengono effettuati (ospedale-domicilio) e, insomma, chi più ne ha più ne metta, al punto che ognuno, me compresa, ha elaborato un proprio protocollo che risponde alle esigenze personali.

Sicuramente occorre ancora sperimentare, a lungo, prima di individuare il protocollo ideale che, comunque, potrebbe non essere lo stesso per tutti i pazienti affetti da APLV persistente.

A chi effettuare la desensibilizzazione orale per alimenti?

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

L'altro quesito, più difficile da dirimere, è quale sia l'identikit del paziente candidato alla DOPA, se quello di Longo, con grave APLV (insomma l'anafilattico a basse dosi) o quello con APLV moderata-lieve persistente.

Se lo scopo della desensibilizzazione è, com'è, principalmente, l'evitare il rischio di reazioni anafilattiche per minime tracce di alimento off-feeding nascoste nei cibi, il paziente ideale dovrebbe essere il primo. Lo scopo della desensibilizzazione orale, nel secondo, è quello di innalzare la dose soglia di reattività per poterlo condurre alla dieta libera.

Certo è che, per effettuare il trattamento nel primo paziente, occorre uno staff di allergologi esperti, un ambiente ospedaliero adeguato,

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

Allo stato attuale, l'unico RCT che ha studiato questo tipo di pazienti, è quello di Longo et al (e lo diciamo con orgoglio tutto latino!). Per i pazienti appartenenti al secondo tipo, i trials sono in continua pubblicazione.

Tra questi sottolineo che la Commissione Anafilassi-Allergia Alimentare-Dermatite Atopica della SIAIP³² ne ha uno in corso, multicentrico: si tratta del primo RCT che mette a confronto due differenti modalità di desensibilizzazione, la orale vs. sublinguale, in bambini di età compresa tra 5 e 18 anni, affetti da APLV, che al DBPCFC non abbiano presentato anafilassi con dosi inferiori a 0,3 ml di verum, pari a 3 gocce di LV indiluito.

Da questo studio si attendono risposte, almeno parziali, alle due domande oggetto della mia relazione, oltre che al quesito sulla persistenza della tolleranza^{11 29 30} essendo previsto che, i pazienti dei due gruppi attivi, tornino a dieta priva di latte vaccino per un mese prima del secondo DBPCFC.

Bibliografia

- Grn JE, Yang E, Evrard HM, et al. *Allergic reaction to milk-contaminated "non-dairy" products*. N Engl J Med 1991;324:976-9.
- Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents*. N Engl J Med 1992;327:380-4.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-3.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1016-8.
- Pumphrey RS, Gowland MH. *Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1018-9.
- Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. *Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets*. Allergy 2006;61:370-4.
- Sicherer SH. *An expanding evidence base provides food for thought to avoid indigestion in managing difficult dilemmas in food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1419-22.
- Patriarca G, Romano A, Venuti A, et al. *Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food*. Allergol Immunopathol 1984;12:275-81.
- 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.
- 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.
- Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. *Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy?* Allergy 2005;60:1320-2.
- Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy*. Allergy 2006;61:808-11.
- De Boissieu D, Dupont C. *Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report*. Allergynet 2006;61:1238-9.
- Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. *Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:199-205.
- Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, et al. *Oral desensitization in children with cow's milk allergy*. J Invest Allergol Clin Immunol 2008;18:389-96.
- Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, et al. *Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:418-9.
- Dello Iacono I. *Induzione della tolleranza orale in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino e dell'uovo*. Atti 10° Congresso Nazionale SIAIP 2008, pp. 195-203.
- Mc Ewen LM. *Enzyme potentiated hyposensitization. Five case reports of patients with acute food allergy*. Ann Allergy 1975;35:98-103.

- ¹⁹ Wuthrich B. *Oral desensitization with cow's milk in cow's milk allergy*. Monogr Allergy 1996;32:236-40.
- ²⁰ Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. *Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1073-9.
- ²¹ Fernandez-Rivas M, Garrido Fernandez S, Nadal JA, et al. *Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract*. Allergy 2009 DOI:10.1111/j.1398-9995.2008.01921.x
- ²² Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. *Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:12-9.
- ²³ Staden U, Rolinck-Weringhaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction*. Allergy 2007;62:1261-9.
- ²⁴ Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral intolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-722.
- ²⁵ Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.
- ²⁶ Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. *Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:256-62.
- ²⁷ Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. *Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:744-51.
- ²⁸ Mc Ewen LM. *Hyposensitization*. In: Brostoff, Challacombe SJ, eds. *Food Allergy and Intolerance*. Baillier Tindall 1988, pp. 985-94.
- ²⁹ Calvani M, Miceli Sopo S. *Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:98-9.
- ³⁰ Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, et al. *Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk*. Allergy 2007;62:335-6.
- ³¹ 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;DOI:10.1111/j.1399-3038.2007.00670.x
- ³² *Studio prospettico sulla desensibilizzazione orale per il latte vaccino*. A cura della Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi, Dermatite Atopica. RIAP Dicembre 2007. Anno XXI. Numero 6.

Giovedì 16 aprile 2009 - ore 14.30-16.30

SALA LEPTIS MAGNA

The Essentials su: Il bambino allergico-asmatico nell'ambulatorio del pediatra di famiglia, visto dal pediatra di famiglia

CONDUCONO

D. Minasi, V. Moschese

Diagnostica allergologica nell'ambulatorio del pediatra di famiglia

L. Reggiani

Pediatra di famiglia, Pediatria di Gruppo, Imola

Dal Vocabolario Inglese-Italiano, Italiano-Inglese Ragazzini: *Setting*: 1) collocazione; installazione; messa in opera; posa; sistemazione; 2) incastonatura; montatura (*d'un gioiello*); 3) sfondo; cornice (*fig.*); postura; scenario. Attualmente la parola setting compare frequentemente nella letteratura scientifica relativa ai test diagnostici, non con i significati specificati nel Dizionario d'Inglese Ragazzini, ma con l'identificazione del luogo dove si lavora e non solo quello, ma anche con tutto ciò che comprende la piccola galassia circostante. Mi spiego meglio con un esempio non allergologico: un lavoro scozzese impostato sulla necessità di decidere se utilizzare il test rapido per la ricerca dell'antigene streptococcico su tampone faringeo oppure se continuare a utilizzare il collaudato esame colturale in un setting Pediatrico di Pronto Soccorso, concludeva che nella loro realtà (operatori Pediatri, Infermieri, Microbiologi, tempi di consegna e processazione del materiale, costi ecc.) la coltura era più accurata e affidabile e che quindi nel loro setting non avevano la necessità di optare per il test rapido. Abbiamo eseguito una analoga valutazione a Imola, nel setting del nostro ambulatorio Pediatrico e i risultati della coltura inviata presso la Microbiologia (tempi lunghi per il trasporto dei materiali, tempi brevi di permanenza in termostato, tempi lunghi di consegna della risposta) erano peggiori rispetto alle performance del test rapido utilizzato nel nostro ambulatorio, inducendoci a scegliere quest'ultimo come risorsa diagnostica nella identificazione della faringo tonsillite streptococcica. I test erano almeno nella definizione gli stessi, ma

cambiava il setting e cioè il luogo o i luoghi e tutti gli operatori che intervenivano nella realizzazione del risultato finale. Il mio setting è un ambulatorio pediatrico sul territorio. Lavoro come pediatra di famiglia in una Pediatria di gruppo e già questo è un setting leggermente diverso rispetto a quello di un pediatra che lavora singolarmente, ma sulla base dell'esperienza passata direi che questo non altera in modo significativo la scelta di occuparsi anche di diagnostica allergologica. Nel mio setting, si presentano frequentemente bambini con problematiche allergiche o sospette tali (se quasi 1 bambino su 3 è allergico devo aspettarmi consultazioni quasi quotidiane relativi a questi problemi). Se ho come riferimento un Servizio di Allergologia in grado di soddisfare le mie eventuali richieste di esecuzione di test allergometrici in tempi accettabili, con il quale ho un buon rapporto di collaborazione e che non è particolarmente ingolfato da un numero eccessivo di appuntamenti, posso mantenere le caratteristiche del mio setting e non praticare direttamente io i test diagnostici. Ovviamente non dovrò richiedere una consulenza e tutta una serie di accertamenti al primo episodio di orticaria autolimitatasi spontaneamente o al primo episodio di broncospasmo ad un bambino in età di nido o materna, magari senza alcun riferimento anamnestico di possibile costituzione atopica, ma questo fa parte del bagaglio culturale che ogni pediatra dovrebbe avere già acquisito. Se invece nel mio setting di riferimento, il Servizio di Allergologia è eccessivamente impegnato e non riesce a smaltire in tempi accettabili la mole di richieste che gli pervengono, posso, per sgravare tale servizio e permettergli di lavorare al meglio, decidere di completare la mia valutazione anamnestico clinica con l'esecuzione di test ambulatoriali quali il prick test oppure i test rapidi per il dosaggio delle IgE specifiche da sangue capillare attualmente in



commercio. Per questo avrò bisogno di un minimo di formazione che non dovrà essere impostata neanche tanto sull'esecuzione pratica dei test, ma soprattutto sul loro inquadramento più utile alla definizione finale della diagnosi, considerando i loro indici di accuratezza diagnostica applicati alla patologia e al bambino in esame.

Lucia con una dermatite atopica moderata-severa già dall'età di 2 mesi, Andrea di un anno e mezzo al terzo episodio di wheezing con saturazione di ossigeno ridotta e Marco di 8 anni con una rinite persistente e fastidiosa non solo nei classici mesi Primaveraili, ma protratta fino a Settembre, sono solo alcuni dei bambini ai quali devo cercare di dare delle risposte, definendo la diagnosi precisa, l'eventuale identificazione di una allergia specifica, sulla base di quello che mi compete: la raccolta dell'anamnesi familiare, ambientale, la definizione della clinica (segni, sintomi, gravità, periodi di comparsa) e la decisione di un approfondimento diagnostico.

Lucia di 1 anno e 8 mesi: dermatite atopica moderata-severa. Familiarità allergica: madre rinite allergica, zio paterno asma. A 1 mese e mezzo le prime manifestazioni al viso. Allattamento al seno. Dai 5 ai 7 mesi, peggioramento con estensione delle lesioni cutanee al tronco e arti. Scarsa risposta alla terapia locale. Recupero il lavoro della commissione diagnostica Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica pubblicato sulla RIAP di Aprile 2006 e che accuratamente conservo.

AL PUNTO 1: "Se un bambino ha solamente una dermatite atopica, senza altri sintomi e segni, si deve cercare una allergia alimentare?"

RISPOSTA BREVE: "sì, se il bambino è piccolo e la dermatite atopica è di intensità moderata-severa. D'altra parte l'assenza di uno o più di questi criteri (età, gravità) non preclude la opportunità di ricercare una allergia alimentare, qualora la anamnesi lo suggerisca o la dermatite atopica sia particolarmente impegnativa (recidive frequenti, scarsa risposta alla terapia)." Consulto anche la linea guida: "Allergy testing in children: why, when and how?" pubblicata su Allergy nel 2003 e redatta da Specialisti Allergologi dell'EAACI dove alla domanda: "Chi deve essere sottoposto ai test allergologici?" si legge: "In genere tutti i pazienti che presentano possibili sintomi allergici gravi, persistenti o ricorrenti e i pazienti che richiedono una terapia continuativa, devono essere sottoposti a test allergologici indipendentemente dall'età del bambino." Decido di praticare il prick test ambulatorialmente. Lucia ha 7 mesi. Il prick (caseina, lattealbumina, albume uovo, tuorlo uovo, frumento, mela: reagenti commerciali) risulta francamente positivo all'albume con un pomfo di 6 per 7 mm e un pomfo più piccolo di 3 per 3 mm al tuorlo. Riprendo il lavoro precedente della RIAP: **AL PUNTO 2:** "La probabilità di una allergia alimentare quale fattore causale della dermatite atopica varia a seconda dell'età del bambino e del grado di severità della dermatite atopica (DA)?" **Risposta breve:** "Non abbiamo trovato studi in letteratura che abbiano analizzato specificatamente questo quesito, e cioè il rapporto di causalità tra allergia alimentare e DA in una popolazione di soggetti affetti da DA, stratificati per età o gravità. D'altra parte invece vi è evidenza che più piccolo è il bambino e più grave è il quadro clinico della DA, maggiore è la probabilità che si associ ad una allergia alimentare e/o alla sensibilizzazione allergica per alimenti." Parlo con i genitori e li informo che non sempre c'è una correlazione fra positività del test e necessità di una dieta priva dell'alimento positivo (uovo) (basso valore predittivo positivo del prick test), che comunque se la mamma non assume l'uovo in quanto tale è meglio, magari alimenti che lo contengono sì, (?) e li informo anche della correlazione della positività all'uovo da piccoli e la possibile insorgenza di una sensibilizzazione ad allergeni inalanti prima dell'età di 7-10 anni. Consiglio alcune misure antiacari (?) da attuarsi in casa. I genitori di Lucia hanno la netta sensazione che ci sia un peggioramento della dermatite quando la mamma mangia alimenti che contengono uovo. È una reazione IgE specifica o mediata dalle T-cellule? Lucia inoltre risponde poco alla terapia. Il mio setting si deve allargare e richiedo la consulenza allergologica e dermatologica.

Andrea di 1 anno e mezzo: 4 episodi di wheezing in 5 mesi il primo a 7 mesi di vita, circa 1 mese dopo l'inizio della frequenza al nido. Gli ultimi 2 con una compromissione della saturazione d'O₂: 92-93%. È un bambino fenotipicamente affetto da wheezing ricorrente. Non c'è familiarità allergica. Non ha altri sintomi atopici. Decido di circoscrivere il mio setting: pratico un prick test per alcuni inalanti (forse inutile) e risulta negativo per acari, gatto, alternaria, graminacee, ambrosie, betulla, nocciolo. Non testo allergeni alimentari (nessuna corrispondenza sospetta fra ingestione di alimenti e comparsa della sintomatologia). Non richiedo altre consulenze. Parlo con i genitori sulla benignità della prognosi a lungo termine. Discutiamo della terapia. Seguirò ovviamente il bambino nel tempo e questo è un importante punto di forza del mio setting. Se gli episodi di wheezing di Andrea non rallenteranno in frequenza e intensità, chiederò la consulenza allergologica.

Mattia di 10 anni: A 5 anni ho testato Mattia con un prick test per infezioni respiratorie ricorrenti e rinite ostruttiva. Il pomfo per le Graminacee era decisamente positivo. Nessuna altra positività. (Allergeni testati: Acari, Alternaria, Gatto, Graminacee, Composite, Ambrosie, Parietaria). La sua sintomatologia quest'anno (10 anni), però si protrae oltre i classici mesi relativi a quegli specifici pollini. Andrea sta male anche in Agosto, Settembre inoltrato. Ripeto il test e oltre alla conferma delle Graminacee appare la positività alle Ambrosie: un altro polline con tempi di fioritura differenti. La terapia deve essere protratta più a lungo. Non chiedo per ora altre consulenze, ma se Andrea non migliorerà con questo approccio il mio setting non potrà essere circoscritto e avrò bisogno della visita allergologica. (Lo stesso se insieme ai genitori si deciderà, dopo averli adeguatamente informati, di affrontare l'immunoterapia).

Ho eseguito in questi casi il prick test, ma avrei potuto verificare il tasso di IgE specifiche eventualmente presenti, con i nuovi test rapidi attualmente in commercio che sfruttano solo alcune gocce di sangue capillare. È importante che comunque i test siano eseguiti secondo le modalità più corrette e condivise possibili, considerandoli sempre come una tessera del puzzle diagnostico e non necessariamente la più importante.

Breve riassunto delle modalità tecniche di esecuzione dei test ambulatoriali

Prick test

Età dei pazienti: il prick test può essere eseguito a qualsiasi età^{1,2}. Il bambino piccolo può presentare reazioni cutanee meno evidenti rispetto al bambino nelle età successive, perciò trovandoci di fronte ad un neonato o lattante con prick negativo, si deve valutare la necessità di ripetere tale test in epoca successiva (anche brevissima: potrei aver eseguito il test non correttamente) nel caso di persistenza della sintomatologia suggestiva per allergia (e in questo il mio setting di pediatra di famiglia è estremamente adeguato). Devo ricordarmi anche delle eventuali terapie (antistaminici) che ho eventualmente prescritto e che il mio paziente sta assumendo e che potrebbero interferire con il risultato del prick.

Sede di esecuzione del test: classicamente la faccia volare dell'avambraccio 3 cm dalla fossa cubitale e 5 cm dal polso. Tali misure devono essere rivalutate nel bambino più piccolo. I singoli allergeni devono distare fra loro almeno 3 cm. Anche la schiena potrebbe essere utilizzata per eseguire il test, specie se è presente una dermatite alle braccia o se la superficie richiesta per l'esecuzione dei test a livello di avambraccio non è sufficiente³.

Lancette: si usano in genere quelle sterili monouso con punta di 1 mm con le quali è sufficiente infiggere la cute attraverso la goccia di allergene a 90°. Un'altra tecnica consiste nell'utilizzare le vecchie lancette metalliche a punta lunga con le quali, con una inclinazione di circa 45°, si solleva la cute attraverso la goccia di allergene. Non si può usare una sola lancetta per eseguire tutti i test. Entro 60 secondi si asciuga la goccia^{3,4}.

Allergeni: Il problema della standardizzazione degli allergeni è uno dei limiti dell'accuratezza diagnostica del prick e quindi è necessario rivolgersi a ditte specializzate che possano assicurare la qualità degli estratti in commercio verificando che sia identificata la concentrazione degli allergeni. Una dotazione minima di estratti allergici per le allergopatie respiratorie dovrà comprendere gli Acari maggiori, Gatto, Alternaria, Graminacee, Parietaria, Ambrosie, Betulla e inoltre: Cipresso, Olivo, Nocciolo, Cane, Erba canina che non cross reagisce con le altre graminacee. Per gli alimenti si può dire in generale che è preferibile utilizzare gli estratti del commercio per quelli di derivazione animale (latte, uovo) e l'alimento fresco con la metodica del prick by prick (con la quale si punge la pelle dopo aver infisso la lancetta nell'alimento fresco) per quelli di origine vegetale. Qualità e standardizzazione degli estratti del commercio provenienti da fonti vegetali sono infatti limitate a causa della perdita o della mancanza di stabilità di alcune proteine durante i processi di estrazione, determinando una alta percentuale di falsi negativi ⁵.

Interpretazione dei risultati: Dopo 15 minuti si legge il risultato. Il vecchio sistema semiquantitativo di valutazione della risposta da 0 a ++++ non è più raccomandato e il pomfo dovrebbe essere universalmente valutato in mm. Un risultato positivo è tale quando il diametro medio del pomfo è maggiore di almeno 3 mm rispetto al controllo negativo. Se il controllo negativo è 0 mm, un risultato di 3 mm o più è positivo. Se il controllo negativo è 2 mm, per una definire una positività di un qualche allergene sarà necessario avere un pomfo di almeno 5 mm ³. Nel bambino più piccolo può essere utile utilizzare, oltre che il diametro medio del pomfo (che potrebbe sottostimare la sensibilizzazione), anche lo skin index e cioè il rapporto fra diametro medio del pomfo dell'allergene e dell'istamina ⁴. È necessario quindi eseguire anche il controllo negativo (soluzione glicerolo-salina al 50%) e positivo (10 mg/ml di istamina dicloridrata in 50% di glicerina) ⁴.

I test rapidi per la ricerca delle IgE specifiche

Le indicazioni per preferire il dosaggio ematico delle IgE specifiche al prick sono poche: una estesa dermatite atopica nelle zone cutanee dove poter eseguire il prick, l'impossibilità di attendere il tempo necessario di sospensione di un eventuale terapia antistaminica in corso, lo studio dell'anafilassi da veleno di imenotteri prima di richiedere l'immunoterapia specifica, ma quest'ultima è una problematica di pertinenza specialistica e non certo relativa al setting del pediatra di famiglia. Nonostante queste premesse svantaggiose sull'esecuzione del dosaggio delle IgE specifiche, alcune ditte hanno messo in commercio (con la giustificazione di ridurre il gravoso sui servizi di Allergologia pediatrica di diversi bambini, che potrebbero essere gestiti in prima persona dal pediatra ambulatoriale, anche da un punto di vista diagnostico) alcuni test per la determinazione rapida e simultanea delle IgE specifiche verso i più comuni allergeni causa di patologia in età pediatrica: l'ImmunoCAP Rapid Wheeze/Rhinitis Child e il FastCheckPOC.

Come funzionano?

ImmunoCAP Rapid: è un test a flusso laterale. Il campione di sangue capillare (110 µl) si inserisce nel pozzetto apposito della card e la porzione separata del plasma scorre nella striscia del test. Gli anticorpi IgE presenti nel campione, specifici per ogni allergene contenuto nel test, si legano nella rispettiva area della striscia. La soluzione di sviluppo, aggiunta successivamente, in altro apposito pozzetto rilascia il coniugato gold-anti-IgE. Il coniugato forma un complesso con gli anticorpi del campione, appena legati, visibile come una linea rosso-rosa nella finestra del test. Il coniugato rimasto continua a migrare formando una linea rosso-rosa nella finestra di controllo. La linea di controllo appare indipendentemente dalla positività o meno del campione in esame, indicando che il Test è stato eseguito correttamente.

Quali allergeni vengono valutati con l'ImmunoCAP Rapid?

Il kit denominato ImmunoCAP Rapid Wheeze/Rhinitis Child prevede la valutazione di due allergeni alimentari e otto allergeni inalanti:

–f1 Albume –f2 Latte vaccino –e1 Gatto –e5 Cane –g6 Coda di topo (Phleum pratense) –w6 Assenzio (Artemisia vulgaris) –w21 Parietaria judaica –t9 Olivo –t3 Betulla verrucosa –d1 Dermatophagoides pteronyssimus

Il kit denominato ImmunoCAP Rapid Asthma/Rhinitis Adult prevede la valutazione di 10 allergeni inalanti: –e1 Gatto –t3 Betulla verrucosa –w6 Assenzio (Artemisia vulgaris) –g6 Coda di topo (Phleum pratense) –i6 Scarafaggio –e5 Cane –t9 Olivo –w21 Parietaria judaica –d1 Dermatophagoides pteronyssimus –m6 Muffa. È possibile inoltre la futura commercializzazione del Kit ImmunoCAP Rapid Eczema con diversi allergeni alimentari.

FastCheckPoc: il principio di rilevazione delle IgE è basato su una classica determinazione con tecnica ELISA: gli allergeni sono legati a una fase solida; il siero del paziente è incubato con gli allergeni; se il campione contiene IgE specifiche, queste si legano agli allergeni e successivamente uno specifico anticorpo anti IgE coniugato con un enzima, un colorante fluorescente o un'altra molecola, rilascia un segnale misurabile per la quantificazione. Nel test rapido in questione, l'ottimizzazione delle componenti chimiche e la combinazione dei diversi passaggi consente di ottenere lo stesso risultato utilizzando sangue intero (anche capillare: 100 µl), a temperatura ambiente e con un tempo limitato a 30 minuti. Nel display di reazione verrà mostrato un segno + in caso di presenza di IgE specifiche per quell'allergene e un segno – in caso di assenza.

Quali allergeni vengono valutati con il FastCheckPoc?

Il Kit Allergeni Respiratori (Allergy 12 Inh.) prevede la valutazione di: –d1 Acaro domestico (D. pteronyssimus) –e1 Gatto forfora –w19 Parietaria officinalis –t9 Pioppo –m2 Cladosporium herbarum –gx3 Mix pollini da erba –k82 lattice (Ficus sp.) –m3 Aspergillus fumigatus –t16 Pino silvestre –e2 Cane epitelio –m6 Alternaria alternata. Il mix pollini da erba è composto dalle seguenti graminacee: paleino odoroso, lolierella, coda di topo, segale e bambagine. Il Kit Allergeni Alimentari (Allergy 12 Food) prevede la valutazione di: –f74 Uovo di gallina –f17 Nocciolo –f4 Frumento –fx74 Mix di pesci –f13 Arachidi –f33 Arancia –fx73 Mix di carne –f14 semi di soia –f25 pomodoro –f24 Gambero –f5 Segale –f199 Latte di mucca. Il mix di carni comprende: pollo, maiale, manzo. Il mix di pesci comprende: merluzzo, aringa (sardina), sgombero e sogliola (passera di mare).

Qual'è il livello complessivo di identificazione delle immunoglobuline specifiche?

Entrambi i test hanno un livello complessivo di identificazione delle IgE pari a 1-2 kU/L. Nell'ambito di una classificazione delle IgE in classi, non riconoscono i livelli di IgE delle classi 0 e 1 (del resto non significativi) ed iniziano a mostrare positività dalla Classe 2 (Tab. I).

TAB. I.

L'intervallo di concentrazioni di IgE specifiche.

< 0,36 kU/L	Non rilevabile
0,36-0,70 kU/L	Bassissimo
0,70-3,50 kU/L	Basso
3,5-17,5 kU/L	Moderato
17,5-52,5 kU/L	Alto
52,5-100 kU/L	Altissimo
> 100 kU/L	Abnorme

Il FastCheckPoc presenta oltre ai riferimenti relativi al risultato negativo – e positivo +, anche il riferimento cosiddetto "debole positivo". Tale risultato (caratterizzato da una banda verticale del segno + meno intensa rispetto al positivo vero e proprio) sarebbe corrispondente alla classe 2 del RAST tradizionale: quindi i risultati che mostrano un segno + di intensità minore al "debole positivo" devono essere considerati negativi. Per l'ImmunoCAP Rapid l'intensità del colore delle linee



può differire tra gli allergeni indipendentemente dalla concentrazione degli anticorpi presenti nel campione di sangue del paziente.

La bibliografia

Le voci bibliografiche riguardano solo comunicazioni a congressi per l'ImmunoCAP Rapid (con risultati sostanzialmente positivi relativi all'accuratezza diagnostica confrontata con RAST tradizionale e skin prick test) e poche segnalazioni su riviste non di particolare rilievo scientifico per il FastCheckPoc. In tali lavori si ottengono per l'ImmunoCAP Rapid valori di sensibilità variabili fra l'80% quando confrontato con un RAST tradizionale e il 96% se confrontato allo skin prick test e valori di specificità rispettivamente del 96 e 97%. L'unico lavoro considerabile (fra i cui autori appare un Medico appartenente allo staff scientifico della ditta produttrice del test) relativo al FastCheckPoc, gli attribuisce un valore predittivo positivo del 96% e predittivo negativo del 98%, a confronto di un RAST tradizionale. Sarebbe auspicabile poter disporre nel futuro di dati bibliografici relativi a studi pubblicati su riviste di rilevanza internazionale.

Considerazioni personali

Il punto reale di forza per affidarsi a queste metodiche di diagnostica allergologica in pediatria ambulatoriale (e per preferirle al prick test), dovrebbe essere (oltre alla dimostrazione della loro accuratezza) la rapidità nella loro esecuzione. In questo l'ImmunoCAP Rapid risponde perfettamente, mentre il FastCheckPoc presenta tempi e complessità di esecuzione dei passaggi intermedi troppo elevati.

L'ImmunoCAP Rapid non consente però nella confezione *Wheeze/Rhinitis Child* di testare l'eventuale presenza di anticorpi specifici verso l'Alternaria, allergene di importanza non trascurabile in pediatria. Tale allergene è presente nella confezione *Adult* dove al posto di latte vaccino e uovo sono inseriti lo scarafaggio e appunto la muffa. La dotazione di allergeni del FastCheckPoc sia nella confezione inalanti che in quella alimenti è decisamente più completa.

Entrambi i test funzionano anche su sangue intero e quindi capillare, rendendoli quindi adatti per un uso ambulatoriale dove la raccolta di sangue dal dito può essere eseguita nel bambino anche senza l'aiuto di personale infermieristico di supporto. La quantità di sangue capillare richiesta però è significativa (100 µl per il FastCheckPoc e 110 µl per l'ImmunoCAP Rapid) e quindi si dovranno attuare accuratamente tutte quelle misure (posizione del bambino con il braccio più in basso

del tronco, massaggio ripetuto del dito, eliminazione di tutto ciò che può ridurre il flusso sanguigno tipo maniche strette o costrizione serrata del braccio da parte del genitore, adeguata profondità di puntura) atte a garantire una agevole raccolta nelle provette predisposte.

Il costo unitario di questi test è elevato, oscillando intorno ai 30-35 euro.

Mancano studi pubblicati su riviste di rilievo internazionale e i dati di accuratezza (per altro positivi) sono per la maggior parte relativi solo a poster o comunicazioni a congressi che per una adeguata conferma ebm non sono proprio la stessa cosa.

Bibliografia

- Host A, Andrae S, Charkin S, et al. *Allergy testing in children: why, who, when and how?* Allergy 2003;58:558-69.
- Longo G, Bruno I. *Prick e RAST: troppo o troppo poco.* Medico e Bambino 2004;23:641-8.
- Morris A. *Alla position statement Allergen Skin-Prick testing.* Current Allergy & Clinical Immunology 2006;19:1.
- Bernardini R, Galli E, Marseglia GL, et al. *Uso diagnostico del prick test Edit-Symposia.* Pediatria & Neonatologia 2006;2:169-81.
- Alessandri C, Berni Canani R, Borghesan F, et al. *Allergia alla frutta fresca in età pediatrica.* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2008;22(5):6-15.
- Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Dermatite atopica e allergia alimentare.* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2006;20(4):7-22.
- Jonsson A. *A new POC test for rapid detection of specific IgE antibodies.* Poster Congresso EAACI 2005.
- Runge DM, Westphal-Wiesener KP, Schwertner H. *Development and performance evaluation of a visual fat test for the detection of specific IgE in capillary blood or heparin blood.* Allergologie Jahrgang 2005;28 7/S:263-8.
- Hedlin G. *A new point of care test for first line diagnosis of allergy in children.* Poster Congresso EAACI 2006.
- Moreno C. *Clinical evaluation of a new capillary allergy blood test for adults.* Poster Congresso EAACI 2006.
- Donanno S. *Performance of a new rapid allergy point of care test among undiagnosed children with wheeze/asthma and rhinitis.* Poster Congresso EAACI 2007.
- Eigenmann P. *The Immunocap Rapid Wheeze/Rhinitis Child test is useful in the initial allergy diagnosis of children with respiratory symptoms.* Poster Congresso EAACI 2007.
- Cavagni G, Donanno S, Spattini A. *Le IgE specifiche: RAST, test rapidi ambulatoriali, microarray.* Minerva Pediatr 2007;59:530-1.
- Terracciano L, Saratud T, Calcinai E, et al. *L'utilità dei test rapidi.* Comunicazione Congresso SIAIP 2008.

Giovedì 16 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA ORANGE I

Spazio Commissione Rinocongiuntivite

COORDINATORE

G. Pingitore

CONDUCONO

G. Pingitore, A.M. Zicari

Le Linee Guida sulla rinite allergica viste attraverso l'AGREE

G. Simeone

Pediatra di famiglia, ASL Brindisi 1, Distretto Socio-Sanitario, Mesagne

Secondo la definizione corrente, le LG sono "raccomandazioni di comportamento clinico prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere operatori sanitari e pazienti nel decidere quali siano le modalità di comportamento più appropriato in determinate circostanze cliniche. Lo strumento AGREE (*Appraisal of Guideline Research & Evaluation in Europe*) è in sintesi un mezzo che ci permette di valutare

la qualità di Linee Guida cliniche. Valutarne la qualità, vuol dire esaminarne sia la validità interna, sia quella esterna, sottolineandone eventuali errori sistematici. Attraverso l'uso di AGREE noi saremo in grado di esprimere un giudizio sui metodi adottati per la elaborazione delle raccomandazioni delle LG, sulla validità del loro contenuto e sui fattori inerenti la loro trasferibilità nella pratica clinica. Nel 2008 sono state prodotte due importanti Linee Guida sulla Rinite Allergica:

la prima *BSACI Guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis* (Clinical and Experimental Allergy, 38-19-42) prodotta dalla

British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI) e la seconda *Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update* svolta da ARIA in collaborazione e con l'WHO e (Allergy 2008;63:8-160). Vediamo di esaminare, in breve, con l'utilizzo di AGREE le Linee Guida BSACI.

Linee Guida BSACI

Area tematica 1. Obiettivo e motivazione

L'obiettivo generale è descritto in maniera generica, ne vi sono specificati gli obiettivi attesi.

Non vi è una descrizione dettagliata secondo i criteri del P.I.C.O. (*Patient, Intervention, Control, Outcome*) dei quesiti clinici affrontati dalle LG, né vi è una descrizione dettagliata dei pazienti, per fasce di età e per eventuali co-morbidità.

Area tematica 2. Coinvolgimento delle parti in causa

Ad elaborare le LG sono stati solo i componenti della BSACI, non vi è traccia nel gruppo multidisciplinare di rappresentanti dei pazienti con la patologia oggetto di studio della LG. Gli utilizzatori finali sono "physicians treating allergic condition". Nota molto importante non è descritta una validazione precedente delle LG, da parte degli utilizzatori finali, in un determinato ambito ospedaliero o territoriale.

Area tematica 3. Rigore nell'elaborazione

Sono state descritte le parole chiave utilizzate per la ricerca e l'utilizzo delle banche dati elettroniche che non vengono però descritte in dettaglio. Non viene illustrato in maniera chiara il metodo di inclusione-esclusione della tipologia delle informazioni considerate. Vengono utilizzati i livelli di Raccomandazione ed il Grading delle evidenze così come definite in una precedente LG della stessa BSACI sull'orticaria. Non vengono esplicitate eventuali aree di disaccordo. Le raccomandazioni sono supportate da adeguate referenze bibliografiche.

Non viene effettuata nessuna valutazione da esperti esterni né viene illustrata la metodologia per la revisione esterna. La scadenza temporale della successiva revisione della presente LG viene stabilita tra 5 anni senza descrivere però la procedura di aggiornamento o il gruppo che sarà interessato ad eseguirla o se vi saranno delle variazioni in questo periodo ad interim.

Area tematica 4. Chiarezza nella presentazione

Le raccomandazioni principali sono precise e non ambigue. Gli autori affermano che, pur accettando la nuova classificazione prevista dalle LG ARIA, nel Regno Unito a scopo diagnostico può essere conservata la vecchia classificazione di Rinite stagionale e Rinite perenne. Vengono descritte attraverso una flow-chart l'uso dei diversi presidi terapeutici con le alternative possibili. Le raccomandazioni principali sono facilmente reperibili. Non sono inclusi specifici strumenti né per l'implementazione né per la disseminazione (manuali di riferimento, strumenti educativi di supporto, opuscoli per il paziente).

Area tematica 5. Applicabilità

Non sono descritte eventuali ostacoli organizzativi all'applicazione di quanto suggerito nella LG, né viene o menzionato il calcolo di eventuali costi potenziali o l'uso di risorse economiche aggiuntive. Non sono inoltre descritti i criteri di monitoraggio, nella pratica clinica, delle raccomandazioni della LG.

Area tematica 6. Indipendenza editoriale

La LG non dà alcuna informazione riguardo a fonti di supporto economico. Non vengono per nulla dichiarati conflitti di interesse degli estensori della LG riguardo alle raccomandazioni in essa contenute in maniera chiara. Si afferma che la commissione SOCC ha registrato eventuali con-

flitti di interesse degli estensori ma le modalità di registrazione, e il tipo di interesse eventuale con Case farmaceutiche non ci vien ben descritto.

Linee Guida ARIA

Area tematica 1. Obiettivo e motivazione

Si tratta di un voluminoso "trattato" di oltre 90 pagine e più di 2200 voci bibliografiche. Son ben descritti però gli obiettivi generali della linea guida. Non vengono riportati, almeno nel documento principale, i quesiti clinici affrontati secondo la terminologia PICO e il target della popolazione, per fasce di età, sesso, ed eventuali co-morbidità.

Area tematica 2. Coinvolgimento delle parti in causa

Viene fornito molto chiaramente la composizione del gruppo di lavoro, la loro esperienza professionale. A differenza della LG BSACI, del gruppo multidisciplinare fa parte l'associazione europea dei pazienti affetti da malattie allergiche e respiratorie. Sono identificati abbastanza chiaramente gli utilizzatori finali della LG. Non è stata però effettuata una fase pilota di prova della LG in un determinato ambito ospedaliero o territoriale.

Area tematica 3. Rigore nell'elaborazione

Sono esplicitate le modalità di ricerca delle evidenze. Qualora disponibili sono state prese in considerazione Revisioni Sistematiche e, in loro mancanza RCT e studi osservazionali. Gli autori di ARIA, in questo update hanno cominciato ad adottare il sistema di valutazione GRADE alla formulazione delle Raccomandazioni. Tale applicato da un gruppo esterno alla produzione delle LG alle loro ricerche. La LG riferisce in maniera chiara i metodi usati per formulare le raccomandazioni e descrive in quale modo è stato raggiunto l'accordo nelle aree di incertezza. Vengono descritti sia i benefici che gli effetti collaterali di gran parte delle raccomandazioni. Non vi è un chiaro come deve avvenire la procedura di aggiornamento, con quale tempistica e metodologia.

Area tematica 4. Chiarezza nella presentazione

Le raccomandazioni sono precise e non ambigue. Ogni raccomandazione prevede quale terapia è appropriata, in quale situazione ed in quale gruppo di pazienti. Nella voluminosa edizione della LG, non sempre è immediata la ricerca delle raccomandazioni principali. Esistono però dei pocket-manual riassuntivi per gli operatori sanitari, per i pazienti e per i farmacisti scaricabili dal seguente sito web (www.progetto-aria.it) realizzato col contributo di aziende farmaceutiche.

Area tematica 5. Applicabilità

Vengono sottolineate le difficoltà che si potranno incontrare nei PVS stante la scarsità di fondi e di medici, e viene valutato in termini generici l'impatto sui costi. L'implementazione di linee guida è di fatto un programma per introdurre cambiamenti o innovazioni efficaci nella pratica clinica e nell'organizzazione dell'assistenza sanitaria. Non sono esplicitati con chiarezza i criteri di verifica che derivano dalle raccomandazioni principali.

Area tematica 6. Indipendenza editoriale

Quasi tutti i relatori hanno rapporti con le case farmaceutiche. Non viene dichiarato esplicitamente che le opinioni e gli interessi materiali del finanziatore non hanno influenzato il contenuto delle raccomandazioni finali I componenti del panel che ha partecipato all'elaborazione della LG hanno ricevuto grant o sono stati sovvenzionati per ricerche dalle diverse case farmaceutiche, ma la loro posizione di ciascuno viene dichiarata.

Riportiamo nella Tabella I riassuntiva, elaborata per mezzo di due valutatori, degli score raggiunti nelle diverse Aree tematiche di AGREE, dalle due LG esaminate.

TAB. I.

Linee Guida	Score					
	Obiettivi	Coinvolgimento parti in causa	Rigore nell'elaborazione	Chiarezza nella presentazione	Applicabilità	Indipendenza editoriale
BSACI	27%	33%	40%	75%	27%	58%
ARIA	59%	91%	71%	79%	44%	50%



Commento conclusivo

La LG BSACI con punteggio nei vari *items* di 3 o 4 e di 1-2 in ugual misura, e con score nelle varie aree tematiche che variano dal 30% al 60% sono LG con una moderata validità complessiva. Tale LG potrebbe essere presa in considerazione per l'uso nella pratica clinica qualora non vi fossero disponibili altre LG sul medesimo tema. Potremmo pertanto dare un giudizio complessivo finale di "raccomandata con riserva". Valutazione più lusinghiera spetta invece alla LG ARIA con molti *items* con punteggio di 3 e 4 e con score che raggiungono in quasi tutte le aree punteggi vicini o superiori al 60%, con giudizio finale di "Fortemente raccomandata". Segnalo tuttavia qualche punto debole di entrambi i lavori. Nessuna delle linee Guida valutate presenta, nel documento principale di presentazione, una lista strutturata di quesiti clinici (PICO) come punto di partenza per la ricerca di revisioni sistematiche e, nessuna è stata testata dagli utilizzatori finali prima della loro implementazione. Anche per l'applicabilità, score basso in entrambe principalmente perché non sono ben descritte gli ostacoli organizzativi nell'applicare le raccomandazioni né i costi che potranno risultare applicandole nella pratica clinica. Altro punto debole è la mancanza di indicatori di processo, per effettuare un audit o monitoraggio presentati in maniera chiara e semplice. *The Last but not the least*, va sottolineato soprattutto nelle LG ARIA il forte conflitto di interesse di gran parte degli Autori.

TAB. II.

Caratteristiche riassuntive delle 2 LG esaminate.

	<i>British Society of Allergy and Clinical Immunology</i>	ARIA
Organismo produttore	Società professionale di allergologi ed immunologi clinici	Non-governmental organization (NGO) working in collaboration with the World Health Organization
Anno di elaborazione	2008	2008
Aggiornamento bibliografia	2007	2007
Gruppo multidisciplinare	Sì	Sì
Numero autori nominati	15	96
Peer review	Interna	Interna
Classificazione raccomandazioni	Sì	Sì
Ricerca sistematica prove di efficacia	Sì	Sì
N. voci bibliografiche	235	2241
N. pagine dedicate	23	152
Descrizione strategie di implementazione	No	No
Indicatori di processo e di risultato	No	No
Conflitto di interesse	Non ben specificato	Sì, dichiarato

Bibliografia

- 1 AGREE Instrument (<http://www.agreecollaboration.org>).
- 2 BSACI. *Guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis*. Clin Exper Allergy 2008;38:19-42.
- 3 *Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update in collaboration with the WHO, GALEN and AllerGen*. Allergy 2008;63:1-160.

La sindrome della rinite non allergica con eosinofilia (NARES)

S. Arrigoni, G. Di Lorenzo, G.L. Marseggia, G. Pingitore, N. Pucci, G. Simeone, A.M. Zicari, A. Caddeo*, E. Calcinai*
*Commissione Rinocongintivite SIAIP; * Melloni Pediatria, Milano*

Questa particolare forma di rinite è stata descritta per la prima volta nel 1981¹ ed in ambito pediatrico nel 1982².

Inserita fra le riniti perenni non allergiche infiammatorie³, è caratterizzata da sintomatologia perenne, consistente in attacchi di starnuti, profusa rinorrea acquosa, prurito ed ostruzione nasale.

Spesso si determina anche alterazione dell'olfatto, sintomo molto particolare e caratteristico della sindrome.

I sintomi sono solitamente più intensi rispetto alla forma vasomotoria ed a quella allergica.

La prevalenza della NARES oscilla fra il 13 ed il 33% dei pazienti con rinite non allergica, con predominanza nel sesso femminile.

Può insorgere in tutte le età, con particolare espressione nell'adolescenza e nei giovani adulti.

Dallo studio della citologia nasale si evidenzia la presenza di eosinofili superiore al 20%.

Caratteristicamente i pazienti con NARES non presentano segni di allergia, come risulta da prick test negativi e/o l'assenza di IgE specifiche⁴.

Recentemente è stato dimostrato che i pazienti con NARES registrano ridotti parametri polisonnografici, presentando un rischio più alto di sviluppare apnee ostruttive notturne⁵.

Sebbene la specifica eziologia della NARES non sia chiarita, è stato ipotizzato che possa essere un precursore della poliposi nasale ed una precoce espressione della triade ASA (poliposi nasale, asma intrinseco, ed intolleranza all'aspirina).

Inoltre, in circa il 50% dei pazienti, in assenza di sintomi respiratori, si riscontra una iperreattività bronchiale⁶.

Nella fisiopatologia sembrano essere implicati un cronico, aspecifico rilascio d'istamina ed una cronica infiammazione nasale eosinofila. Il processo si svilupperebbe in modo evolutivo, partendo dalla migrazione di eosinofili dai vasi nelle secrezioni nasali.

Successivamente si avrebbe una ritenzione di eosinofili nella mucosa con formazione di micropoliposi nasale e susseguente poliposi.

Anche le *mast cells* rivestono un ruolo importante. La loro attivazione, con rilascio di triptasi, sembra determinare un aumento della permeabilità vascolare nasale.

Gli eosinofili rivestono un ruolo cruciale nella determinazione del danno tissutale.

I loro granuli contengono proteine basiche tossiche, la più importante delle quali, la proteina cationica (ECP), determina un effetto citotossico con lisi dell'epitelio e prolungamento della clearance mucociliare. Il livello di ECP nelle secrezioni nasali può essere usato per monitorare l'infiammazione eosinofila e può costituire un indicatore dell'efficacia del trattamento.

Infine anche un'alterazione dell'equilibrio fra parasimpatico e simpatico può contribuire alla realizzazione della sintomatologia presente nella NARES⁴.

Negli ultimi anni è stata anche ipotizzata l'eventualità di una "allergia localizzata" alla mucosa nasale, con prick test ed IgE specifiche negativi.

Pertanto è stato consigliato di eseguire challenge nasali prima di ascrivere queste forme al gruppo della NARES⁷.

Gli steroidi topici rappresentano il principale presidio terapeutico, riducendo i sintomi rinitici, migliorando la respirazione nasale, riducendo il volume dei polipi e la loro ricorrenza.

Per contro hanno poca efficacia sull'alterazione dell'olfatto, per il quale necessita lo steroide sistemico⁸.

Può inoltre essere di supporto l'associazione di antistaminici orali⁹ e topici¹⁰.

Anche gli antileucotrienici (dimostrati validi nel trattamento della rinite allergica, nell'asma da aspirina e nella poliposi nasale) sembrano poter essere efficaci, ma necessitano di studi specifici nella NARES ¹¹.

Dati incoraggianti, nel ridurre gli eosinofili circolanti e tissutali, provengono dall'utilizzo del Mepolizumab (anticorpo monoclonale anti IL5), ma vanno ancora indagati gli effetti nei pazienti con NARES ¹².

Classification of non-allergic rhinitis based on immunological and cytological features ³.

Perennial non-allergic rhinitis (inflammatory)	Non-inflammatory non-allergic rhinitis	Structurally related rhinitis
Eosinophilic nasal diseases: • Basophilic/metachromatic nasal disease • Infectious • Nasal polyps • Atrophic rhinitis • Immunological disease	• Rhinitis medicamentosa • Reflex-induced rhinitis (bright light or other physical modalities) • Vasomotor rhinitis • Irritant rhinitis • Cold air rhinitis • Gustatory rhinitis • Atrophic rhinitis • Metabolic (hormonal or thyroid related)	• Anatomical (septal deviation, turbinate deformity, nasal valve dysfunction) • Benign and malignant tumours • Miscellaneous (choanal atresia/stenosis, trauma, foreign body, cleft palate, adenoid hypertrophy)

Bibliografia

- Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. *Non allergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation.* J Allergy Clin Immunol 1981;67:253-62.
- Rupp GH, Friedman RA. *Eosinophilic nonallergic rhinitis in children.* Pediatrics 1982;70:437-9.
- Settipane RA, Lieberman P. *Update on nonallergic rhinitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:494-507.
- Ellis AK, Keith PK. *Non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome.* Curr Allergy Asthma Rep 2006;6:215-20.
- Kramer MF, De la Chaux R, Fintelman R, et al. *NARES: a risk factor for obstructive sleep apnea?* Am J Otolaryngol 2004;25:173-7.
- Leone C, Teodoro C, Pelucchi A, et al. *Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:775-80.
- Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, et al. *NS. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy.* Clin Exp Allergy 2003;33:1374-9.
- Webb DR, Meltzer EO, Finn AF Jr, et al. *Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial non allergic rhinitis with or without eosinophilia.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:385-90.
- Purello-D'Ambrosio F, Isola S, Ricciardi L, et al. *A controlled study of the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES).* Clin Exp Allergy 1999;29:1143-7.
- Ciprandi G. *Treatment of nonallergic perennial rhinitis.* Allergy 2004;39(Suppl 76):16-23.
- Saito H, Morikawa H, Howie K, et al. *Effects of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist on eosinophil recruitment in experimental allergic rhinitis.* Immunology 2004;113:246-52.
- Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, et al. *Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophils progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:714-9.

Ten minutes

Utilità della citologia nasale

G. Di Lorenzo, P. Mansueto, M. Rizzo, V. Ditta, M.S. Leto-Barone, A. D'Alcamo, D. Politi, I. Pepe, C. Caruso*, G.B. Rini

*Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo; *Dipartimento di Biopatologia e Metodologie Biomediche, Università di Palermo*

I test diagnostici comunemente usati per la diagnosi etiopatogenetica di una rinite sono i test cutanei ed il dosaggio delle IgE allergene-specifiche. La citologia nasale è usata meno comunemente. Il documento ARIA limita l'uso della citologia nasale a casi selezionati, commentando che la citologia nasale è, in genere, usata per fini scientifici, e non riveste un ruolo importante nella valutazione routinaria della rinite ¹. Molteplici sono le tecniche per ottenere cellule nasali: il lavaggio nasale, lo *scraping*, il *brushing* ed il tampone nasale. Il limite maggiore della citologia nasale è che nessuno dei metodi utilizzabili è standardizzato ². Il lavaggio nasale è, comunque, il metodo di riferimento nei pazienti adulti ³. Attraverso la citologia nasale, in base al tipo di cellule presenti nella mucosa nasale, si potranno distinguere le riniti infiammatorie da quelle non infiammatorie, e si potrà valutare la gravità della rinite e controllare la risposta al trattamento ^{4,5}.

L'accuratezza di un test diagnostico è legato alla sua sensibilità e specificità. La sensibilità e la specificità di un test dipendono, anche, dal valore del *cut-off* che distingue le due condizioni di base: il normale ed il patologico. Se i risultati di un test clinico sono quantitativi, come quelli dell'esame citologico del liquido nasale (ECLN), il migliore *cut-off* possibile può essere valutato utilizzando la *Receiver Operating Characteristic curve* (curva ROC) ⁶⁻⁸. La curva ROC è importante per-

ché l'area sotto la curva (AUC) è l'indice di quanto sia buono il test nel discriminare la presenza o l'assenza di una determinata caratteristica, per esempio un test cutaneo positivo (rinite allergica, AR) da un test cutaneo negativo (rinite non allergica, NAR), la gravità dei sintomi (per esempio, pazienti che giudicano i loro sintomi nasali come lievi o gravi), o la risposta clinica alla terapia (ad esempio, ad un antistaminico) giudicata dal paziente come efficace o non efficace. L'AUC è una misura unica, indipendente dalla prevalenza della malattia, che indica le capacità discriminatorie di un test diagnostico per tutti i possibili *cut-off*: tanto maggiore è la AUC, tanto migliore è il test ^{8,9}.

Presenterò le caratteristiche della curva ROC nel valutare il valore discriminatorio degli eosinofili (E) nel liquido di lavaggio nasale (LLN) in pazienti con AR e in pazienti con NAR, tra pazienti con sintomi nasali lievi e gravi, e tra pazienti con risposta efficace e non efficace all'antistaminico.

Materiale e metodi

I dati riportati si riferiscono a 1170 pazienti visitati consecutivamente presso il Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, dell'Università degli Studi di Palermo.

Processo diagnostico

Per quanto riguarda la storia clinica della rinite, è stato compilato, dai pazienti, sotto il controllo degli autori (GDL e PM), uno specifico questionario *ad hoc*. In tutti i pazienti è stata eseguita una rinoscopia anteriore, valutando l'aspetto della mucosa nasale e delle secrezioni ¹, lo skin prick test (SPT) ¹⁰ e l'ECLN ¹¹⁻¹⁵. Durante il processo diagnostico, i pazienti sono stati invitati ad indicare se i sintomi rinitici sono stati controllati mai dagli antistaminici, indicando 'sì' o 'no'.

Tutti i campioni dell'ECLN sono stati esaminati dallo stesso microscopista (VD), senza conoscere la storia clinica, i risultati dello SPT, la gravità dei sintomi della rinite e la risposta clinica agli antistaminici.

Analisi statistica

I risultati sono presentati, se normalmente distribuiti, come media aritmetica con intervallo di confidenza del 95% (95%CI) ed analizzati utilizzando il Test T di Student. Se i dati non sono normalmente distribuiti, i risultati sono presentati come mediana e 25 e 75 percentili (25°-75°), e sono stati analizzati utilizzando il Test di Mann-Whitney. Un valore di $P = 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo. Per definire la sensibilità, la specificità, la probabilità di un rapporto di rischio positivo (LR+), e la probabilità di un rapporto di rischio negativo (LR-) degli E nel LLN abbiamo analizzato la curva ROC e la relativa AUC. Un AUC $\geq 0,9$ indica alta precisione, tra 0,89 a 0,70 indica precisione moderata, tra 0,69 a 0,51 indica un basso grado di precisione, e, se $\leq 0,50$ indica la non utilità del test^{7 8 16 17}.

Risultati

Sono stati studiati, 651 femmine e 519 maschi, di età compresa tra i 18 e gli 81 anni [età media 34,6 (95%CI 33,8-35,3)].

Tutti i pazienti erano affetti da rinite ed i sintomi nasali erano presenti da 7,08 anni (95%CI 6,68-7,48). Tutti i pazienti riferivano almeno due dei seguenti sintomi nasali: starnuti, rinorrea acquosa e/o mucosa, prurito nasale ed ostruzione nasale. Tutti i pazienti avevano precedentemente assunto antistaminici per i loro sintomi nasali, 163 anche decongestionanti, 115 anticolinergici, 88 corticosteroidi nasali, 53 corticosteroidi orali, e 47 corticosteroidi sistemici. Lo SPT è risultato positivo in 827 pazienti (70,7%) e negativo in 343 (29,3%). Lo SPT è risultato positivo a soli pollini in 348 pazienti (Graminacee e/o *Artemisia vulgaris* e/o *Parietaria judaica* e/o *Olea europea* e/o Cipresso), in 108 pazienti ad allergeni perenni (acari della polvere di casa e/o epitelio di gatto e/o epitelio di cane), ed in 371 pazienti sia a pollini che ad allergeni perenni. Al momento della prima visita nessuno dei pazienti assumeva farmaci per la rinite.

E nel LLN e AR e NAR

Le mediane degli E nel LLN erano, nei pazienti con AR, 6,0 (25a-75a 4,0-8,0) e, nei pazienti con NAR, 2,0 (25a-75a 1,0-4,7) ($P < 0,0001$). Non abbiamo trovato differenze statisticamente significative tra gli E nel LLN confrontando i pazienti con SPT positivo solo a pollini [6,0 (25a-75a 4,0-8,0)], solo ad allergeni perenni [5,0 (25a-75a 4,0 - 8,0)], e a pollini ed allergeni perenni [6,0 (25a-75a 4,0-8,0)] ($P = 0,7$).

La curva ROC, mostrata in Figura 1A, indica che il migliore *cut-off* degli E nel LLN per discriminare tra pazienti con AR e con NAR è $> 3,0$ [sensibilità 0,79 (95%CI 0,76-0,82), specificità 0,66 (95%CI 0,61-0,71), LR+ 2,37 (95%CI 2,20-2,60) e LR- 0,31 (95%CI 0,30-0,40)], e la AUC è 0,75 (95%CI 0,72-0,77). La Figura 1B mostra il comportamento degli E nel LLN, in pazienti con SPT positivo e negativo, rapportato al *cut-off* $> 3,0$.

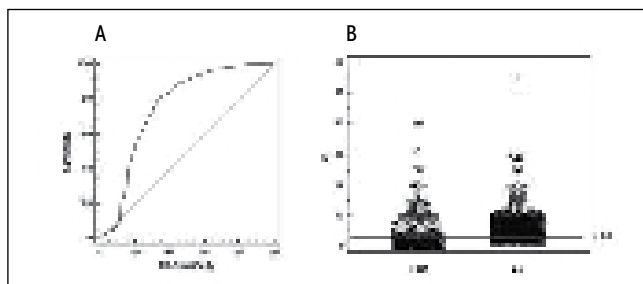


FIG. 1.

In considerazione del fatto che gli E nel LLN sono moderatamente precisi nel distinguere la AR dalla NAR, abbiamo esaminato gli E nel LLN rispetto ai sintomi nasali (lievi vs. gravi) ed alla risposta clinica agli antistaminici (efficace vs. non efficace), separatamente nei pazienti con AR e con NAR.

E in LLN e gravità dei sintomi nasali

I sintomi nasali sono stati giudicati lievi se non interferiscono con l'attività lavorativa e/o con il sonno, e gravi qualora lo facessero¹. 530 pazienti con AR (64,0%) hanno indicato la loro rinite come grave e 297 (36,0%) come lieve, mentre tra i pazienti con NAR 261 (76,0%) hanno definito la loro rinite come lieve e solo 82 (24%) come grave ($P < 0,0001$).

Abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa negli E nel LLN tra i pazienti con sintomi nasali indicati come gravi [7,0 (25a-75a 5,0-9,0)] e quelli con sintomi nasali indicati come lievi [3,0 (25a-75a 2,0-4,0)] nei pazienti con AR ($P < 0,0001$).

La Figura 2A mostra la curva ROC ottenuta nei pazienti affetti da AR. Il *cut-off* era $> 4,0$ [sensibilità 0,90 (95%CI 0,88-0,93), specificità 0,84 (95%CI 0,79-0,88), LR+ 5,73 (95%CI 5,40-6,10) e LR- 0,11 (95%CI 0,08-0,20)]; l'AUC è stato 0,90 (95%CI 0,88-0,92). La Figura 2B mostra il numero dei pazienti con sintomi lievi e gravi rispetto al *cut-off* ($> 4,0$) di E nel LLN.

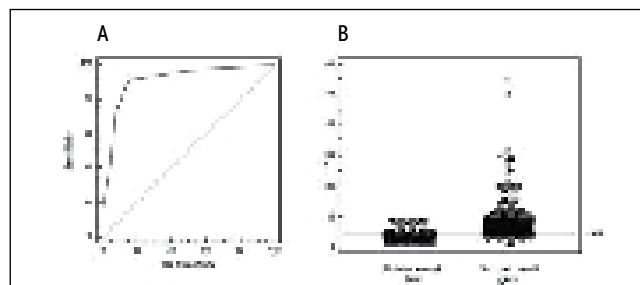


FIG. 2.

Allo stesso modo, abbiamo riscontrato una differenza significativa negli E nel LLN tra i pazienti con sintomi nasali indicati come gravi [8,5 (25a-75a 4,0-14,0)] e lievi [2,0 (25a-75a 1,0-3,0)] in pazienti con NAR ($P < 0,0001$). La curva ROC ottenuta da questi pazienti è mostrata in Figura 3A. Il *cut-off* per gli E nel LLN è risultato $> 4,0$ [sensibilità 0,74 (95%CI 0,63-0,83), specificità 0,90 (95%CI 0,86-0,93), LR+ 7,77 (95%CI 6,80-8,90) e LR- 0,28 (95%CI 0,20-0,50)]; l'AUC è stato 0,86 (95%CI 0,82-0,90). La Figura 3b mostra il numero di pazienti con sintomi lievi e gravi rispetto al *cut-off* ($> 4,0$) di E nel LLN.

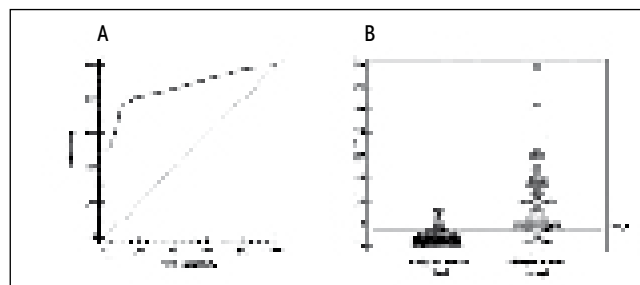


FIG. 3.

ECLN e risposta clinica agli antistaminici

Tra i pazienti con AR, 472 (57,0%) giudicarono la risposta clinica agli antistaminici come efficace e 355 (43,0%), come non efficace, mentre tra i pazienti con NAR solo 43 (12,5%) giudicarono la risposta clinica agli antistaminici efficace rispetto a 300 pazienti (87,5%) che l'hanno giudicata come non efficace ($P < 0,0001$).

Nei pazienti con AR, vi era una differenza statisticamente significativa negli E nel LLN tra i pazienti con una risposta efficace agli antistaminici [4,0 (25a-75a 3,0-5,0)] rispetto a quelli con una risposta clinica non efficace [8,0 (25a-75a 7,0-9,0)] ($P < 0,0001$). La Figura 4A mostra la curva ROC ottenuta nei pazienti con AR in base alla risposta clinica all'antistaminico. Il *cut-off* di E nel LLN è risultato $\leq 5,0$ [sensibilità 0,83 (95%CI 0,79-0,86), specificità 0,95 (95%CI 0,92-0,97), LR+ 18,43 (95%CI 17,60-19,30) e LR- 0,18 (95%CI 0,10-0,30)], con

un'AUC di 0,94 (95%CI 0,93-0,96). La Figura 4B mostra il comportamento degli E nel LLN in base alla risposta clinica, efficace e non efficace, rispetto al *cut-off* ($\leq 5,0$).

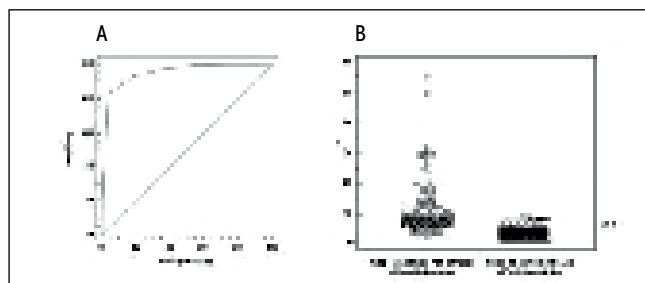


FIG. 4.

Per quanto riguarda i pazienti con NAR, abbiamo riscontrato una differenza significativa di E nel LLN tra i pazienti con risposta efficace agli antistaminici [1,0 (25a-75a 1,0-2,0)] e quelli con una risposta clinica giudicata non efficace [2,0 (25a-75a 1,0-5,0)] ($P = 0,001$). La curva ROC in questi pazienti è mostrata nella Figura 5a. Il *cut-off* è risultato essere $\leq 3,0$ [sensibilità 0,88 (95%CI 0,74-0,96), specificità 0,36 (95%CI 0,31-0,42), LR+ 1,40 (95%CI 1,20-1,70) e LR- 0,32 (95%CI 0,10-0,70)]; l'AUC è risultata di 0,64 (95%CI 0,59-0,69). Nella Figura 5B si mostrano gli E nel LLN in pazienti con risposta clinica giudicata efficace e non efficace in relazione al *cut-off* ($\leq 3,0$) di E nel LLN.

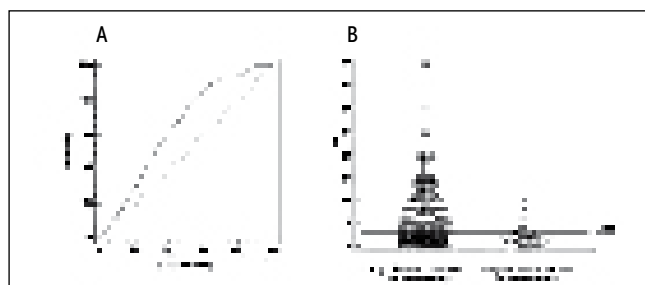


FIG. 5.

Discussione

I risultati del nostro studio dimostrano che la valutazione degli E nel LLN è moderatamente utile nel distinguere i pazienti con AR e con NAR. Gli E nel LLN hanno dimostrato, anche, un'alta capacità discriminatoria tra i pazienti con rinite lieve da quelli con rinite grave, sia nei pazienti con AR che con NAR. Infine, solo in pazienti con AR, gli E nel LLN presentano un'alta precisione nell'identificare i pazienti con una risposta clinica efficace agli antistaminici da quelli con una risposta clinica non efficace. La scarsa precisione degli E nel LLN in pazienti con NAR è dovuto a diversi fattori. La NAR è una malattia eterogenea e la diagnosi più problematica che nella AR, perché effettuata escludendo la presenza di una AR. In sostanza, la NAR può manifestarsi con e senza eosinofilia della mucosa nasale. I sottotipi della NAR, molto schematicamente, comprendono, quindi, forme infiammatorie con eosinofili (NARES) e forme non infiammatorie, quali la rinite idiopatica o rinite vasomotoria. Queste considerazioni spiegano perché la valutazione degli E nel LLN ha una moderata precisione ($AUC = 0,75$) nel discriminare tra una AR e una NAR, mentre l'accuratezza dell'ECLN nel distinguere pazienti con rinite lieve da quelli con rinite grave è molto alta, sia nei pazienti con AR e NAR.

Nella rinite allergica, gli eosinofili sono elementi caratteristici dell'infiammazione allergica, come dimostrato da numerosi studi clinici^{14-18,19}, e sono responsabili di alcuni degli aspetti della storia naturale della malattia. Nella NAR la causa dell'eosinofilia non è chiara. L'eosinofilia nasale, sia in pazienti con AR che con NAR, può contribuire alle alterazioni della mucosa nasale attraverso il rilascio delle proteine contenute nei granuli degli eosinofili (per esempio l'Eosinophil

Cationic Protein, ECP, l'Eosinophil Peroxidase, EPX, e la Major Basic Protein, MBP), che sono in grado di danneggiare l'epitelio nasale¹³⁻¹⁵. Sia la AR che la NAR con eosinofilia presentano sintomi più gravi, in particolare ostruzione nasale e rinorrea¹¹⁻¹⁵. La terapia con steroidi nasali comporta una riduzione degli eosinofili nel liquido di lavaggio nasale, sia se lo steroide è stato usato continuativamente che al bisogno^{20,21}. Alcuni studi hanno dimostrato che gli steroidi nasali sono particolarmente efficaci nel trattamento della NAR quando è presente eosinofilia nasale^{22,23}.

Il nostro studio dimostra che l'AUC della ROC degli E nel LLN presenta un'elevata precisione per quanto riguarda la gravità dei sintomi nasali (lievi vs. gravi) e la risposta agli antistaminici (efficaci vs non efficaci), 0,91 e 0,94 rispettivamente, nei pazienti con AR. Mentre nei pazienti con NAR solo l'AUC della ROC degli E nel LLN in rapporto con la gravità dei sintomi nasali è risultata moderatamente precisa ($AUC = 0,87$). In conclusione, i risultati dello studio confermano l'importanza della valutazione degli eosinofili nel liquido di lavaggio nasale come tappa importante nella valutazione diagnostica dei pazienti affetti da rinite.

Bibliografia

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
- Romero JN, Scadding G. *Eosinophilia in nasal secretions compared to skin prick test and nasal challenge test in the diagnosis of nasal allergy*. Rhinology 1992;30: 169-75.
- Jean R, Delacourt C, Rufin P, et al. *Nasal cytology in rhinitis children: comparison between brushing and blowing the nose*. Allergy 1996;51:932-4.
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology. *BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis*. Clin Exp Allergy 2008;38:260-75.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter*. J Allergy Clin Immunol 2008;122(Suppl 2):S1-84.
- Last JM. *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press 2001.
- Vining DJ, Gladish GW. *Receiver operating characteristic curves: a basic understanding*. Radiographics 1992;12:1147-54.
- Fischer JE, Bachman LM, Jaeschke R. *A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis*. Intensive Care Med 2003;29:1043-51.
- Gendo K, Larson EB. *Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis*. Ann Intern Med 2004;140:278-89.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. *Relationship between specific serum IgE to Ascaris lumbricoides and onset of respiratory symptoms in Bangladesh immigrants*. Int J Immunopathol Pharmacol 2006;19:629-38.
- Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, et al. *Allergic rhinitis to grass pollen: measurement of inflammatory mediators of mast cell and eosinophils in native nasal fluid lavage and in serum out of and during pollen season*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:832-7.
- Ortolani C, Foresi A, Di Lorenzo G, et al. *A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with fluticasone propionate and levocabastine in patients with seasonal allergic rhinitis*. FLNCO2 Italian Study Group. Allergy 1999;54:1173-80.
- Di Lorenzo G, Gervasi F, Drago A, et al. *Comparison of the effects of fluticasone propionate, aqueous nasal spray and levocabastine on inflammatory cells in nasal lavage and clinical activity during the pollen season in seasonal rhinitis*. Clin Exp Allergy 1999;29:1367-77.
- Di Lorenzo G, Drago A, Esposito Pellitteri M, et al. *Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis*. Int Arch Allergy Immunol 2001;125:164-75.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, et al. *Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy 2004;34:259-67.
- Zweig MH, Campbell. *Receiver operating characteristics (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine*. Clin Chem 1993;39:561-77.
- Eddy DM. *Probabilistic reasoning in clinical medicine: problems and opportunities*. In: Kahneman D, Slovic P, Tversky A, eds. *Judgment Under Uncertainty: Heuristics and Biases*. Cambridge: Cambridge University Press 1982, pp. 249-267.
- Saengpanich S, deTineo M, Naclerio RM, et al. *Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:557-62.





- ¹⁹ Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. *Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis*. Arch Intern Med 2001;161:2581-7.
- ²⁰ Saengpanich S, deTineo M, Naclerio RM, et al. *Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:557-62.
- ²¹ Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. *Superiority of an intranasal corti-*

costeroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. Arch Intern Med 2001;161:2581-7.

- ²² Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, et al. *Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:39-49.
- ²³ Settipane RA, Lieberman P. *Update on nonallergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:494-508.

Giovedì 16 aprile 2009 - ore 14.30-16.30

SALA ORANGE I

Spazio Commissione Asma

COORDINATORE
D. Radzik

CONDUCONO
G. Piacentini, D. Radzik

La prevenzione e la terapia del respiro sibilante ricorrente nei primi 2 anni di vita

G.C. Indirli¹, A. Barbato², R. Cutrera³, F.M. De Benedictis⁴, P. Di Pietro⁵, M. Duse⁶, P. Gianiorio⁷, L. Indinnimeo⁸, S. La Grutta⁹, M. La Rosa¹⁰, R. Longhi¹¹, S. Miceli Sopo¹², P. Miglioranza¹³, M. Miraglia del Giudice¹⁴, F. Monaco¹⁵, D. Radzik¹⁶, S. Renna¹⁷, S. Zampogna¹⁸

¹ *Struttura Semplice di Allergologia Pediatrica, U.O.C. di Pediatria, Ospedale S. Giuseppe da Copertino - ASL LE, Copertino (LE)*; ² *Università di Padova*; ³ *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*; ⁴ *Ospedale Salesi, Ancona*; ⁵ *Ospedale Gaslini, Genova*; ⁶ *Università "La Sapienza", Roma*; ⁷ *Ospedale Gaslini, Genova*; ⁸ *Università "La Sapienza", Roma*; ⁹ *CNR, Palermo*; ¹⁰ *Università di Catania*; ¹¹ *Ospedale Sant'Anna, Como*; ¹² *Università Cattolica, Roma*; ¹³ *FIMP, Padova*; ¹⁴ *Il Università di Napoli*; ¹⁵ *Università "La Sapienza", Roma*; ¹⁶ *Ospedale di Castelfranco Veneto, (TV)*; ¹⁷ *Ospedale Gaslini, Genova*; ¹⁸ *Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio*

È stimato che un terzo di bambini presenta almeno un episodio di respiro sibilante prima dei 3 anni di età. All'età di 6 anni quasi due terzi di questi bambini hanno superato il loro problema ¹.

Il più comune *trigger* di questi episodi sono, senza dubbio, le infezioni virali dell'albero respiratorio, e il più comune pattern è quello di un wheezing episodico, con assenza di sintomi tra le infezioni virali.

Alcuni bambini, particolarmente quelli con una condizione atopica, presentano un diverso "fenotipo" conosciuto come *multitrigger wheezing*, cioè una condizione in cui i sintomi vengono scatenati dall'esposizione a diversi fattori, come il fumo, l'esercizio fisico, gli allergeni, l'aria fredda e, ancora una volta, le infezioni virali ^{2,3}.

I dati della letteratura e le evidenze scientifiche sulla prevenzione e il trattamento del respiro sibilante ricorrente in quest'età della vita sono limitati.

La prevenzione

CSI a basse dosi: una revisione della "Cochrane" del 2005 ¹, ha analizzato l'efficacia dei CSI a basse dosi nel *wheezing episodico virale*.

L'unico studio in cui erano compresi bambini di età inferiore a 2 anni (41 bambini di età tra 7 mesi e 6 anni), trattati con Budesonide per 4 mesi (400 microgrammi al giorno tramite MDI con spacer), non riscontrò significative differenze tra il gruppo attivo e il placebo per l'*outcome* primario e cioè il numero di episodi di wheezing che richiesero l'uso di CS orali, ma neppure nel numero di visite presso

il dipartimento di emergenza o dal medico, nel numero di ricoveri e nello score della tosse e del wheezing diurno e notturno ¹.

In un piccolo studio su 29 bambini, di età compresa tra 4 e 17 mesi, venne comparato l'effetto della Budesonide (150 microgrammi 2 volte al giorno) con quello del placebo (studio cross-over = 6 settimane per ogni trattamento). Venne riscontrato che la budesonide significativamente migliorava il sintomo dispnea, la tosse e il wheezing diurno ma non la tosse, il wheezing notturno e la necessità dell'uso dei broncodilatatori. Si trattava, comunque, di bambini che avevano presentato wheezing e/o tosse ricorrente per più di 2 mesi e per più di 3 giorni la settimana, condizione sicuramente non definibile come wheezing episodico ⁴.

Un ulteriore studio esaminò l'efficacia di due dosaggi di fluticasone (50 microgrammi 2 volte al giorno e 125 microgrammi 2 volte al giorno) contro placebo. La durata dello studio era di 6 mesi e i bambini erano di età compresa tra 7 e 24 mesi. Lo studio trovò che il fluticasone riduceva significativamente il numero di episodi di wheezing comparato con il placebo. Si trattava di bambini con una storia familiare di asma o altri segni clinici di atopia nei familiari di 1° grado ⁵.

Altri 2 studi su bambini di età < o uguale a 24 mesi non riuscirono a dimostrare un'efficacia dei CSI nella prevenzione del wheezing ricorrente ^{6,7}.

Lo studio di Teper del 2005 su bambini da 6 a 20 mesi di età, con fattori di rischio per lo sviluppo di asma e basso Flusso Massimo alla Capacità Funzionale Residua, dimostrò che il fluticasone propionato (125 microgrammi per 2 volte al giorno per 6 mesi), era in grado di ridurre il numero di esacerbazioni e i giorni in cui veniva usato il salbutamolo, mentre aumentava il numero di giorni liberi da sintomi ⁸.

Lo studio IFWIN ⁹, su un numero consistente di bambini (206 randomizzati e 200 sottoposti a trattamento), ha dimostrato un'efficacia del trattamento (100 microgrammi di Fluticasone per 2 volte al giorno, ridotta ogni 3 mesi a quella necessaria per il controllo dei sintomi), sullo "score" dei sintomi, sull'uso dei broncodilatatori e sul numero di visite non preventivate che raggiungeva la significatività al 3° mese di terapia.

Si trattava di bambini che avevano una mediana di età all'inizio del trattamento di 1,2 anni, che presentavano un fattore di rischio per asma rappresentato da un genitore atopico e che cominciavano ad essere trattati precocemente (2 episodi di wheezing o un episodio di durata superiore a 1 mese). L'effetto marginale sui parametri sopra menzionati può essere attribuito, secondo gli stessi Autori, al fatto che

in questo studio i pazienti erano più piccoli e quindi più probabilmente affetti da wheezing precoce intermittente, se paragonati ai pazienti di un altro studio pubblicato nello stesso periodo ¹⁰.

CSI ad alte dosi: la revisione sistematica sopra menzionata ¹, sull'uso degli steroidi inalatori nel wheezing episodico virale ha valutato i risultati di 3 studi. Due *trials cross-over* riportavano un effetto positivo dell'uso dei CSI, somministrati all'inizio di sintomi di URTI o di sintomi asmatici: in ambedue i casi si otteneva una riduzione del numero di episodi che richiedevano l'uso di CS orali (*outcome* primario) e l'effetto era del 50%. Un altro studio, a gruppi paralleli, riportava un risultato simile sebbene di minore rilevanza (riduzione pari al 20%). In un recentissimo trial, in doppio cieco, randomizzato, controllato contro placebo e della durata di 12 mesi, 127 bambini di età compresa tra 1 e 6 anni e con storia suggestiva di "wheeze" indotto da virus, ricevevano alte dosi di fluticasone (750 microgrammi 2 volte al giorno) o placebo all'inizio di una infezione del tratto respiratorio e fino a 48 ore dopo la cessazione dei sintomi. Anche in questo studio, la somministrazione di steroidi orali era richiesta in un numero significativamente più alto di episodi di infezione delle vie respiratorie nel gruppo placebo, rispetto al gruppo attivo (18% vs. 8%) e i bambini trattati con fluticasone avevano una più breve durata dei sintomi (circa 1-2 giorni). I bambini del gruppo attivo presentavano, però, un minore guadagno in peso (in media kg 1,53 vs. 2,17) e in altezza (in media cm 6,23 vs. 6,56) rispetto al gruppo placebo ¹¹.

Lo studio PAC ¹² monitorò la progressione dei sintomi asmatici dalla nascita all'età di 3 anni, usando il numero di giorni liberi da sintomi come *outcome* primario e l'evoluzione verso il wheezing persistente come obiettivo secondario in un vasto gruppo di bambini con wheezing episodico. I bambini vennero arruolati al trattamento (400 microgrammi di budesonide al giorno) o placebo al primo episodio di wheezing e il trattamento venne effettuato per 14 giorni dopo il 3° giorno di presenza di sintomi. 301 bambini vennero randomizzati a ricevere il farmaco o il placebo ad un'età media di 10,7 mesi. La proporzione di sintomi liberi da sintomi e il numero di giorni libero dall'uso di farmaci "rescue" risultò simile nei due gruppi; risultarono simili anche il numero di episodi, così come il trattamento con farmaci add-on. Il risultato secondario del wheezing persistente che portò alla discontinuazione dello studio si verificò in una percentuale simile di bambini nei 2 gruppi con un odds ratio di 1,22. I risultati dimostrarono una mancanza di effetto del trattamento sulla progressione da wheezing episodico a wheezing persistente ma anche la mancanza di efficacia a breve termine.

Antileucotrieni: i dati della letteratura sono estremamente pochi e non sappiamo quanto sia corretto trasferire i dati sull'efficacia preventiva di questi farmaci dal bambino più grande al bambino dei primi 2 anni di vita. Uno studio del 2005 ha esaminato gli effetti dell'uso del montelukast in bambini da 6 a 24 mesi di età ¹³. L'obiettivo principale era stabilire la sicurezza e la tollerabilità del farmaco in 256 pazienti randomizzati a ricevere montelukast 4 mg. o placebo per 6 settimane. Ciascun paziente aveva una storia di Asma diagnosticata da un medico, o *asma-like* sintomi in almeno 3 occasioni dopo le prime 8 settimane di vita e la necessità di broncodilatatori 2 o più volte la settimana nel mese precedente; inoltre il 50% erano in terapia con CSI e il 9,8% con cromoni, ed erano pertanto in un range di severità corrispondente almeno allo step 2 delle linee guida GINA. Non si riscontrò nessuna differenza statisticamente significativa nei diversi parametri di efficacia contemplati nello studio. In un'analisi post hoc, effettuata sui bambini che presentavano fattori di rischio per lo sviluppo di asma persistente all'età di 6 anni, veniva riscontrata una differenza significativa tra i 2 gruppi nel numero di giorni liberi dall'uso dei beta-agonisti, in favore del gruppo attivo. Un altro studio dello stesso anno su 24 bambini di età compresa tra 10 e 26 mesi che ricevevano per 4 settimane 4 mg. di montelukast o placebo, ha dimostrato una significativa caduta dell'FeNO e un significativo miglioramento del FEV_{0,5} rilevato tramite la tecnica della compressione toracica rapida,

nel gruppo attivo. In questo studio, che comprendeva bambini con wheezing ricorrente, allergia provata a inalanti e/o alimenti, FeNO elevato (> 15 ppb) e una storia familiare di asma, si riscontrò anche un significativo miglioramento dello "score" sintomatologico, nel gruppo attivo, dopo 4 settimane ¹⁴. Sono, purtroppo, scarsissimi i dati della letteratura sul respiro sibilante intermittente, che è il più comune pattern di presentazione anche in questa fascia di età. Un recente studio ha dimostrato che un breve corso di montelukast introdotto ai primi segni di un episodio asmatico, determinava una modesta riduzione nell'utilizzazione *delle acute health care resource*, dei sintomi, delle assenze da scuola del bambino e dal lavoro dei genitori, in bambini con asma intermittente. Si trattava, però, di bambini tra 2 e 14 anni ¹⁵. In un altro recente studio, 238 bambini di età tra 12 e 59 mesi, con wheezing intermittente-severo ricevevano, lungo il periodo di 1 anno, 7 giorni di Budesonide per inalazione (1 mg x 2 volte al giorno) o Montelukast (4 mg al giorno) o placebo, in aggiunta al Salbutamolo ai primi sintomi associati ad un'infezione del tratto respiratorio. Nessuna differenza tra i gruppi veniva riscontrata per l'esito primario e cioè per il numero di giorni libero da sintomi, per l'uso di CS orali, per l'utilizzazione di strutture sanitarie, e la qualità di vita. Quando venivano presi in considerazione, però, gli indicatori di severità dei singoli episodi, si riscontrava una significativa, sebbene modesta, riduzione per la budesonide e il montelukast, per quanto riguardava la difficoltà respiratoria e l'interferenza con le attività, mentre solo il montelukast riduceva lo score del wheezing; i risultati erano più evidenti nel gruppo di bambini con alto rischio per lo sviluppo di Asma (API) positivo ¹⁶.

Conclusioni: i CSI come terapia di mantenimento dovrebbero essere usati nel *multitrigger wheezing* specialmente se severo o se richiede frequenti cicli di terapia con cortisonici orali: è necessario, in ogni caso valutare la risposta alla terapia. La presenza di atopia/allergia abbassa la soglia per l'uso dei CSI (ma uno studio ha dimostrato che una storia di dermatite atopica o di rinite allergica non aumenta la probabilità di risposta ai CSI) ¹⁷. L'età inferiore ad 1 anno rende l'uso di questi farmaci non appropriato. Un trial con questi farmaci può essere preso in considerazione anche nel wheezing episodico se gli episodi si ripetono frequentemente o se vi è una storia familiare di asma. Il montelukast dovrebbe essere probabilmente usato (trattamento a breve o a lungo termine) per il wheezing episodico (virale). Un trial con il farmaco può essere preso in considerazione in bambini con "multitrigger wheezing" ^{3 18}.

La terapia

Beta 2 agonisti a breve durata d'azione: sono i farmaci di scelta anche in questa fascia di età per le riacutizzazioni del respiro sibilante ¹⁹, anche se una revisione della Cochrane ha riportato risultati non completamente chiari sull'efficacia di tali farmaci nei bambini sotto i 2 anni di età ²⁰.

Cortisonici per via generale: un breve ciclo con steroidi per via sistemica è comunemente considerato dagli esperti efficace nel ridurre la gravità di un episodio di wheezing anche nel bambino piccolo. Le evidenze non sono però concordanti: in un recentissimo studio condotto su 700 bambini di età compresa tra 10 e 60 mesi e che venivano ricoverati per una riacutizzazione di wheezing associato ad infezione virale, la somministrazione di prednisolone per os per 5 giorni non otteneva nessuna differenza significativa rispetto al placebo nell'*outcome* primario (durata dell'ospedalizzazione o intervallo tra il ricovero e il momento in cui il bambino era giudicato pronto per la dimissione). Nessun risultato significativo era ottenuto nella valutazione dello "score" relativo al distress respiratorio valutato al *baseline* e dopo 4, 12 e 24 ore, né nell'uso del salbutamol ²¹.

Anticolinergici: una revisione sistematica trovò alcuni benefici nell'uso combinato dei beta 2 agonisti e dell'ipratropium rispetto all'uso del beta 2 da soli nelle riacutizzazioni importanti, sebbene concludesse che non ci sono sufficienti evidenze per un uso acritico di questi farmaci nel bambino sotto i 2 anni di età ²².



CSl ad alte dosi: non sembra attualmente proponibile un loro uso intermittente nelle riacutizzazioni poiché, a fronte di modesti risultati clinici, i dati sulla sicurezza non sembrano rassicuranti soprattutto se usati con frequenza ².

Conclusioni: durante una riacutizzazione, sembra appropriato l'uso di beta 2 agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria a dosaggio e con frequenza variabile a seconda della gravità e dell'evoluzione del quadro clinico. Un breve trial di cortisonici per os dovrebbe essere somministrato nelle crisi più severe e tali da indicare il ricovero ospedaliero. L'aggiunta di ipratropium bromuro al beta 2 agonista può essere considerato nelle riacutizzazioni più severe.

Bibliografia

- ¹ McKeon M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood*. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD001107.
- ² Bush A. *Practice imperfect*. N Engl J Med 2009;360:409-10.
- ³ Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. ERS Task Force. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008;32:1096-110.
- ⁴ Noble V, Ruggine NR, Everard ML, et al. *Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age*. Arch Dis Child 1992;67:285-8.
- ⁵ Teper A, Colom A, Kofman CD, et al. *Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing*. Pediatr Pulmonol 2004;37:111-5.
- ⁶ Barrueto L, Mallol J, Figueroa L. *Beclomethasone dipropionate and salbutamol by metered dose inhaler in infants and small children with recurrent wheezing*. Pediatr Pulmonol 2002;34:52-7.
- ⁷ Hofuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, et al. *Anti-inflammatory Treatment in Infants with Recurrent Wheeze (AIR) Study and Group. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:328-33.
- ⁸ Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, et al. *Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:587-90.
- ⁹ Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. *Secondary prevention of asthma*

by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheeze Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. Lancet 2006;368:754-62.

- ¹⁰ Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
- ¹¹ Ducharme FM, Lemire C, Noya FJD, et al. *Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children*. N Engl J Med 2009;360:339-53.
- ¹² Bisgaard H, Sci DM, Hermansen MN. *Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing*. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.
- ¹³ van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, et al. *Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6-to 24-month-old patients with asthma*. Curr Med Res Opin 2005;21:971-9.
- ¹⁴ Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, et al. *The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma*. Eur Respir J 2005;25:289-94.
- ¹⁵ Robertson CF, Price D, Henry R, et al. *Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial*. Am J Resp Crit Care Med 2007;175:323-9.
- ¹⁶ Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. *Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1127-35.
- ¹⁷ Roorda RJ, Mezei J, Bisgaard H. *Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:540-6.
- ¹⁸ Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACALL consensus report*. Allergy 2008;63:5-34.
- ¹⁹ Baraldi E, Bonetto G, Miraglia del Giudice M, et al. *La terapia del respiro sibilante*. Pneumologia Pediatrica 2008;31:43-55.
- ²⁰ Cavasse R, Seddom P, Bara A, et al. *Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age*. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD002873.
- ²¹ Panickar J, Lakhampaul M, Lambert PC, et al. *Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing*. N Engl J Med 2009;360: 329-38.
- ²² Everard ML, Bara A, Kurian M, et al. *Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years*. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD 003535.

Giovedì 16 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA ORANGE II

Simposio

Il bambino con wheezing: individuarlo, averne cura, predirne il decorso

CONDUCONO

S. Miceli Sopo, F. Paravati

Fattori predittivi dell'asma: quanto ci possiamo contare?

F. Macrì

Dipartimento Universitario di Pediatria, Università "Sapienza", Roma

La possibilità di prevedere il futuro respiratorio del *wheezing infant* ha sempre rappresentato motivo di grande interesse, sia per gli aspetti speculativi che ne derivano, sia per le ripercussioni a livello di decisione terapeutica.

Il gruppo di Tucson (Martinez et al.) ha fornito sicuramente in tale ambito gli spunti di maggior interesse a partire dai primi lavori comparsi nel 1988 ¹ in cui veniva descritto come il lattante con un pattern specifico di funzionalità respiratoria era predisposto a manifestare wheezing nelle età successive. Questa segnalazione in realtà si ricollega al concetto della "dissinapsi", molto discusso in passato, in base al quale una situazione di discrepanza tra calibro delle vie bronchiali e volumi polmonari si verificherebbe in situazioni di alterato sviluppo anatomico delle vie aeree o per incompiuta maturazione (nascita pre-

termine) o per danno diretto (fumo in gravidanza) e tale discrepanza porterebbe all'instaurarsi di iperreattività bronchiale.

Occorre prendere atto del fatto che, sempre ai fini predittivi, questi aspetti anatomico-funzionali hanno perso nel tempo rilevanza per far posto ad altre considerazioni dedicate agli aspetti allergologici e la classificazione del wheezing pediatrico dovuta proprio al gruppo di Tucson ² che prevede 3 categorie diverse (*Transient, Non Atopic, Atopic wheezing*) sottolinea come lo stato atopico è l'elemento determinante per il protrarsi dei sintomi.

Quindi che lo sviluppo di atopia finisce per caratterizzare il fenotipo asmatico in senso stretto.

A conclusione del *TUCSON Children's Respiratory Study*, Castro-Rodriguez nel 2000, sul *Blue Journal* ³, pubblica un lavoro in cui formula due gruppi di criteri, maggiori e minori, per identificare i bambini che, con episodi di broncospasmo nei primi 3 anni di vita, sono destinati a presentare asma nella età successiva.

I criteri maggiori sono il soffrire di dermatite atopica e la presenza di asma nei genitori, i criteri minori sono la presenza di eosinofilia ematica, di rinite allergica e di broncospasmo senza fenomeni di infezione virale. La presenza di un criterio maggiore o 2 criteri minori sarà determinante per lo sviluppo di asma fra 6 e 13 anni (*API, Asthma Predictive Index*).

Successivamente Theresa Guilbert pubblica su JACI ⁴ un lavoro basato sulle conclusioni del *Prevention of Early Asthma in Kids* (PEAK) Trial, in cui si sottolinea la necessità di aggiungere come criterio predittivo di sviluppo di asma, la presenza di sensibilizzazione ad aeroallergeni nei bambini di 2-3 anni di età.

Sulla base di questi studi, in modo non documentato, è stato estrapolato il suggerimento che la terapia del broncospasmo ricorrente nei primi anni di vita debba prevedere delle distinzioni a seconda che venga dedicata a bambini con rischio futuro di asma, in quanto questo gruppo di pazienti i CSI avrebbero maggiore possibilità di efficacia.

Il problema consiste però nel fatto che i risultati di queste valutazioni epidemiologiche del wheezing pediatrico riescono sicuramente a fornire un approccio descrittivo al problema ma la loro estrapolazione in termini terapeutici non può prescindere dai meccanismi patogenetici del wheezing che prevedono una complessa intercorrelazione tra alterazioni della maturazione del sistema immunitario e modificazioni congenite e acquisite delle vie aeree. Pensiamo ad esempio a tutte le

acquisizioni relative ai rapporti tra flora intestinale e sviluppo di atopica ⁵ e, ancora più recentemente, al ruolo di virus candidati come il Rhinovirus, oramai affiancato al VRS nel determinismo della iperreattività bronchiale.

Inoltre, individuati sulla base di tali indicazioni i soggetti a rischio futuro di asma, abbiamo realmente una possibilità di intervento preventivo? I dati in tal senso non sono certo promettenti.

Bibliografia

- ¹ Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants*. N Engl J Med 1988;319:112-7.
- ² Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:661-75.
- ³ Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1403-6.
- ⁴ Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1282-7.
- ⁵ Verhulst SI, Vael C, Beunkens C, et al. *A longitudinal analysis on the association between antibiotic use, intestinal microflora and wheezing during the first year of life*. J Asthma 2008;45:828-32.
- ⁶ Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, et al. *Wheezing due to rhinovirus infection in infancy: Bronchial hyperresponsiveness at school age*. Pediatrics International 2008;50:506-10.

Giovedì 16 aprile 2009 - ore 14.30-16.30

SALA ORANGE II

Territorio e allergie

CONDUCONO

G. Baviera, S. Frateiacchi, G. Titti

Ten Minutes

DRG in Allergologia

D. Minasi

UOC di Pediatria, Polistena, Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria

All'interno del Glossario del portale del Ministero della Salute i Diagnosis Related Group (DRG) vengono definiti nel modo che segue:

"Categoria di pazienti ospedalieri definita in modo che essi presentino caratteristiche cliniche analoghe e richiedano per il loro trattamento volumi omogenei di risorse ospedaliere. Per assegnare ciascun paziente ad uno specifico DRG sono necessarie le seguenti informazioni: la diagnosi principale di dimissione, tutte le diagnosi secondarie, tutti gli interventi chirurgici e le principali procedure diagnostiche e terapeutiche, l'età, il sesso e la modalità di dimissione..."

L'attuale sistema DRG ha origine negli anni '70 nell'Università di Yale dagli studi del gruppo di R.L. Fetter che ha accomunato l'attività lavorativa in ospedale ad un vero e proprio processo di produzione aziendale articolato su due distinte fasi: la prima caratterizzata dalla trasformazione dei fattori di produzione (*input*) (*personale, reagenti, tecnologie, alimenti, amministrazione, ecc.*) in *output* standard (*giornate di ricovero, esami di laboratorio, esami radiologici, procedure chirurgiche, pasti, ecc.*) che rappresentano però solo una tappa intermedia del processo produttivo; la seconda rappresentata invece dall'utilizzo degli *output* intermedi per fornire le prestazioni

ed i servizi necessari per la diagnosi ed il trattamento di un determinato paziente.

La risoluzione di problemi clinici rappresenta pertanto l'obiettivo finale del processo di produzione ed i casi dimessi costituiscono, in pratica, il vero prodotto conclusivo (*outcome*) della attività dell'ospedale-azienda.

Il conseguimento di tali obiettivi è tuttavia legato un adeguato management del percorso produttivo che non può prescindere dalla separazione delle problematiche relative all'efficienza della produzione di *output* intermedi da quelle dell'efficacia nella loro utilizzazione.

Per poter applicare questo modello ideale è stato realizzato un sistema di classificazione capace di identificare tra i pazienti dimessi dall'ospedale dei sottogruppi omogenei tra loro per tipologia e quantità di *output* intermedi utilizzati, i cosiddetti DRG (*Diagnosis Related Groups*). La scelta di questa classificazione è legata al fatto che i DRG sono in grado di:

- descrivere in modo esaustivo tutti i ricoveri ospedalieri ed essere mutuamente esclusivi;
- essere in numero sufficientemente ridotto al fine di essere praticamente gestibili;
- rappresentare ricoveri di pazienti con problemi clinici simili;
- essere omogenei in funzione delle quantità di risorse assorbite; in quanto caratterizzate da ricoveri;
- di pazienti con profili di cura simili (sistema iso-risorse);



- essere derivabili dalle sole informazioni contenute nelle schede di dimissione ospedaliera.

Il sistema DRG è una modalità di classificazione definita "iso-risorse" che ogni paziente dimesso ad una specifica categoria partendo dal principio che malattie simili, trattate in reparti ospedalieri simili, comportano approssimativamente lo stesso consumo di risorse umane e materiali. Questo sistema, che dal 1995 è utilizzato anche in Italia come base per il finanziamento delle attività ospedaliere, permette quindi di quantificare l'attività erogata dagli ospedali nei confronti dei propri pazienti ovvero di misurare la qualità del prodotto e stabilirne il prezzo. La remunerazione corrisposta per ciascun DRG è in genere direttamente proporzionale al peso, con criteri di base indicati dal Ministero, in una quota che dovrebbe essere stabilita dalla Regione. Percorso legislativo del Sistema di classificazione dei ricoveri ospedalieri per gruppi omogenei di diagnosi (ROD o DRG) ha origine dal *Decreto del Ministro della sanità del 28 dicembre 1991* cui è stata introdotta in Italia, ai sensi dell'articolo 58 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, la scheda di dimissione ospedaliera quale strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati esistenti sul territorio nazionale. In particolare l'articolo 5 dello stesso decreto anticipava che con successivi decreti ministeriali sarebbero stati specificati i sistemi di codifica da adottare per le informazioni contenute nelle schede di dimissione ospedaliera. L'anno successivo il D.L. 30/12/92 n. 502, che affrontava il riordino dell'assistenza sanitaria in Italia, all'art. 8, quinto comma, modificato dal D.L. 7/12/93 n. 517, prevedeva che l'Azienda Sanitaria Locale avrebbe dovuto assicurare l'erogazione delle prestazioni sanitarie ai cittadini, escluse quelle dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, attraverso appositi rapporti con gli "erogatori" fondati sul pagamento di un corrispettivo predeterminato (*pagamento "a prestazione"*). La Regione, tramite l'ASL, diventava quindi committente della prestazione sanitaria che veniva erogata da un ente produttore pubblico o privato accreditato. Anche il *Piano Sanitario Nazionale 1994-1996 (D.P.R. 1/3/94)*, al paragrafo 8, confermava che il finanziamento di tutti gli erogatori pubblici o privati, doveva avvenire sulla base di tariffe predeterminate, fissate a livello regionale secondo criteri generali stabiliti a livello nazionale. L'atto susseguente, il *decreto del Ministero della Sanità 15 Aprile 1994*, emanato in attuazione del decreto legislativo 517/93 e recante "*Determinazioni dei criteri generali per la fissazione delle tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica, riabilitativa ed ospedaliera*" ambito del Servizio sanitario nazionale da parte delle Regioni e delle Province autonome, ha avviato nell'ordinamento sanitario italiano il sistema tariffario basato su una classificazione dei ricoveri secondo i cosiddetti raggruppamenti omogenei di diagnosi (ROD) o DRG (*Diagnosis Related Groups*) a cui è stata riconosciuta una tariffa forfettaria specifica per la cura di pazienti affetti da patologie considerate omogenee. Secondo quanto stabilito dal decreto i ricoveri ordinari attribuiti a ciascun DRG devono avrebbero dovuto essere remunerati secondo tre distinte tariffe, relative rispettivamente a: *ricoveri di un giorno*, per i pazienti non deceduti o trasferiti ad altri ospedali (T1); *ricoveri "anomali"*, con durata più lunga rispetto alla media del gruppo (*trim point*) definito a livello regionale e per i quali è previsto un incremento della tariffa ordinaria pari al prodotto del costo marginale delle giornate di degenza per il numero totale delle giornate di degenza in eccesso (T3); *ricoveri standard*, con durata di degenza superiore ad un giorno e inferiore al punto di trimmatura (T2).

In seguito i *Decreti Legge 29 Ottobre 1994, n. 603*, *23 Dicembre 1994, n. 722*, hanno stabilito che le Regioni che non avevano provveduto ad emanare proprie tariffe, secondo quanto deciso dal *Decreto Ministeriale 14 Aprile 1994*, avrebbero dovuto adottare le tariffe fissate a tal fine da un apposito decreto, emanato poi *Ministero della Sanità 14 Dicembre 1994*. Tale decreto conteneva le tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera, *distinte in ricoveri in regime di degenza ordi-*

naria, ricoveri in regime di degenza diurna e ricoveri di riabilitazione ospedaliera. Anno più tardi con il DL n. 229 del 19 giugno 1999 recante "Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale a norma dell'art. 1 della legge 30 Novembre 1998, n. 419" veniva demandata al Ministero della sanità (art.8-sexies) l'individuazione dei sistemi di classificazione per definire l'unità di prestazione o servizio da remunerare, la determinazione delle tariffe massime da corrispondere alle strutture accreditate, la revisione periodica del sistema di classificazione e l'aggiornamento delle tariffe relative. Con il disciplinare tecnico del *Decreto Ministeriale 27 Ottobre 2000, n.380* veniva quindi applicata la versione italiana 1997 della International Classification of Diseases -9th revision - Clinical Modification (ICD9CM). Più recentemente *Decreto Ministeriale 21 Novembre 2005* ha reso uniforme, su tutto il territorio nazionale, a partire dal primo gennaio 2006, l'adozione della versione 2002 del sistema di classificazione ICD-9-CM, allineato alla versione 19ª del sistema di classificazione DRG. L'articolo 3 del decreto prevede poi un aggiornamento periodico biennale in considerazione della evoluzione dei percorsi diagnostico terapeutici, determinata in larga misura dal progresso clinico e dallo sviluppo delle tecnologie. Infine il *decreto del Ministero della salute e delle politiche sociali del 18 Dicembre 2008*, vigore dal 1 Gennaio 2009 recante "*Aggiornamento dei sistemi di classificazione adottati per la codifica delle informazioni cliniche contenute nelle schede di dimissione ospedaliera e per la remunerazione delle prestazioni ospedaliere*", stabilisce che le informazioni di carattere clinico contenute nelle schede di dimissione devono essere codificate utilizzando la Classificazione Internazionale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche, versione italiana 2007 della *International Classification of Diseases-9th revision-Clinical Modification (ICD9CM)* (in questa versione sono presenti 806 nuovi codici, 328 codici revisionati e 119 codici non utilizzabili/eliminati) e che ai fini della remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera è adottata la versione 24 del sistema di classificazione dei DRG riportata nello specifico elenco allegato al decreto. Le informazioni contenute nelle schede di dimissione ospedaliera quali la diagnosi principale, le diagnosi secondarie, l'intervento chirurgico principale o parto, gli interventi chirurgici secondari o le procedure diagnostiche e terapeutiche, codificate secondo la Classificazione Internazionale ICD9CM e inserite in un software specifico (Grouper) consentono l'assegnazione del caso o ad un DRG pre-MDC o ad una ed una sola delle 25 Categorie Diagnostiche Principali (MDC) e, infine, al DRG specifico, medico o chirurgico. MDC sono costruite per fornire ai DRG una struttura che dia significatività e coerenza clinica, e rispondono a criteri anatomici, eziologici e di specialità clinica simili a quelli che caratterizzano i settori diagnostici della classificazione internazionale ICD-9. L'assegnazione di un caso ad una specifica MDC avviene in base alla diagnosi principale di dimissione e rappresenta la prima fase del processo di attribuzione del DRG (Tab. I).

La diagnosi principale rappresenta la situazione patologica che ha comportato il maggior assorbimento di risorse durante il ricovero, mentre le diagnosi secondarie raffigurano le complicazioni e/o le comorbidità della diagnosi principale per le quali sono state effettivamente consumate altre risorse. La presenza di diagnosi secondarie permette l'attribuzione del caso ad un DRG "con complicazioni". Tuttavia non tutte le diagnosi secondarie determinano l'attribuzione dello specifico DRG "con complicazioni", ma solo quelle che determinano un allungamento della durata della degenza di almeno un giorno in almeno il 75% dei casi. Tra le Categorie Diagnostiche Principali, che raggruppano in linea di massima le malattie ed i disturbi relativi ad un singolo organo od apparato riproducendo la classificazione internazionale delle malattie e delle cause di morte, non è previsto un settore specifico dedicato all'allergologia nonostante l'elevata frequenza delle malattie allergiche nella popolazione. Anche la classificazione ICD9CM non prevede una sezione dedicata e le prestazioni di questo

TAB. I.
Gruppi di diagnostici principali (MDC, *Major Diagnostic Category*).

1. Malattie e disturbi del sistema nervoso
2. Malattie e disturbi dell'occhio
3. Malattie e disturbi dell'orecchio, del naso e della gola
4. Malattie e disturbi dell'apparato respiratorio
5. Malattie e disturbi dell'apparato cardiocircolatorio
6. Malattie e disturbi dell'apparato digerente
7. Malattie e disturbi epatobiliari e del pancreas
8. Malattie e disturbi dell'apparato muscolo scheletrico e connettivo
9. Malattie e disturbi della pelle, del sottocutaneo e della mammella
10. Malattie e disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali
11. Malattie e disturbi del rene e delle vie urinarie
12. Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo maschile
13. Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo femminile
14. Gravidanza, parto e puerperio
15. Mal. e disturbi del sangue, organi ematopoietici sistema immunitario
16. Malattie e disturbi del periodo neonatale
17. Malattie e disturbi mieloproliferativi e tumori poco differenziati
18. Malattie infettive e parassitarie (sistematiche)
19. Malattie e disturbi mentali
20. Uso di alcool o farmaci e, disturb. mentali org. da alcool o farmaci
21. Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci
22. Ustioni
23. Fattori influenzanti lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari
24. Traumi multipli significativi
25. Infezioni da HIV

settore devono essere estrapolate da quelle previste per altre branche specialistiche.

I codici delle diverse patologie allergiche conducono, in ogni caso, ad un numero molto limitato di DRG (Tab. II) e solo alcuni sono adeguati per un regime di ricovero ospedaliero, sia di degenza ordinaria che in DH; altri invece sono decisamente inappropriati come ad esempio il DRG 184 a cui afferiscono molti codici relativi all'allergia gastro-intestinale (ad esempio: gastrite allergica 535.4, esofagite allergica 5301.9, intolleranza a cibi 579.8, gastroenterite e colite allergica 5583 ecc.).

Va tuttavia tenuto in considerazione il fatto che gran parte delle prestazioni allergologiche possono essere effettuate in regime ambula-

TAB. III.
Codici ICD9CM di alcune delle principali patologie di interesse allergologico e relativi DRG.

Diagnosi	Codici	DRG
Asma bronchiale allergico	493.00	DRG 98
Asma bronchiale allergico con stato asmatico	493.01	DRG 98
Asma bronchiale non allergico	493.10	DRG 98
Asma bronchiale non allergico con stato asmatico	493.11	DRG 98
Rinite allergica da pollini	477.0	DRG 70
Rinite allergica da altri allergeni	477.8	DRG 70
Rinite da cause non specificate	477.9	DRG 70
Dermatite atopica	691.8	DRG 284
Dermatite da contatto	692.5	DRG 284
Dermatite da farmaci	693.0	DRG 284
Dermatite da alimenti	693.1	DRG 284
Sindrome orale allergica	995.3	DRG 448
Edema angioneurotico	995.1	DRG 448
Allergia a veleno di imenotteri	989.5	DRG 451
Allergia a farmaci > 17 anni	99.53	DRG 451
Allergia a farmaci < 17 anni	99.52	DRG 451
Orticaria allergica	708.0	DRG 284
Orticaria idiomatica	708.1	DRG 284
Orticaria da caldo o freddo	708.2	DRG 284
Orticaria demografica	708.3	DRG 284
Orticaria vibratoria	708.4	DRG 284
Orticaria colinergica	708.5	DRG 284
Orticaria autoimmune	708.8	DRG 284
Orticaria da causa non specificata	708.9	DRG 284
Anafilassi da esercizio fisico post prandiale	995.0	DRG 448
Shock anafilattico da arachidi	995.61	DRG 448
Shock anafilattico da crostacei	995.62	DRG 448
Shock anafilattico da frutti e vegetali	995.63	DRG 448
Shock anafilattico da noci, nocciole e semi	995.64	DRG 448
Shock anafilattico da pesce	995.65	DRG 448
Shock anafilattico da additivi alimentari	995.66	DRG 448
Shock anafilattico da latte o da suoi derivati	995.67	DRG 448
Shock anafilattico da uova	995.68	DRG 448
Shock anafilattico da altro alimento non specificato	995.69	DRG 448
Congiuntivite allergica acuta	372.05	DRG 48
Congiuntivite primaverile	372.13	DRG 48
Congiuntivite allergica cronica	372.14	DRG 48

TAB. II.
Principali DRG di area Allergologica (Classificazione DRG versione 24).

DRG	MDC	Tipo	Descrizione	Peso	Soglia
096	4	M	bronchite ed asma età > 17 anni con CC	0,8033	18
097	4	M	bronchite ed asma età > 17 anni senza CC	0,5663	17
098	4	M	bronchite ed asma età 0 - 17 anni	0,3816	10
240	8	M	malattie del tessuto connettivo con CC	1,2952	30
241	8	M	malattie del tessuto connettivo senza CC	0,8096	20
284	9	M	malattie minori della pelle senza CC	0,4238	13
447	21	M	reazioni allergiche età > 17 anni	0,4565	10
448	21	M	reazioni allergiche età 0 - 17 anni	0,2344	7
449	21	M	avvelenamenti ed effetti tossici da farmaci età > 17 anni con CC	0,7386	21
450	21	M	avvelenamenti ed effetti tossici da farmaci età > 17 anni senza CC	0,4109	10
451	21	M	avvelenamenti ed effetti tossici da farmaci età < 18 anni	0,2938	4



toriale; solo un numero limitato indagini diagnostiche e pratiche terapeutiche potenzialmente pericolose per il paziente ed alcuni quadri clinici acuti necessitano del ricovero in ospedale.

Anche le codifiche appaiono in parte limitate, e non solo dal punto di vista numerico. In alcuni casi infatti non esistono codici dedicati a specifiche condizioni morbose o a procedure diagnostiche specialistiche e quelli esistenti non sempre ne consentono una descrizione dettagliata. I codici relativi all'anafilassi, ad esempio, non prevedono alcune forme specifiche quali l'anafilassi bifasica, l'anafilassi da esercizio fisico o quella cibo-dipendente indotta dall'esercizio fisico.

Questo in contrasto con quanto avviene con altre patologie, come ad esempio il diabete, dove le possibilità di codifica sono innumerevoli e molto dettagliate.

Tutto ciò determina, in definitiva, una eccessiva semplificazione della codifica che determina, a sua volta, un livellamento del valore dei DRG del settore sia per quanto riguarda il "peso" che per la conseguente tariffazione.

Va inoltre considerato che l'applicazione del sistema DRG non è uniforme su tutto il territorio nazionale sia per quanto riguarda l'utilizzo delle diverse versioni del sistema IDC9CM-Grouper, che per le tariffe dei DRG. Quest'ultime infatti hanno subito, a livello locale ulteriori variazioni di conseguenza il compenso per lo stesso DRG può essere estremamente diverso da regione a regione.

Pur con tutte queste considerazioni il sistema DRG rappresenta comunque un indicatore affidabile delle prestazioni allergologiche anche se qualche correttivo sarebbe auspicabile, sia nel settore specifico che a livello generale e nell'applicazione sul territorio nazionale. La possibilità di poter disporre di codici più dettagliati per le prestazioni allergologiche e di DRG esclusivi, di operare un costante e tempestivo aggiornamento e revisione della classificazione della casistica ospedaliera e delle tariffe ad essa collegate, di utilizzare la stessa versione di classificazione delle malattie in tutte le regioni, di fissare un tetto massimo alla flessibilità della tariffazione sul territorio nazionale sono solo alcune delle possibili soluzioni.

Riferimenti normativi

1. Decreto del Ministro della sanità del 28 dicembre 1991.
2. D.L. 30/12/92 n. 502.
3. D.L. 7/12/93 n. 517.
4. Piano Sanitario Nazionale 1994-1996 (D.P.R. 1/3/94).
5. Decreto del Ministero della Sanità 15 Aprile 1994.
6. Decreto Legge 29 Ottobre 1994, n. 603.
7. Decreto Legge 23 Dicembre 1994, n. 722.
8. DL n. 229 del 19 Giugno 1999.
9. Accordo Conferenza Stato-Regioni 6.6.2002.
10. Decreto Ministeriale 27 ottobre 2000, n. 380.
11. Decreto del Ministero della salute e delle politiche sociali del 18 dicembre 2008.

Bibliografia essenziale

- Taroni F. *ROD e nuovo sistema di finanziamento degli Ospedali*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1996.
- Fetter BR. *Their design and development*. Ann Arbor, Michigan: Health Administration Press 1991.
- Rampulla C. *Sistema di classificazione per DRG dei ricoveri ospedalieri*. Giorn It Allergol Immunol Clin 2004;14:129-34.
- Langiano T. *Strategie, valutazione e monitoraggio*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1997.
- Genovese A. *DRG in Allergologia*. Giorn It Allergol Immunol Clin 2004;14:121-8.
- Taroni F, Rossi F. *Finanziamento e Sistemi di Controllo*. In: Langiano T, ed. *Strategie, valutazione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1997.
- Setti M. *Sistema DRG in immunoreumatologia*. Giorn It Allergol Immunol Clin 2004;14:135-41.
- Ministero della Sanità. *Malattie dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche terapeutiche*. Versione Italiana della ICD 9 CM1997 Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma 2000.
- ASSR. *Sistemi di remunerazione delle prestazioni Ospedaliere*. Monitor 2003.
- L'aggiornamento del sistema di remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera nell'ambito del S.S.N.* Tendenze Nuove 2001;2-3:133-48.
- Galinberti M. *Le Prestazioni Allergologiche ad Elevata Complessità: un'occasione per migliorare qualità, efficacia e sicurezza in Allergologia*. Giorn It Allergol Immunol Clin 2005;15:96-105.
- Manzoli L, Villari P, Boccia A. *Epidemiologia e management in sanità*. Milano: Edi-Erme 2008.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 9.00-11.00

SALA LEPTIS MAGNA

La Recherche in allergologia

CONDUCONO

L. Armenio, A. Vierucci

La Sindrome da Enterocolite Allergica (SEA)

S. Miceli Sopo, V. Giorgio, R. Onesimo, C. Fundarò

Dipartimento di Scienze Pediatriche e Neuroscienze dello sviluppo, Policlinico Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Definizione e prevalenza

La Sindrome da Enterocolite Allergica (SEA), in inglese Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), è una forma severa di ipersensibilità agli alimenti di tipo cellulo-mediato, caratteristica dell'età infantile (di solito si tratta di bambini con età inferiore ai 9 mesi) e tipicamente causata dal latte vaccino e/o dalla soia. La prevalenza della SEA non è ancora definita, ma viene comunque considerato una forma rara di ipersensibilità agli alimenti. In realtà il numero dei casi segnalati in letteratura è in aumento, parallelamente all'aumento dei

casi di allergia in genere e, probabilmente, della conoscenza della SEA da parte dei pediatri.

Sintomi

La SEA è caratterizzata da vomito incoercibile e diarrea profusa con progressione fino alla disidratazione ed allo shock ipovolemico in circa il 20% dei casi. I sintomi insorgono tipicamente dopo 2-3 ore dall'assunzione dell'alimento sospetto e regrediscono completamente dopo la sospensione dello stesso. In caso di nuova assunzione dell'alimento sospetto, vomito incoercibile e diarrea profusa ricompaiono e sono associati ad aumento dei polimorfonucleati nel sangue periferico. Sono stati riportati casi di metaemoglobinemia in un numero significativo di pazienti.

Recenti sono degli studi che confermano l'osservazione per cui anche cibi solidi (pesce, riso, frutta, tacchino) possono scatenare la SEA; in

questi lavori è stato altresì osservato che i bambini con SEA da cibi solidi hanno maggiore probabilità che essa venga scatenata da più di un alimento e che abbia una presentazione clinica più drammatica di quella da liquidi.

Sono stati descritti casi di SEA con malassorbimento grave ed ipoproteidemia, associati ad emesi e diarrea cronici.

TAB. I.
"The Essentials" per la SEA.

1. Vomito profuso, che insorge entro 2-3 h dall'assunzione, e diarrea, fino alla disidratazione
2. Malassorbimento con ipalbuminemia e scarso accrescimento in caso di esposizione cronica
3. Rapida risoluzione dei sintomi non appena il cibo responsabile viene eliminato
4. Prick tests cutanei e IgE sieriche specifiche negativi
5. Il trattamento acuto si fonda essenzialmente su una vigorosa reidratazione
6. La reintroduzione dell'alimento sospetto deve essere effettuata sotto supervisione medica e con accesso venoso disponibile
7. È molto probabile l'acquisizione della tolleranza con l'età

Fisiopatologia

La SEA è una forma di ipersensibilità agli alimenti apparentemente non IgE-mediata. È stata ipotizzato un aumento della secrezione di TNF α e un deficit relativo dell'espressione di TGF β .

Diagnosi

Il sospetto diagnostico si basa sulla storia clinica; la conferma della diagnosi passa attraverso l'esecuzione del Test di Provocazione Orale (TPO) secondo una procedura standardizzata. Si tratta di una procedura ad alto rischio che richiede la disponibilità immediata di un accesso venoso per i fluidi di rianimazione. Esso prevede la somministrazione graduale – in più di 1 ora – di 0,06-0,6 g/kg di peso corporeo di proteine dell'alimento sospetto; se non si verificano reazioni, il paziente può essere dimesso dopo 6 ore; in caso contrario l'operatore dovrà valutare i seguenti sintomi e dati laboratoristici: 1) vomito (insorge tipicamente dopo 2-4 ore); 2) diarrea (insorge tipicamente dopo 5-8 ore); 3) sangue nelle feci (evidente ad occhio nudo o occulto); 4) presenza all'esame chimico delle feci di leucociti e/o eosinofili; 5) incremento nel sangue periferico di polimorfonucleati (più di 3500 cell/mm³, picco a 6 ore dall'inizio del test). Il TPO viene considerato positivo in presenza di 3 dei 5 criteri sopra elencati, dubbio in presenza di 2 dei 5. Alcuni autori ritengono che il TPO non sia necessario in presenza di più di un episodio di sintomi tipici.

Test allergometrici

Tipicamente i prick tests risultano negativi come negativa, nella gran parte dei casi, è la ricerca di IgE specifiche nel siero. Sono però stati descritti casi di debole positività al test allergometrico, per i quali viene suggerita l'esecuzione di un TPO in condizioni di massima sicurezza poiché la loro positività è un fattore prognostico sfavorevole per l'acquisizione della eventuale tolleranza.

Diagnosi Differenziale

La diagnosi differenziale prevede, specie in lattanti e bambini piccoli, l'esclusione di cause infettive (sepsi), di emorragie o di altre cause di shock ipovolemico. La accurata raccolta dei dati anamnestici consentirà poi di pensare alla possibilità della SEA e l'esecuzione del TPO in ambiente protetto confermerà la diagnosi.

Terapia e gestione clinica

La terapia dell'episodio acuto prevede in prima linea una reidratazione vigorosa piuttosto che l'utilizzo di adrenalina o antistaminici. L'utilizzo dei corticosteroidi per via endovenosa va comunque considerato. Il trattamento successivo prevede la eliminazione dalla dieta dell'alimento dimostrato essere causa della SEA. Nei casi di SEA da

latte vaccino vengono consigliate le formule idrolizzate o, se necessario, formule a base di amminoacidi (non la soia). L'acquisizione della tolleranza verso l'alimento responsabile della SEA viene valutata mediante TPO.

Follow up e valutazione dell'acquisizione della tolleranza

Generalmente la maggioranza dei bambini diventa tollerante all'alimento scatenante i sintomi di SEA in circa 2 anni. Recente è uno studio retrospettivo in cui sono stati pubblicati dati di follow up a 2 anni di bambini affetti da SEA da latte vaccino e da soia: gli autori hanno osservato che i bambini con SEA per la soia acquistano più rapidamente la tolleranza per l'alimento (dai 6-8 mesi di vita in poi), al contrario dei bambini con SEA da latte vaccino che non la acquistano in media prima dei 12 mesi. Non vi sono in letteratura dati sul follow up dei casi di SEA da cibi solidi.

La nostra casistica

Abbiamo osservato 21 casi in 6 anni, un buon numero se si guarda alla numerosità delle casistiche pubblicate. Le caratteristiche dei nostri pazienti sono, in linea di massima, assimilabili a quelle descritte in letteratura come tipiche.

Il rapporto maschi/femmine è stato pari a 12/9, l'età media alla 1^a reazione a 6,5 mesi, il tempo medio di insorgenza dei sintomi a 2,5 ore, il numero medio degli episodi di SEA prediagnosi a 2,5, l'età media alla diagnosi a 15,5 mesi, l'età media all'acquisizione della tolleranza a 44,5 mesi.

L'atopia è stata scarsamente presente nei bambini con SEA e nei loro genitori: un solo bambino presentava una lieve dermatite atopica (e i suoi genitori non erano allergici), solamente in due casi i genitori manifestavano malattie allergiche.

Il latte vaccino è stato l'alimento colpevole in 11/21 casi (52%), anche questo è tipico. Ma la soia è stata implicata solamente in un caso, e questo è meno tipico: verosimilmente ciò è da attribuire allo scarso utilizzo della soia in Italia. L'uovo è stato responsabile di SEA in 3 dei 21 casi da noi osservati, il pesce in ben 5 casi (24%). Per quanto riguarda quest'ultimo alimento, si è trattato quasi sempre di sogliola, in singoli casi sono stati implicati la trota o il merluzzo. Probabilmente anche stavolta la spiegazione sta nelle abitudini alimentari italiane. Tutti i bambini che hanno presentato una SEA da pesce e sono stati sottoposti a Test di Provocazione Orale con altri pesci (per esempio salmone, pesce spada, orata, calamaro, gamberi) e hanno tollerato uno o più pesci.

Nessuno dei 21 bambini da noi studiati ha presentato reazione avversa a seguito dell'ingestione di un secondo alimento. Ciò nonostante il fatto che non siano mai state suggerite precauzioni da osservare nella gestione della dieta di questi bambini salvo che, naturalmente, l'eliminazione dell'alimento colpevole della SEA accertata.

Il vomito ripetuto, il pallore e la lipotimia sono stati costantemente presenti, la diarrea ha interessato la metà circa dei casi da noi studiati. Il ristabilimento di buone condizioni generali è invariabilmente avvenuto entro 12 ore al massimo dall'esordio dei sintomi.

Solamente 5/21 (24%) bambini sono stati ricoverati in ospedale dopo l'episodio acuto di SEA e pochi di più hanno fatto ricorso alle cure mediche presso un pronto soccorso.

Nove dei 21 bambini (43%) hanno effettuato un Test di Provocazione Orale (in aperto) con l'alimento sospettato di aver provocato la reazione avversa entro 2 mesi dall'ultimo episodio critico (TPO diagnostico). Tutti e nove i TPO hanno avuto un esito invariabilmente sfavorevole. In due casi è stata somministrata adrenalina per via intramuscolare con beneficio pressoché immediato nei confronti della profonda iporeattività. Le caratteristiche di questi 9 bambini sono state simili a quelle dei 12 bambini che non hanno effettuato un TPO diagnostico.

Alcuni dei 21 bambini hanno effettuato un TPO per verificare la possibile acquisizione della tolleranza verso l'alimento già colpevole di SEA. L'età media di acquisizione della tolleranza è stata pari a 44,5 mesi.



Conclusioni e interrogativi aperti

La nostra casistica non ha nulla di particolare salvo che per il ragguardevole numero dei bambini osservati. Il range del numero delle SEA osservate nei centri allergologici pediatrici italiani nello stesso arco di tempo (6 anni) va da 5 a 10, non conosciamo i motivi del cluster da noi osservato, particolarmente nel 2008 (11 casi alla prima diagnosi).

Alcune considerazioni ci sentiamo di farle. Per esempio che alla SEA ci si pensa poco: il ritardo per la diagnosi è stato di circa 10 mesi e la media degli episodi prediagnosi è stato di 2,5 (con alcuni bambini che ne hanno presentati 4-5). E ciò nonostante gli episodi siano sempre stati di una certa gravità. Ma anche sotto questo aspetto sorprende che l'accesso all'ospedale sia stato molto limitato se pensiamo che la SEA può causare uno shock ipovolemico non raramente. Sotto l'aspetto diagnostico, vorremmo soffermarci sulla necessità del TPO come momento fondamentale. Già Scott Sicherer (JACI 2005) aveva paventato la possibilità che per i casi con presentazione tipica di SEA il TPO potesse essere evitato. Ma, ancor oggi, la SEA non è tra le situazioni che prevedono l'esclusione del TPO al fine giungere al suggerimento di una dieta di eliminazione terapeutica, quanto meno a detta delle linee guida correnti riguardo la diagnosi di allergia alimentare. Informalmente, il suggerimento di Sicherer è condiviso da molti allergologi pediatri. E anche da noi, almeno nei casi con più di un episodio critico nella storia, e che rispondono alle caratteristiche elencate nella tabella 1. Questo va tenuto in conto soprattutto per il fatto che la SEA non ha quasi mai una presentazione di modesta gravità, per cui un TPO positivo rappresenta sempre un evento traumatico per il bambino e i suoi genitori.

Gradiremmo anche una riflessione critica, da parte delle Società preposte, della necessità di una dieta di eliminazione riguardante altri cibi solidi oltre a quello incriminato. Questa pratica forse è un po' eccessiva, almeno nella SEA da allergia al pesce.

La diagnosi di quest'ultima dovrebbe a nostro parere prevedere l'esecuzione di TPO per verificare la tolleranza verso altri pesci, che è molto probabile, senza escludere del tutto questo importante alimento dalla dieta del bambino.

Il dubbio sulla necessità della adrenalina nel trattamento dell'episodio acuto di SEA è già stato preso in considerazione da Scott Sicherer (JACI 2005). Noi lo riproponiamo, in due casi il suo utilizzo ci è parso risolutivo. Sono auspicabili studi che lo valutino adeguatamente.

Infine, l'ipotesi di attuare per questi bambini una desensibilizzazione orale per alimenti, come si sta ampiamente sperimentando nel mondo per le allergie alimentari IgE-mediate, forse non è praticabile. Quasi tutti i bambini affetti da SEA raggiungono la tolleranza prima dei 5 anni, per cui la DOPA appare un provvedimento non proprio strettamente necessario.

Infine, è stato da noi avviato un progetto per l'instaurazione di un Registro Italiano della SEA (RISEA), sicuramente permetterà di conoscere meglio alcuni aspetti di questa malattia meno nota di quel che si dovrebbe.

Bibliografia essenziale

- Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. *Prospective follow up-oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome*. Arch Dis Child 2008 Oct 1, Epub ahead of print.
- Mehr SS, Kakakios AM, Kemp AS. *Rice: a common and severe cause of food protein induced enterocolitis syndrome*. Arch Dis Child 2009;94:220-3.
- Bruni F, Peroni DG, Piacentini GL, et al. *Fruit proteins: another cause of food protein-induced enterocolitis syndrome*. Allergy 2008;63:1645-6.
- Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. *Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:360-7.
- Zapatero Remón L, Alonso Lebrero E, Martín Fernández E, et al. *Food-protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish*. Allergol Immunopathol (Madr) 2005;33:312-6.

Sicherer SH. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:149-56.

Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome caused by solid food protein*. Pediatrics 2003;111:829-35.

Powell GK. *Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management*. Compr Ther 1986;12:28-37.

Aspetti diagnostici della allergia a farmaci

E. Novembre, F. Mori, S. Barni

Struttura Semplice Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Introduzione

Le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un importante problema di salute in quanto responsabili di circa il 3% di tutte le ammissioni in ospedale, mentre una percentuale variabile dal 10 al 20% dei pazienti ricoverati, presenta una reazione avversa ad uno o più dei farmaci assunti. In coorti di pazienti ambulatoriali si hanno reazioni a farmaci quotidianamente^{1,2}. Anche nel bambino le reazioni avverse ai farmaci rappresentano un importante problema diagnostico. Per quello che riguarda le reazioni di ipersensibilità immediata, che costituiscono una parte minoritaria delle reazioni avverse a farmaci, i farmaci antibiotici sono quelli a cui viene più spesso attribuita la reazione, in particolare i beta lattamici³. Questi farmaci di solito inducono una reazione IgE mediata, che si verifica entro poche ore dalla assunzione, e si può manifestare con orticaria, angioedema, rinite, broncospasmo e anche anafilassi. Le amino penicilline (in particolare la amoxicillina) e le cefalosporine sono i farmaci antibiotici beta lattamici a cui più spesso vengono riferite le reazioni nel bambino.

Molti pazienti in realtà non presentano reazioni allergiche a farmaci, ma reazioni coincidenti, dovute alla malattia infettiva per la quale il farmaco viene somministrato, mentre in qualche altro caso non può essere esclusa una reazione agli eccipienti contenuti nella preparazione farmaceutica. È noto infatti che numerosi farmaci antibiotici contengono sodio benzoato, additivo responsabile di reazioni pseudo allergiche come orticaria, angioedema e rinite⁴.

Per meglio valutare la reale incidenza di reazioni agli additivi contenuti in farmaci antibiotici, è stato condotto presso il Centro di Allergologia della Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer uno studio su un gruppo di 66 bambini di età media di 6,5 anni che avevano presentato reazioni in corso di terapia con antibiotici (amoxicillina + acido clavulanico) che contenevano sodio benzoato. Le reazioni presentate erano state in 44 pazienti tardive (dopo 1 ora dall'ultima assunzione), in 18 immediate e in 4 non specificate. I pazienti sono stati indagati in base al protocollo consigliato dalla *European Network for Drug Allergy* (E NDA) della *Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI)⁵⁻⁷ per la definizione della eventuale reazione alla amoxicillina e inoltre hanno anche effettuato il test di provocazione con sodio benzoato⁴. Nei pazienti arruolati è stata eseguita un'accurata anamnesi per riportare con precisione il principio attivo del farmaco, il nome commerciale, la formulazione, dopo quante dosi si era presentata la reazione e a distanza di quanto tempo dall'ultima dose, quali erano stati i sintomi e dopo quanto tempo erano scomparsi, se i sintomi erano scomparsi spontaneamente o era stato necessario il ricorso ad antistaminici e/o cortisone.

Sette su 66 bambini (10,6%), presentavano tests cutanei o IgE sieriche specifiche o test di provocazione positivo per amoxicillina, mentre 4 bambini (6,4%) presentavano reazioni al sodio benzoato, ma non alla amoxicillina. Le reazioni sono state caratterizzate dalla comparsa di pomfi o eruzioni eritematose entro 2 ore dalla assunzione del sodio benzoato. Solo un bambino ha presentato anche prurito nasale. Dal punto di vista clinico, le reazioni al sodio benzoato sono risultate simili a quelle che i bambini avevano presentato durante la assunzione del farmaco incriminato.

La possibilità di una reazione al sodio benzoato dovrebbe quindi sem-

pre essere valutata in bambini che hanno reazioni a farmaci che lo contengono.

Un altro aspetto interessante delle reazioni ad antibiotici nel bambino è la effettiva incidenza delle reazioni alle cefalosporine. In uno studio che ha valutato 1170 bambini con reazioni immediate alle penicilline e alle cefalosporine, il cefaclor era la cefalosporina che presentava la più elevata frequenza di reazioni positive (29,2%) ai tests cutanei o al test di provocazione ⁴. Fino a pochi anni fa, la anafilassi da cefaclor risultava estremamente rara nel bambino con 1 solo caso riportato ⁸. Negli ultimi anni, tuttavia, numerose reazioni anafilattiche sono state riportate in bambini italiani ⁹, e questo ha indotto la Agenzia Italiana del farmaco ¹⁰ a pubblicare nel 2007 una nota informativa sull'uso del cefaclor nei bambini.

Nel centro di Allergologia della Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer ¹¹ sono stati riesaminati tutti i bambini di età compresa fra i 2 e i 14 anni con storia di reazioni immediate ai beta lattamici valutati dal 1998 al 2006. Tredici su 253 (5,1%) avevano presentato una reazione anafilattica (8 al cefaclor, 2 al ceftriaxone, 1 alla amoxicillina, 1 alla benzyl-penicillina). L'anafilassi è stata diagnosticata in base ai criteri di Sampson ¹².

Tutti gli 8 bambini con anafilassi indotta da cefaclor avevano presentato i sintomi entro 30 minuti dalla assunzione del farmaco. L'età media al momento della reazione era di 5 anni. Tutti gli 8 pazienti presentavano una reazione positiva ai tests cutanei, e ben 6 una reazione positiva al solo prick test.

La anafilassi da cefaclor non è quindi così rara come precedentemente ritenuto, in special modo in Italia, e di questo si deve tener conto prima di prescrivere questo farmaco.

Bibliografia

- Gomes ER, Demoly P. *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:309-16.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. *Adverse drug events in ambulatory care*. N Engl J Med 2003;348:1556-64.
- Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, et al. *Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children*. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:341-7.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. *Food additive induced urticaria: a survey of 833 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria*. Int Arch Allergy Immunol 2005;138:235-42.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy 2002;57:45-51.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. ENDA: EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy 2003;58:961-72.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. *Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy 2004;59:1153-60.
- Grouhi M, Hummel D, Roifman CM. *Anaphylactic reaction to oral cefaclor in a child*. Pediatrics 1999;103:e50.
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. *Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children*. Pediatrics 2008;122:521-7.
- Cefaclor: *aggiornamento sulla sicurezza d'uso nei bambini*. Bollettino d'informazione sui farmaci (Bif) 2007;2:74-75.
- Uso dei farmaci in Italia. Ministero della salute, www.ministerosalute.it
- Novembre E, Mori F, Pucci N, et al. *Cefaclor anaphylaxis in children*. Allergynet, accepted
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second Symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report*. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease /Food Allergy and Anaphylaxis Network.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA LEPTIS MAGNA

Brain Storming su anafilassi

CONDUCONO

G. Barberio, S. Miceli Sopo

Definizione di anafilassi e fattori di rischio

M. Calvani

Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, UOC di Pediatria ed Ematologia Pediatrica, Roma

Nel tempo sono state proposte numerose definizioni di anafilassi. Tutto ciò ha avuto come importanti conseguenze il verificarsi di diversità nell'approccio diagnostico e quindi terapeutico ma anche ostacolare la acquisizione di dati circa la reale diffusione epidemiologica della malattia per la difficoltà di paragonare studi che impiegavano definizioni diverse.

Si passava da definizioni in cui veniva privilegiato l'aspetto patogenetico, come quella della *American Academy of Allergy and Asthma Immunology* "Anafilassi è definita come una reazione immediata sistemica dovuta al rapido rilascio IgE mediato di potenti mediatori dal mastociti tissutali e dai basofili del sangue periferico" ad altre in cui oltre all'aspetto patogenetico si sottolineavano la presenza di particolari segni clinici.

Secondo il recente Position Paper della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) la Anafilassi può essere definita come una "grave reazione allergica sistemica o generalizzata, pericolosa per la vita". Nella stesso articolo gli autori sottolineano come

la reazione si sviluppa di solito gradualmente, più spesso entro pochi minuti dalla assunzione della sostanza responsabile, ma talora anche dopo un'ora, (o 2-4 ore dopo nel caso dell'anafilassi da esercizio fisico).

Del tutto recentemente sono stati definiti dei criteri diagnostici. Secondo questi criteri è molto probabile una Anafilassi se il quadro clinico ha:

- Esordio acuto (da minuti a alcune ore) con coinvolgimento della cute o delle mucose o di entrambe (es. orticaria generalizzata, prurito o flushing, rigonfiamento di labbra, lingua, ugola).
E almeno uno dei seguenti:
 - compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia);
 - riduzione della pressione arteriosa o sintomi di disfunzione di organo [ipotonia (collasso), sincope, incontinenza].
- Due o più dei seguenti che si verifichino rapidamente dopo la esposizione a un probabile allergene per quel paziente (da minuti a alcune ore):
 - interessamento della cute-mucose (come sopra);
 - compromissione respiratoria (come sopra);
 - riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati (come sopra);



- d) sintomi gastrointestinali persistenti (dolori addominali crampiformi, vomito).
- 3) Riduzione della pressione arteriosa dopo esposizione a un allergene conosciuto per quel paziente (da minuti a alcune ore):
- a) nei lattanti e bambini: bassa pressione sistolica (per l'età) o diminuzione di oltre il 30% della pressione sistolica;
 - b) adulti: pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg o riduzione di oltre il 30% della pressione basale.

Questi criteri identificano solo i casi "classici" di anafilassi e dovrebbero, secondo gli autori, permettere di identificare almeno il 95% dei casi di anafilassi. Non identificano invece quei casi in cui la anafilassi si manifesta ad esempio con una improvvisa ipotensione o shock senza evidente esposizione ad allergene noto o la anafilassi da esercizio. In seguito la EAACI ha ripreso tale definizione, aggiungendo una classificazione di gravità (già in precedenza proposta da Sampson) allo scopo di indirizzare un corretto impiego della adrenalina.

L'anafilassi è un evento ancora oggi imprevedibile per la gran parte dei casi, e circa i fattori di rischio, che ne condizionano l'insorgenza o la gravità, la letteratura è piuttosto povera e talora contraddittoria.

I fattori di rischio possono essere intrinseci all'individuo o all'allergene responsabile della reazione allergica ma anche essere diversi per il verificarsi della anafilassi o per la gravità della anafilassi o per la mortalità per anafilassi.

La comorbidità per asma (recente e mal controllata, ma in alcuni studi anche pregressa) e l'aver sofferto in precedenza di episodi di anafilassi sembrano un fattore di rischio per il ripetersi di reazioni allergiche gravi. Sono fattori di rischio per il verificarsi di una anafilassi (e non di una reazione allergica localizzata) la comorbidità per asma o per malattie cardiovascolari o la mastocitosi. Allo stesso modo la assunzione di alcuni farmaci, come i beta 2 selettivi o il tipo di allergene cui si è allergici (arachidi piuttosto che nocchie) sono fattori di rischio per il verificarsi di una anafilassi di maggiore gravità. Fattori di rischio per la morte per anafilassi sono di nuovo l'asma, l'età (la maggior parte dei decessi avviene in età adolescenziale o nell'adulto), l'assunzione di farmaci beta 2 selettivi, la sensibilizzazione verso le arachidi o verso le noci degli alberi (*tree nuts*). Altri condizioni, come l'esercizio fisico, la gravità della precedente reazione anafilattica, la intensità della sensibilizzazione allergica, se la reazione precedente si fosse verificata solo con tracce di alimento risultano in modo incostante nella letteratura come possibili fattori di rischio.

Bibliografia essenziale

- Simons F, Frew A, Ansoategui I, et al. *Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S2-S24.
- Pumphrey R. *Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:285-90.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to food*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-3.
- Uguz A, Lack G, Pumphrey R, et al. *Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign*. Clin Exp Allergy 2005;35:746-50.
- Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. *Platelet activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis*. N Engl J Med 2008;358:28-35.
- Summers C, Pumphrey R, Woods C, et al. *Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:632-8.
- Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Risk factors for severe paediatric food anaphylaxis in Italy*. Submitted

Ruolo dell'adrenalina somministrata per via inalatoria: l'esperienza di Trieste

E. Barbi, E. Neri, G. Longo
IRCCS Burlo Garofolo Trieste

L'utilizzo dell'aerosol con adrenalina ha un ruolo ben riconosciuto in letteratura solo nel trattamento del laringospasmo o croup¹ e non per reazioni allergiche. Solo recentemente le ultime linee guida inter-

nazionali per il trattamento delle reazioni anafilattiche ha previsto la possibilità della somministrazione di adrenalina per via aereosolica in caso di persistenza dei sintomi respiratori ma solo dopo aver effettuato una prima somministrazione intramuscolare di adrenalina².

Da molti anni presso la Clinica Pediatrica di Trieste abbiamo adottato un protocollo di intervento che prevede l'utilizzo dell'adrenalina per via aereosolica già nelle primissime fasi delle reazioni allergiche in corso di desensibilizzazione orale per alimenti.

La somministrazione dell'adrenalina per via aereosolica (1 ml ogni 10 kg in soluzione fisiologica per un volume minimo di 3 ml) è stata effettuata mediante apparecchio nebulizzatore (Nebula).

In una recente revisione della casistica abbiamo analizzato dal 2001 al 2008 compresi 206 cartelle cliniche: 86 bambini di questi hanno presentato uno o più episodi di reazione allergica trattati con aerosol di adrenalina, con un totale di 129 reazioni trattate (alcuni pazienti sono stati trattati più di una volta). L'età media della popolazione era di 6 anni, con un range variabile dai 2 ai 17 anni. 50 pazienti erano maschi (pari al 58,1%) e in media il RAST era di classe 5 (range variabile tra classe 2 e 6).

Nell'83% delle reazioni sono stati somministrati anche altri farmaci sia per via inalatoria (cortisonico e/o bronco dilatante) sia per via orale (antistaminico e/o cortisonico). Solo nel 16,9% dei casi è stato somministrato un cortisonico endovena e in 5 casi (4,16%) è stata iniettata l'adrenalina intramuscolo. Nessuno dei bambini è stato sottoposto a manovre di rianimazione.

La sintomatologia per cui è stato effettuato l'aerosol con adrenalina è stata in prevalenza di origine respiratoria: nel 60,4% dei casi era presente dispnea in e/o espiratoria, nel 41,5% dei casi tosse, nel 21,7% rinite. L'orticaria generalizzata si è manifestata nel 50% dei casi, mentre la congiuntivite nel 16,9%. I sintomi di origine gastrointestinale erano presenti nel 12,2% dei casi con nausea e/o vomito, nel 19,8% con dolori addominali e nello 0,9% con diarrea. La frequenza cardiaca media prima dell'esecuzione dell'aerosol era di 110 battiti al minuto (76-140), mentre quella media dopo l'aerosol era di 114 (75-177). Il tempo medio di comparsa della reazione dalla somministrazione della dose di latte scatenante è stato di 36 min (2-90).

Il tempo medio di scomparsa della sintomatologia anafilattica dall'esecuzione dell'aerosol era di 29 min.

Conclusioni

Nel 2000 Simons et al.³ avevano effettuato uno studio preliminare somministrando l'adrenalina per via inalatoria con uno spray pressurizzato, su un campione di 19 bambini con storia di anafilassi. Di fatto il problema che era stato rilevato era che le inalazioni di spray che dovevano fare i bambini per poter avere una risposta clinica erano da 10 a 15 e solo 2 bambini erano riusciti a completare la dose che serviva, tant'è che le concentrazioni ematiche di adrenalina non erano aumentate rispetto al gruppo di controllo in cui era stato somministrato placebo.

La somministrazione per via aereosolica dell'adrenalina, invece, ha un'ottima maneggevolezza. Inoltre, considerando il fatto che le reazioni anafilattiche ad esito infausto in età pediatrica sono sempre in prevalenza legate ad un meccanismo di ostruzione respiratoria (molti sono pazienti asmatici), e non tanto ad un meccanismo ipotensivo come nell'adulto^{4,5}. In ogni caso va sempre considerato che una piccola quota dell'adrenalina aereosolica arriva ad essere assorbita per via sistemica (è stato calcolato fino ad un massimo di 10% della dose). Inoltre la somministrazione per via aereosolica dell'adrenalina permette comunque, in caso di fallimento, di poter successivamente somministrare l'adrenalina per via sistemica.

La popolazione di questo studio in media aveva un RAST di classe 5 (quindi molto elevate), che è predittivo di gravi reazioni allergiche. Malgrado e, per merito dell'adrenalina aereosolica, solo 5 pazienti hanno ricevuto l'adrenalina intramuscolare. Tutti e 5 i pazienti avevano ricevuto prima una sola somministrazione di adrenalina in aerosol.

Inoltre tutti i 5 pazienti che hanno ricevuto la somministrazione intramuscolare di adrenalina sono tutti desensibilizzati nei primi 4 anni di esperienza (2001-2004). Negli anni successivi non c'è stata nessuna somministrazione intramuscolare, anche se il numero di desensibilizzazioni è maggiore (152 desensibilizzazioni con 81 aerosol di adrenalina nel periodo 2001-2004 contro le 54 desensibilizzazioni con 48 aerosol con adrenalina nel periodo 2001-2004). Questo potrebbe essere dovuto al fatto che i medici sono diventati più esperti sia a gestire l'aerosol con adrenalina o che comunque è stata presa maggior dimestichezza con le reazioni in corso di desensibilizzazione, come è naturale che sia dopo che una fase iniziale di rodaggio per un protocollo così specifico ed innovativo.

Bibliografia

- 1 Borland ML, Babl FE, Sheriff N, et al. *Croup management in Australia and New Zealand: a PREDICT study of physician practice and clinical practice guidelines*. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:452-6.
- 2 Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology*. *Allergy* 2007;62:857-71. Epub 2007 Jun 21.
- 3 Simons FE, Gu X, Johnston LM, et al. *Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis?* *Pediatrics* 2000;106:1040-4.
- 4 Lack G. *Clinical practice. Food allergy*. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.
- 5 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents*. *NEJM* 1992;327:380-4.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 14.30-16.30

SALA LEPTIS MAGNA

The Essentials su: Imenotteri, farmaci, nickel e additivi

CONDUCONO

S. Margherita, A. Villani

Allergia al veleno di imenotteri

G. Cavagni, K. Pellegrino, C. Artesani

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

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 estesa 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 (Fig. 1).

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 a 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 Muller 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 2-7 gg
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

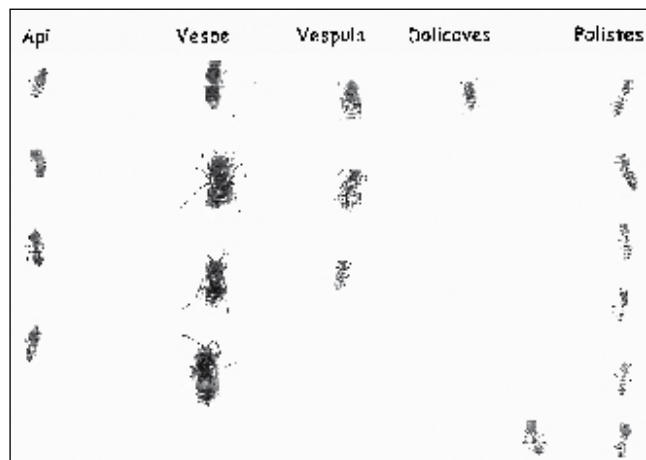


FIG. 1.



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 medico-legali relativi al rischio di sensibilizzazione da test *in vivo*, si procede al dosaggio sierico delle IgEs; a completamento dell'esame allergologico si usa il prick test; se negativo, il veleno viene somministrato per via intradermica a concentrazioni comprese tra 1 ng/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 1 µg/ml.

L'esame allergologico deve essere eseguito ad almeno 2/4 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 2/4 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 la scelta oculata dell'immunoterapia; alla 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).

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 locale 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) e 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.

TAB. II.

Allergeni ricombinanti di veleno d'Imenotteri.

Specie	Allergene	Nome comune	Peso molecolare (kDa)
Apis mellifera	Api m1	Fosfolipasi A2	16-20
	Api m2	Ialuronidasi	43
	Api m3	Melittina	2.9
	Api m4	Fosfatasi acida	49
Vespula vulgaris	Ves v1	Fosfolipasi A1	35
	Ves v2	Ialuronidasi	45
	Ves v5	Antigene 5	25
Dolichovespula maculata	Dol m1	Fosfolipasi A1	35
	Dol m2	Ialuronidasi	45
	Dol m5	Antigene 5	25
Polistes annularis	Pol a5	Antigene 5	25

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.

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 vespid 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.

Allergia ai farmaci

R. Bernardini, R. Cervone, C. Cioni, M. Cioni

Dipartimento Materno Infantile e della Riproduzione, Unità Operativa Complessa di Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, ASL 11, Empoli (FI)

Introduzione

Le reazioni da ipersensibilità a farmaci rappresentano il 15-20% circa

di tutte le reazioni avverse ai farmaci mentre il rimanente 80-85% circa di tali reazioni è legato a situazioni per lo più prevedibili, come ad esempio quelle dovute ad un sovradosaggio o ad effetti collaterali dei farmaci stessi.

Le reazioni da ipersensibilità a farmaci si dividono in reazioni allergiche (IgE e non IgE mediate), dovute ad un meccanismo patogenetico immunomediato e che si presentano con quadri clinici ad inizio immediato (IgE mediato) o tardivo (non IgE mediato) (Tab.I) e in reazioni non allergiche alla cui base è presente un meccanismo di tipo non immunologico (ad esempio in caso di deficit di G6PD) o da causa sconosciuta.

Epidemiologia

Vari sono gli studi presenti in letteratura sulla prevalenza delle reazioni da ipersensibilità a farmaci, tali reazioni possono colpire fino al 20% dei pazienti ospedalizzati e fino al 7% della popolazione generale.

Questi dati devono però essere valutati criticamente in quanto le conclusioni della maggior parte di tali studi non si basano su un corretto iter diagnostico. Pertanto è difficile sapere con certezza la reale prevalenza della ipersensibilità a farmaci. Solo studi condotti utilizzando un corretto iter diagnostico possono darci una risposta precisa.

Inoltre, nel determinare anche una sovrastima del problema è presente il fatto che i farmaci possono contenere, oltre al principio attivo, allergeni alimentari (ad es. lisozima, proteine del latte), additivi (ad es. sodio benzoato, eritrosina) e proteine del lattice responsabili, in soggetti predisposti, della comparsa di manifestazioni cliniche che talvolta vengono erroneamente attribuite al farmaco stesso.

Comunque in bambini valutati presso un Centro Allergologo per la presenza di 124 reazioni avverse a farmaci con caratteristiche anamnestiche e cliniche suggestive per reazioni da ipersensibilità allergica immunomediata [di tipo I (immediata) e/o di tipo IV (ritardata)], la presenza di tale ipersensibilità, al termine dell'iter diagnostico, era sicuramente presente solo in 15 delle 124 reazioni (12,1%). Queste 15 reazioni da ipersensibilità erano dovute in 6 casi ad una penicillina (quattro reazioni erano dovute all'amoxicillina, una all'amoxicillina e all'acido clavulanico e una al sodio benzoato contenuto nella sospensione di amoxicillina), in 4 casi ad un prodotto anestetico (atracurio, atropina, propofol, succinilcolina), in 2 casi ad una cefalosporina (ceftriaxone, cefprozil), in 1 caso ad eritrosina contenuta nella sospensione di cefaclor e in 2 casi ad un macrolide (azitromicina e claritromicina). Pertanto, secondo questa esperienza pediatrica, gli antibiotici appaiono sicuramente i farmaci maggiormente responsabili di reazioni da ipersensibilità. Se si analizzano, tra queste 15 reazioni da ipersensibilità, quante sono le reazioni gravi (anafilassi) e quali sono i farmaci responsabili si evidenzia la presenza di un solo caso di anafilassi dovuto ad amoxicillina. Pertanto in base a questa esperienza i farmaci maggiormente responsabili di anafilassi sono i beta-lattamici (in particolare le penicilline, seguite dalle cefalosporine).

Secondo i resoconti semestrali del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) che comprende medici di varie parti d'Italia (Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Sicilia, Veneto, Toscana, Campania, Provincia Autonoma di Trento) si evidenzia che, negli anni 2004, 2005 e 2006, siano sempre gli antibiotici i farmaci maggiormente responsabili di reazioni avverse e tra questi soprattutto i beta-lattamici (in particolare l'associazione amoxicillina ed acido clavulanico).

Queste osservazioni come pure la precedente esperienza riportata devono essere valutate criticamente in quanto mancano sia i numeri delle esatte prescrizioni di tali farmaci in rapporto al numero delle reazioni da ipersensibilità. È intuibile, per esempio, che un conto è avere una sola reazione dopo assunzione di un certo tipo di farmaco che viene prescritto e somministrato 10 volte in un mese e un conto è avere una sola reazione a quel farmaco che in un mese viene prescritto e somministrato 1000 o più volte. Altro concetto importante è poi valutare anche il numero di somministrazioni eseguite per "quel" farmaco. Tutti questi aspetti rendono ancora più difficile la realizzazione



di studi esaustivi sull'esatta prevalenza di reazioni da ipersensibilità allergica a farmaci nella popolazione generale.

Immunologia e clinica

L'interazione farmaco (o un suo metabolita) – IgE specifiche – mastocita determina il rilascio di vari mediatori responsabili di manifestazioni cliniche immediate (asma, oculorinite, orticaria, anafilassi) che compaiono entro un'ora dalla somministrazione del farmaco.

Le reazioni di II e III tipo sono invece caratterizzate principalmente dalla comparsa rispettivamente di anemia emolitica – piastrinopenia e di nefropatia – vasculite – malattia da siero.

Le reazioni di IV tipo sono invece caratterizzate principalmente dalla comparsa di reazioni cutanee (tra le quali dermatite, sindrome di Stevens-Johnson e di Lyell, eritema fisso da farmaci, eritema multiforme).

Un farmaco per determinare una possibile reazione da ipersensibilità deve avere una capacità immunogena, in particolare un peso molecolare superiore ai 1000 Dalton. Talvolta è necessario il legame con proteine trasportatrici (*carrier*) che porta alla realizzazione di un aptene o un pro-aptene con peso molecolare adeguato a determinare una risposta immune.

Alcuni farmaci possono essere immunogeni attraverso un legame diretto, non covalente con il recettore del linfocita T (interazione farmacologica o *p-I concept*). Il *p-I concept* considera che la normale risposta immune venga "by-passata" attraverso una stimolazione immunologica diretta dei linfociti T. Ciò spiegherebbe l'insorgenza di quadri clinici alla prima somministrazione di un farmaco (senza quindi una precedente sensibilizzazione).

Pertanto le reazioni di ipersensibilità ai farmaci riconoscono meccanismi immunologici multipli, inoltre i farmaci, in quanto apteni o pro-apteni, necessitano di un legame proteico (*carrier*) per divenire immunogeni ed evocare reazioni patologiche dopo un'interazione fra cellule che presentano gli antigeni e i linfociti T, infine i farmaci possono comportarsi in modo analogo ai superantigeni attivando direttamente i recettori dei linfociti T senza la necessità di una presentazione e ciò spiega il perché un farmaco può determinare una reazione da ipersensibilità anche se assunto per la prima volta.

Diagnosi

La diagnosi di ipersensibilità a farmaci si avvale schematicamente di: 1) anamnesi, 2) esame obiettivo, 3) accertamenti da eseguire in fase acuta e 4) accertamenti da eseguire in fase di remissione.

L'anamnesi ha un ruolo fondamentale nella diagnostica allergologica in generale e in quella delle reazioni avverse ai farmaci in particolare. A tal proposito è disponibile un questionario europeo nel quale sono indicati, in caso di sospetta reazione a farmaci, oltre ai dati anamnestici da richiedere, le procedure diagnostiche da effettuare. Nella Tabella II sono specificate le principali domande da fare ai genitori del bambino in caso di sospetta reazione avversa a farmaci.

Visitare il paziente in fase acuta è indubbiamente importante per pre-

scrivere i farmaci idonei a risolvere l'episodio acuto stesso ma anche per indirizzare lo specialista verso un percorso diagnostico specifico. Nella pratica quotidiana non sempre è possibile essere presenti durante la fase acuta di una reazione avversa a farmaco, pertanto una corretta e dettagliata anamnesi riveste sempre di più un ruolo di primo piano.

Durante la fase acuta, a seconda del quadro clinico presente (Tab. I), possono essere eseguiti esami di tipo generale fra i quali ad esempio quelli atti ad individuare una flogosi in atto e la funzionalità epatica e renale. È utile eseguire anche esami di tipo specifico come il test di Coombs (in caso di sospetta reazione di tipo II), il dosaggio delle frazioni del complemento e la ricerca di immunocomplessi circolanti (in caso di sospetta reazione di tipo III) e di autoanticorpi anti nucleo (nel sospetto di reazioni *lupus-like*).

I dosaggi della triptasi (da eseguire entro 1-12 ore dalla comparsa della reazione) e dell'istamina sieriche (da eseguire entro 15 minuti - 2 ore dalla comparsa della reazione) e della n-metilistamina urinaria (da eseguire entro 3-6 ore dalla comparsa della reazione) sono utili per confermare il sospetto clinico di anafilassi (reazione di tipo I, immediata, comparsa cioè entro 1 ora dalla somministrazione del farmaco).

In fase di remissione possono essere eseguiti sia esami *in vitro* che esami *in vivo*. Tali esami sono diversi a seconda che ci si trovi di fronte ad una reazione di tipo immediata (Tab. III) o ad una reazione di tipo tardiva (Tab. IV).

In conclusione i test attualmente a disposizione per la diagnosi di allergia a farmaci sono pochi, alcuni di questi test sono utilizzati solo a scopo di ricerca, altri non sono ancora sufficientemente standardiz-

TAB. II.

Principali dati anamnestici da chiedere in caso di sospetta reazione avversa a farmaci.

1. Malattia per la quale il farmaco è stato prescritto e presenza di malattie concomitanti
2. Nome commerciale e nome del principio attivo del (dei) farmaco (farmaci) sospettati come responsabili della reazione
3. Dosaggio e via di somministrazione
4. Eventuale precedente somministrazione di quel farmaco con o senza comparsa di reazione avversa
5. Tempo di somministrazione del farmaco prima della comparsa dei sintomi
6. Tempo intercorso tra assunzione del/i farmaco/i e comparsa dei sintomi
7. Sintomi presentati, durata e trattamento
8. Effetto della sospensione della somministrazione del farmaco sui sintomi sospettati come causati dal farmaco stesso
9. Eventuale successiva reazione in seguito a nuova somministrazione (dopo quanto tempo?) dello stesso farmaco o di altri cross-reattivi
10. Farmaci somministrati dopo la reazione e tollerati
11. Altri farmaci responsabili di reazioni avverse

TAB. I.

Reazioni allergiche a farmaci: meccanismi immunologici e quadri clinici principali.

Classificazione di Gell e Coombs (ampliata)	Tipo di risposta immune	Caratteristiche	Quadri clinici principali
Tipo I	IgE	Degranulazione dei mastociti	Anafilassi, orticaria
Tipo II	IgG e FcR	Distruzione cellulare dipendente dal FcR	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
Tipo III	IgG e complemento o FcR	Deposito di immunocomplessi	Malattia da siero, vasculite, nefropatie
Tipo IVa	Th1 (INF- γ)	Attivazione del monocita	Eczema
Tipo IVb	Th2 (IL-5 e IL-4)	Infiammazione eosinofila	Esantema bolloso o maculopapulare
Tipo IVc	CTL (perforin e granzyme B)	Uccisione di cellule (ad esempio cheratinociti) mediata da CD4 o CD8	Esantema bolloso o maculopapulare o pustoloso, eczema
Tipo IVd	Cellule T (IL-8)	Reclutamento e attivazione neutrofili	Esantema pustoloso

TAB. III.

Esami da eseguire in fase di remissione dopo una reazione immediata (entro 1 ora) a farmaci.

Esami in vitro	Esami in vivo
1. Ricerca di IgE sieriche specifiche [FEIA (CAP System FEIA Pharmacia), Sefarosis epossi-attivato che è particolarmente adatto per evidenziare IgE specifiche verso farmaci a basso peso molecolare] 2. CAST [(Cellular Antigen Stimulation Test), consiste nella determinazione quantitativa di sulfidoleucotrieni (LTC4 e i suoi metaboliti LTD4 e LTE4) prodotti <i>in vitro</i> dopo stimolazione dei leucociti con il farmaco] 3. FAST o FLOW-CAST [(Cytofluorometric Antigen Stimulation Test), determina mediante citofluorimetria l'espressione dell'antigene CD63, marker di attivazione dei basofili, dopo stimolazione cellulare <i>in vitro</i> con il farmaco]	1. Test cutanei a lettura immediata (da eseguire sicuramente non prima di 3 settimane dalla reazione e preferibilmente non oltre i 3 mesi dalla reazione stessa): prick test e intradermo 2. Test di provocazione

TAB. IV.

Esami da eseguire in fase di remissione dopo una reazione tardiva (dopo 1 ora) a farmaci.

Esami in vitro	Esami in vivo
Test di trasformazione linfocitaria (si coltivano <i>in vitro</i> cellule di sangue periferico in presenza del farmaco sospettato come responsabile della reazione, la risposta proliferativa dei linfociti T specificamente sensibilizzati viene misurata mediante incorporazione nel DNA linfocitario di timidina tritiata)	1. Test cutanei a lettura tardiva: intradermo e patch test 2. Test di provocazione

zati. La scelta del test da eseguire è sempre condizionata dal tipo di reazione sospettata (immediata o tardiva) e dalla fase della reazione stessa (fase acuta o fase di remissione). Nel sospetto di una reazione da ipersensibilità ad un farmaco è sempre utile effettuare indagini specifici per confermare o meno tale sospetto. In tal modo si evita di etichettare come allergico ad un farmaco un paziente che in realtà potrebbe non esserlo e di privare il paziente di farmaci che potrebbero essere, anche in futuro, utili per la cura di specifici quadri clinici.

Bibliografia essenziale

- Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy 2003;58:854-63.
- Bernardini R, Monaco MG. *Le pseudoallergie*. In: Vierucci A. *Allergologia Pediatrica*. Selecta Medica 2003, pp. 261-74.
- Bernardini R, Novembre E, De Martino M. *Alcune riflessioni e alcuni aspetti della ipersensibilità allergica a farmaci in età pediatrica*. RIAP 2007;2:9-16.
- Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, et al. *Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter*. Annals of Allergy, Asthma & Immunol 1999;83:665-700.
- Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. *Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams*. Allergy 2009;64:183-93.
- Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rouanet L, et al. *Oral challenges are needed in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity*. Clin Exp Allergy 2008;38:185-90.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy 2002;57:45-51.
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, et al. *Drug hypersensitivity: questionnaire*. Allergy 1999;54:999-1003.
- Demoly P. *Epidemiology and causes of Drug Hypersensitivity*. In: Pichler WJ. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger 2007, pp. 2-17.
- Greenberger PA. *Drug allergy*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S464-S70.
- Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, et al. *A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy 2001;56:813-24.
- Novembre E, Bernardini R, Vierucci A. *Allergia da farmaci*. In: Vierucci A. *Allergologia Pediatrica*. Selecta Medica 2003, pp 275-83.
- Posadas SJ, Pichler WJ. *Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts*. Clin Exp Allergy 2007;37:989-99.
- Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. *Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics*. Allergy 2004;59:1153-60.
- Rubin RL. *Drug-induced lupus*. Toxicology 2005;209:135-47.
- Solensky R. *Drug hypersensitivity*. Med Clin North Am 2006;90:233-60.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. *Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy 2003;58:961-72.
- Weiss ME. *Recognizing drug allergy. How to differentiate true allergy from other adverse drug reactions*. Postgrad Med 2005;117:32-9.

Allergia al nichel e agli additivi alimentari

G.G. Pingitore

UO Pediatria, Osp. "G.B. Grassi", Roma

Nichel

L'allergia al nichel è la causa più comune di allergia da contatto. Il nichel è un metallo molto resistente, duttile e malleabile ed è uno dei metalli più utilizzati al mondo, sia allo stato puro sia in lega con altri metalli. Lo ritroviamo ampiamente diffuso nell'ambiente e in oggetti di uso quotidiano quali capi di abbigliamento, chiavi, bracciali, orologi, monete, pentole e altri utensili da cucina, oggetti smaltati e colorati, materiali plastici, cellulari, maniglie, porcellane, tinture per capelli, e molto altro ancora. È difficile, pertanto, evitarne il contatto.

Il suo nome originale "kupfernickel", termine di lingua tedesca che significa "rame del diavolo" (kupfer = rame, nichel = satana), risale ai primi del 1700, epoca in cui i lavoratori tedeschi delle miniere di rame impararono a conoscere questo strano metallo, simile al rame, ma "maledetto dal diavolo" in quanto difficile da lavorare.

La sua grande diffusione spiega perché sia la causa più frequente di allergia da contatto nel mondo industrializzato: nei soggetti sottoposti a test epicutaneo (patch test) il 10-30% delle donne e il 12-8% degli uomini risulta sensibile.

Un centinaio di anni fa era causa di dermatite eczematosa delle mani, malattia professionale che colpiva soggetti di sesso maschile addetti all'industria delle placcature metalliche¹; oggi è prevalentemente causa di dermatiti allergiche da contatto (DAC) che si manifestano in giovani donne sensibilizzatesi al nichel tramite oggetti personali in contatto stretto e prolungato con la pelle (bigiotteria, orologi, cinture, bottoni dei pantaloni, piercing). Negli ultimi anni, in particolare, la grande diffusione del piercing ha rappresentato una importante via di sensibilizzazione²⁻⁴.

L'allergia da contatto è un'allergia di tipo ritardato (tipo IV della classificazione di Gell e Coombs): lo ione nichel penetrato nell'epidermide agisce da aptene, si lega alle proteine dell'epidermide e innesca una reazione immunologica mediata dai T linfociti.

Affinché si diventi sensibilizzati al nichel è necessario un contatto diretto e prolungato della pelle con oggetti in grado di rilasciare ioni del metallo.

Il quadro clinico consiste in una dermatite eczematosa delle aree cutanee direttamente esposte al contatto col metallo e, molto spesso, anche delle mani. In alcuni casi si possono avere forme sistemiche di



eczema, con interessamento ad esempio delle pieghe del gomito e della cute palpebrale⁵.

L'eczema delle mani nelle persone allergiche al nichel si manifesta per lo più sulla superficie volare e sulle dita, con vescicole ed escoriazioni pruriginose. Si tratta in genere di forme che rispondono poco alla terapia e persistono per molti anni⁶. In studi su popolazioni è stata riportata una prevalenza cumulativa di eczema delle mani del 30-46% in soggetti sensibili al nichel contro il 15-19% dei controlli⁷⁻⁹.

I dati epidemiologici indicano una tendenza all'aumento di questa allergia nel corso degli ultimi 40 anni: durante gli anni '60 la prevalenza in Europa dei pazienti affetti da "dermatiti" era 1,8% nei maschi e 10,2% nelle femmine¹⁰.

In uno studio condotto in Germania tra il 1990 e il 1995, effettuato utilizzando il risultato dei patch test di 36000 soggetti affetti da dermatite, il 4,8% dei maschi e il 18,3% delle femmine erano positivi al nichel¹¹. Nei bambini di 6-15 anni dello stesso studio la prevalenza era ancora più alta: 5,6% nei maschi e 22% nelle femmine¹². In uno studio più recente condotto su adolescenti danesi la prevalenza dell'allergia al nichel, verificata col patch test, è risultata del 2,5% nei ragazzi e del 13,7% nelle ragazze¹³.

Un dato epidemiologico di particolare interesse è quello che riguarda la popolazione generale di un'area del nord della Norvegia dove, per ragioni sconosciute, è stata trovata una prevalenza particolarmente elevata di allergia al nichel: 5% nei maschi e 28-31% nelle femmine⁴. Nella vicina popolazione russa, confinante con quest'area, la prevalenza è risultata notevolmente più bassa: 5% nei maschi e 7% nelle femmine¹⁴. La zona è fortemente inquinata dalle emissioni di nichel provenienti dalle locali raffinerie russe e gli autori forniscono, come possibile spiegazione, l'induzione di una tolleranza immunologica.

C'è da tenere presente, tuttavia, che la prevalenza varia in funzione dell'età, del sesso e della selezione della popolazione studiata. Allergia al nichel è possibile anche in bambini molto piccoli¹⁵, ma la percentuale di sensibilizzazione aumenta significativamente dopo i 5 anni. Una ricerca italiana condotta su una popolazione selezionata di bambini di età 0-12 anni, sottoposti a test epicutaneo in quanto affetti da dermatite da contatto, ha evidenziato che la dermatite da contatto era di tipo irritativo (DIC) nel 74,2% dei casi e di tipo allergico (DAC) nel 25,8%. La percentuale di sensibilizzazione aumentava con l'età, passando dallo 0% nel 1° anno di vita al 31% a 12 anni, con massimo incremento dopo i 5 anni. Nei primi 6 anni di vita l'allergene più frequente risultò il timerosal, successivamente il nichel, con una più alta sensibilizzazione del sesso femminile (62%) rispetto al maschile (38%)¹⁶.

La diagnosi di allergia al nichel viene effettuata tramite il test epicutaneo da contatto (patch test), usando nichel solfato al 5% veicolato in vaselina¹⁷. La sostanza viene applicata sulla cute mediante un cerotto e lasciata in sede per 48 ore; la lettura viene effettuata dopo 48-72 ore e, in molti casi, anche nei 3-5 giorni successivi.

In caso di positività si forma, nella sede del contatto, una lesione eczematosa che può presentare gradi variabili di eritema, infiltrazione, fino alla comparsa di papule e vescicole. Non esistono ad oggi test diagnostici *in vitro* utilizzabili di routine.

Nel 1994 l'Unione Europea ha emanato una direttiva (nota come *nichel directive*)¹⁸ che impone limitazioni all'uso del nichel per la fabbricazione di oggetti destinati "ad entrare in contatto diretto e prolungato con la pelle ...", al fine di tutelare i soggetti sensibilizzati.

Un ulteriore aspetto che riguarda i soggetti sensibilizzati al nichel è quello delle possibili manifestazioni cliniche conseguenti all'ingestione del metallo con gli alimenti. Il nichel è un elemento traccia ubiquitario; è presente in concentrazioni variabili nel suolo, nelle piante, nei tessuti animali e nell'acqua. I tessuti vegetali ne contengono mediamente 4 volte di più rispetto ai tessuti animali. Un soggetto adulto assume con la dieta da 300 a 600 mcg di nichel al giorno¹⁹. Alcuni alimenti sono particolarmente ricchi di nichel: cibi acidi (acido ossali-

co) cotti in pentole di acciaio inossidabile, cacao, liquirizia, vegetali in scatola, frutta secca, legumi, noci.

Ci sono evidenze che l'assunzione orale di cibi ricchi di nichel, da parte di soggetti sensibilizzati e affetti da dermatite da contatto, possa indurre un peggioramento dei sintomi²⁰ e, viceversa, si possa ottenere un miglioramento dell'eczema delle mani con dieta povera²¹.

Pertanto, nei soggetti con dermatite da contatto clinicamente rilevante e allergia dimostrata al nichel, in aggiunta alla terapia locale, è ragionevole valutare l'efficacia di una dieta povera di tale metallo.

Additivi alimentari

Gli additivi alimentari sono sostanze, il più delle volte prive di potere nutrizionale, che vengono aggiunte agli alimenti unicamente per motivi tecnologici (produzione, trasporto, modifiche organolettiche, conservazione, ecc.)²².

Possono essere raggruppati in: edulcoranti; acidificanti (E325-E385); emulsionanti, stabilizzanti, addensanti, gelificanti (E400-E495); coloranti (E100-E199); antiossidanti (E300-E322); conservanti (E200-E299).

Più che di allergia è meglio parlare di intolleranza agli additivi alimentari in quanto tali sostanze sono responsabili, per lo più, di reazioni avverse non sostenute da un meccanismo immunologico specifico, IgE o non IgE mediato, quanto piuttosto da "pseudo-allergia" (PAR = Pseudo-Allergic Reaction), cioè manifestazioni cliniche simili a quelle allergiche ma causate da liberazione di mediatori attraverso meccanismi diversi (sostanze ad azione istamino-liberatoria o istamino-simile, attivazione diretta di sistemi enzimatici, ecc).

L'intolleranza agli additivi alimentari è un argomento molto dibattuto e controverso che suscita l'interesse dei ricercatori i quali periodicamente effettuano revisioni dei lavori pubblicati sull'argomento²³, allo scopo di cercare di far luce sugli aspetti clinici, diagnostici e patogenetici, ancora non ben definiti.

Dal punto di vista clinico le manifestazioni più frequentemente segnalate sono a carico della cute e dell'apparato gastrointestinale (orticaria-angioedema, dermatiti da contatto, diarrea, vomito). Sono stati attribuiti ad intolleranza verso gli additivi anche sintomi quali asma (ad esempio da solfiti)²⁴, rinite, attribuita all'azione dei benzoati²⁵ e prurito, dovuto a ipersensibilità ai nitrati²⁶. Non essendo sostenute da un meccanismo immunologico, le manifestazioni cliniche sono meno gravi di quelle francamente allergiche, ed inoltre maggiormente dose-dipendenti.

Limitatamente all'età pediatrica gli additivi alimentari sono stati ritenuti una possibile causa della sindrome del "deficit di attenzione con iperattività", ma le prove in tal senso non sono del tutto convincenti²⁷.

Ancora più complesso dell'inquadramento clinico è il percorso diagnostico, non potendosi giovare né del sostegno di quadri clinici tipici né dei test cutanei tradizionali essendo in gioco, come abbiamo già visto, per lo più meccanismi non immunologici e comunque quasi mai IgE mediati.

L'iter diagnostico si basa prevalentemente sull'anamnesi e sulla metodica tenuta di un diario dei sintomi e delle abitudini alimentari, specie nel caso di soggetti affetti da orticaria cronica "idiopatica" o rinite persistente in assenza di sensibilizzazioni allergiche, soprattutto se hanno l'abitudine ad assumere regolarmente alimenti industriali (cibi in scatola, merendine, snacks ecc). Nei casi sospetti può essere utile una dieta povera di additivi per una durata di 3-4 settimane. Quelli che migliorano con la dieta dovrebbero essere sottoposti al test di provocazione con l'additivo o gli additivi sospetti, possibilmente in doppio cieco contro placebo. Uno dei maggiori problemi, tuttavia, è la limitata disponibilità degli additivi a disposizione da usare per i test di provocazione. Inoltre non c'è accordo sulle modalità di esecuzione dei challenge con additivi²⁸ e non esistono, ad oggi, protocolli specifici.

Una volta individuato, con una procedura diagnostica corretta, il soggetto affetto da intolleranza ad additivi deve essere posto a dieta priva

o povera delle sostanze ritenute causa dei sintomi. Nei casi in cui la sintomatologia sia particolarmente impegnativa (ad es. asma) o qualora l'adesione del paziente alla terapia dietetica non sia completa, si può ricorrere anche ad un trattamento farmacologico.

Bibliografia

- ¹ Blascho A. Dtsch Med Wochenschr 1889;15:925.
- ² Larsson-Stymne B, Widstrom L. *Ear piercing-a cause of nickel allergy in schoolgirls?* Contact Dermatitis 1985;13:289.
- ³ Meijer C, Bredberg M, Fischer T, et al. *Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service.* Contact Dermatitis 1995;32:147.
- ⁴ Smith-Sivertsen T, Dotterud LK, Lund E. *Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway.* J Am Acad Dermatol 1999;40:726.
- ⁵ Liden C. In: Rycroft RJG, Mennè T, Frosch PJ, et al. Eds. *Textbook of Contact Dermatitis.* Berlin, Heidelberg: Springer 2001, pp. 938-950.
- ⁶ Kalimo K, Lammintausta K, Jalava J, et al. *Is it possible to improve the prognosis in nickel contact dermatitis?* Contact Dermatitis 1997;37:121.
- ⁷ Peltonen L. *Nickel sensitivity in the general population.* Contact Dermatitis 1979;5:27.
- ⁸ Mennè T, Borgan O, Green A. *Nickel allergy and hand dermatitis in a stratified sample of the Danish female population: an epidemiological study including a statistic appendix.* Acta Derm Venereol 1982;62:35.
- ⁹ Meding B, Liden C, Berglind N. *Self-diagnosed dermatitis in adults. Results from a population survey in Stockholm.* Contact Dermatitis 2001;45:341.
- ¹⁰ Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, et al. *Epidemiology of contact dermatitis.* Trans St. Johns Hosp Dermatol Soc 1969;55:17-35.
- ¹¹ Schnuch A, Geier J, Uter W, et al. *National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK).* Contact Dermatitis 1997;37:200.
- ¹² Brasch J, Geier J. *Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG).* Contact Dermatitis 1997;37:286.
- ¹³ Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, et al. *Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis.* Br J Dermatol 2001;144:523.
- ¹⁴ Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E. *Environmental nickel pollution: does it protect against nickel allergy?* J Am Acad Dermatol 2002;46:460.
- ¹⁵ Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, et al. *Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children, and adolescents.* Pediatrics 1986;78:1070-4.
- ¹⁶ Bonamonte D, Foti C, Angelini G. *Contact dermatitis in pediatric age.* Giorn It Dermatol Venereol 2004;139:15-23.
- ¹⁷ Wahlberg JE. In: Rycroft RJG, Mennè T, Frosch PJ, et al., eds. *Textbook of Contact Dermatitis.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2001, pp. 435-68.
- ¹⁸ European Parliament and Council Directive 94/27/EC of 30 June 1994. (Available from <http://eur-lex.europa.eu>).
- ¹⁹ Dara SS. *Trace elements: pollution and control.* In: Dara SS, ed. *A textbook of environmental chemistry and pollution control. 8th revised.* New Delhi: S. Chand and Company Ltd 2006; pp.274-287.
- ²⁰ Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, et al. *Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element.* Contact Dermatitis 1988;19:202-5.
- ²¹ Kaaber K, Veien NK, Tjell JC. *Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis.* Br J Dermatol 1978;98:197-200.
- ²² Decreto Ministeriale n. 209 del 27.02.1996.
- ²³ Cardinale F. *Intolleranza ad additivi alimentari: un update.* Minerva Pediatrica 2008;60:1-9.
- ²⁴ Hodge L, Yan KY, Loblay RL. *Assessment of food chemical intolerance in adult asthmatic subjects.* Thorax 1996;51:805-9.
- ²⁵ Asero R. *Perennial rhinitis induced by benzoate intolerance.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:197.
- ²⁶ Asero R. *Nitrate intolerance.* Allergy 2000;55:678-9.
- ²⁷ Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, et al. *The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children.* Arch Dis Child 2005;90:875.
- ²⁸ Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. *Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy 2004;59:690-7.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA ORANGE I

Spazio Commissione Diagnostica Allergologica

COORDINATORE

A. Martelli

CONDUCONO

A. Martelli, L. Capra

La dermatite da contatto in età pediatrica

P.D. Pigatto, C.B.L. Marsili

Dipartimento di Tecnologie per la Salute IRCCS, Istituto Ortopedico Galeazzi, Università di Milano

La cute del neonato presenta delle caratteristiche peculiari alcune delle quali possono favorire lo sviluppo di dermatiti da contatto. Innanzitutto ha uno spessore minore rispetto a quell'adulto, sia per una incompleta formazione degli strati epidermici sia per un ridotto spessore dello strato corneo. Solo alla pubertà si acquisiscono spessore e trofismo tipici dell'età adulta.

L'assorbimento delle sostanze a contatto con la cute è maggiore nel neonato e nel bambino per tre motivi:

- 1) ridotto spessore cutaneo;
 - 2) elevato rapporto tra superficie cutanea e peso;
 - 3) presenza di una sottile peluria che amplia la superficie assorbente.
- Le funzioni della cute, sono molteplici, tra le più importanti ritroviamo la funzione di barriera fisica e chimica nei confronti degli insulti esterni e la funzione immunologica.

Quest'ultima è mediata da una serie di cellule tra cui cheratinociti, cellule dendritiche e endoteliali, linfociti e mastociti che collaborano tra loro nel concertare la risposta immunitaria.

La dermatite da contatto può essere definita come un processo infiammatorio superficiale della cute indotto dal contatto con agenti ambientali di natura chimica, fisica e/o biologica che lede la cute, le mucose e le semimucose con meccanismo patogenetico sia allergico che irritativo.

La forma allergica si sviluppa a partire generalmente dai 2-3 anni di vita (ma anche più precocemente, a partire dal 6° mese di vita) a causa della progressiva esposizione ad agenti sensibilizzanti con l'aumentare dell'età e per l'imaturità del sistema immunitario cellulare mediato nei primi 2 anni di vita, mentre la forma irritativa può svilupparsi fin dalla nascita.

Le manifestazioni cliniche comprendono reazioni eczematose pruriginose localizzate in sede di contatto con la sostanza incriminata ma che possono manifestarsi anche a distanza specialmente nelle forme allergiche, o lesioni eritemato-desquamative o bollose nelle forme irritative.



Dermatite da contatto irritante

La dermatite da contatto irritante si sviluppa a partire da un insulto diretto che agisce sullo strato corneo determinando una modificazione del pH o dei lipidi cellulari che determina l'attivazione cellulare e una risposta infiammatoria visibile poi sulla cute.

Potenzialmente tutti i soggetti esposti allo stesso agente irritante sono in grado di rispondere in maniera stereotipata, anche se esistono fattori favorevoli come la presenza di dermatiti in atto (dermatite atopica), fattori ambientali, e traumi fisici che ne facilitano l'insorgenza.

La forma più comune di dermatite da contatto irritante nei bambini è la dermatite irritativa dell'area del pannolino. I fattori che favoriscono l'instaurarsi di questa manifestazione sono: l'umidità e la macerazione dell'area coperta dal pannolino, il contatto prolungato con liquidi organici e lo sviluppo secondario di ammoniaca da parte della flora batterica fecale, lo sviluppo di *Candida Albicans* e batteri ad azione infiammatoria, deodoranti e conservanti contenuti nei pannolini, creme e oli applicati più volte al giorno e stimoli meccanici a scopo di igiene e pulizia del neonato. Le zone interessate sono quelle genitali e glutee con tipico risparmio delle pieghe e può arrivare ad estendersi a livello addominale e degli arti inferiori.

La diagnosi differenziale di questa forma deve prendere in considerazione: la dermatite atopica, la dermatite seborroica, la psoriasi, le infezioni e l'acrodermatite enteropatica da deficienza di Zinco.

La prevenzione si basa sul cambio frequente del pannolino senza utilizzare la parte pulita per asciugare l'area genitale, lavaggio con detergenti non aggressivi a pH neutro e privi di profumi e conservanti, impiego di topici emollienti di semplice formulazione. Può risultare utile l'impiego di creme barriera come l'ossido di zinco che isola la cute dagli agenti irritanti e ha un'azione antinfiammatoria e lenitiva.

La terapia si basa su l'utilizzo di soluzioni blandamente antisettiche per impacco seguite dall'applicazione di emulsioni. Sono da evitare i corticosteroidi topici e in particolare quelli fluorurati che possono dar luogo a granulomi e ad atrofia.

Altre forme di DCI dei primi anni di vita sono la dermatite perianale causata da particelle di cibo non digerito che causano irritazione meccanica durante la defecazione, la dermatite frizionale da indumenti (soprattutto negli atopici), le forme irritative dovute a cosmetici troppo aggressivi soprattutto se impiegati su cute lesa, la dermatite periorale e la cheilite irritativa da contatto dovuta all'uso del succhiotto o all'abitudine di mordicchiarsi le labbra o durante la dentizione per produzione di eccesso di saliva.

Dermatite allergica da contatto

In età pediatrica la DCA era considerata un evento raro fino a pochi anni fa, mentre sembra essere divenuta un problema significativo negli ultimi anni. La maggiore attenzione dei pediatri e dermatologi ha incrementato l'utilizzo di patch test e così anche le diagnosi.

Attualmente la prevalenza di questa patologia è stimata tra il 14,5 e il 70% a seconda della popolazione selezionata, o non, della metodica utilizzata, del numero di soggetti investigati, e mostra una tendenza ad aumentare con l'età.

La dermatite da contatto allergica, a differenza di quella irritante si sviluppa in soggetti predisposti e comporta un meccanismo immunologico che richiede una prima fase o di sensibilizzazione e una seconda fase o di elicitazione, che determina lo sviluppo delle lesioni cutanee.

La fase di sensibilizzazione comincia con la penetrazione dell'aptene all'interno della cute, il quale viene prima biochemiotrasformato ad opera di processi enzimatici epidermici e successivamente coniugato con una proteina carrier trasformandosi così in immunogeno.

L'antigene viene così catturato dalle cellule presentanti l'antigene (APC) in particolare dalle cellule di Langherans, processato, legato a molecole MHC di II classe ed esposto sulla superficie cellulare.

A questo punto, sotto l'influsso di numerose citochine prodotte da cheratinociti e dalle APC, la cellula di Langherans migra verso i linfonodi

loco regionali dove avviene la selezione e la proliferazione clonale dei linfociti T specifici distinti in due popolazioni, quelli effettori e quelli memoria, i quali lasciano poi il linfonodo per raggiungere il torrente circolatorio e così la cute.

Al termine di questa fase il soggetto risulta sensibilizzato nei confronti dell'aptene.

La fase di elicitazione prevede un nuovo contatto con la sostanza, la quale, una volta penetrata nella cute viene nuovamente sottoposta a processi chimici, e in seguito riconosciuta e processata da parte delle cellule di Langherans. A questo punto vengono richiamati a livello cutaneo i linfociti T specifici che insieme a cheratinociti rilasciano numerose citochine che amplificano la risposta infiammatoria, dando luogo così al danno cutaneo.

Le sedi cutanee più frequentemente interessate nella DAC pediatrica sono i piedi e le gambe, le mani e il volto e le sostanze ritenute responsabili sono prevalentemente i metalli, le calzature, i medicinali topici e i cosmetici.

Tra i medicinali topici, il timerosal e la neomicina risultano di primaria importanza per il loro vasto utilizzo come antisettici disinfettanti e spesso presenti nella formulazione di vaccini. La sensibilizzazione nei confronti del timerosal seppur molto frequente, presenta però un basso grado di rilevanza.

Tra i metalli, quelli responsabili della più alta incidenza di DCA in età pediatrica sono il nichel, il cromo e il cobalto. Il nichel solfato risulta l'allergene più frequentemente implicato nella DAC in età pediatrica, la sensibilizzazione nei confronti di tale sostanza avviene attraverso l'uso di bigiotteria, gli accessori metallici degli indumenti, il cinturino dell'orologio, le montature degli occhiali e gli apparecchi ortodontici. Il piercing del lobo auricolare è la principale causa di sensibilizzazione nei confronti di tale sostanza e il rischio aumenta con il numero di piercing effettuati.

Un'ulteriore fonte di esposizione al nichel, spesso misconosciuta, risultano i cosmetici e i detergenti.

Per tale motivo è consigliato l'utilizzo di prodotti a basso contenuto di nichel o nichel free per l'igiene e la cura del bambino. Anche i prodotti per il trucco spesso utilizzati dalle bambine nel tentativo di emulare la madre, per gioco o per travestimenti, sono spesso contaminati da nichel e possono determinare dermatiti a livello delle palpebre o delle rime palpebrali, dovute soprattutto all'utilizzo di mascara, eye-liner, matite e ombretti. È da sconsigliare vivamente l'utilizzo di prodotti acquistati in edicola o in negozi di giocattoli perché non sottoposti agli idonei controlli.

La sensibilizzazione nei confronti del cromo (potassio bicromato) avviene principalmente attraverso l'utilizzo di calzature, essendo tale elemento utilizzato nella concia delle pelli, in particolare nella stagione estiva quando vengono utilizzate le scarpe senza l'ausilio delle calze. Negli ultimi anni con l'avvento di calzature costituite prevalentemente da gomma, sono in netto aumento le sensibilizzazioni nei confronti degli acceleranti della vulcanizzazione, degli antiossidanti della gomma (tiuramici e p-fenildiammina) e dei collanti come le resine (resina p-ter-fenolformaldeidica).

Gli apparecchi ortodontici, costituiti da acciaio inossidabile, cromo-cobalto e nichel-titanio possono determinare quadri clinici come la dermatite periorale, la cheilite angolare e lesioni della mucosa orale. Tali quadri clinici sono rari nei bambini, che a differenza degli adulti indossano gli apparecchi per pochi anni, in quanto dipendono dalla quantità di ioni metallici rilasciati dall'apparecchio che aumenta con il tempo e l'usura dei materiali.

Anche per quanto riguarda le protesi ortopediche, sono noti i potenziali effetti avversi dell'inserimento di leghe metalliche in soggetti sensibilizzati, anche se sono meno noti tali effetti nelle popolazioni pediatriche. Si consiglia comunque cautela nell'utilizzo di endoprotesi in soggetti in cui è nota una sensibilizzazione a metalli.

La DC da cosmetici è in aumento in pediatria per il costante incremen-

to nell'utilizzo di prodotti per l'igiene e la cura dei bambini da parte delle madri che spesso ricorrono a preparati erboristici o altri medicinali contenuti principi attivi ma non classificati come medicinali.

Le forme irritative sono più frequenti di quelle allergiche e derivano dall'applicazione di topici troppo aggressivi per la pelle del bambino in particolare nei soggetti affetti da patologie come la dermatite atopica o l'acne.

Le forme allergiche aumentano di frequenza con l'avanzare dell'età e si osservano maggiormente nel sesso femminile. Sono causate principalmente dalle profumazioni contenute in numerosi prodotti, spesso anche nei cosiddette formulazioni "fragrance free" sotto forma di oli essenziali o conservanti profumati come l'alcool benzilico. Le positività apteniche corrispondenti risultano i "profumi mix" e il Balsamo del Perù.

I conservanti stessi come i parabeni, il Kathon CG e l'Euxil 400 possono determinare sensibilizzazione soprattutto se applicati su cute lesa o se costituenti prodotti da utilizzare a permanenza piuttosto che a risciacquo.

Nell'età dell'adolescenza anche le sostanze utilizzate per le colorazioni dei capelli come la p-fenildiammina possono causare DCA del cuoi capelluto, del volto e delle regioni palpebrali.

Altre sostanze contenute nei cosmetici verso i quali è frequente la sensibilizzazione sono gli alcoli della lanolina, usati per le loro proprietà emulsionanti ed emollienti. Anche i prodotti cosiddetti "naturali" come la propoli o il tea tree oil possono causare dermatiti da contatto allergiche.

Negli ultimi anni si è osservato inoltre un incremento della prevalenza di DC da tessuti, in particolare indumenti, nei confronti dei quali è possibile che si sviluppino sia dermatiti di tipo irritativo che di tipo allergico. Le forme irritative derivano dall'eccessivo calore che si può sviluppare in alcune condizioni, dal sudore che si raccoglie a livello delle pieghe dove anche la frizione e lo sfregamento determinano l'irritazione. La sudorazione favorisce inoltre il rilascio di sostanze dai tessuti determinando così le sensibilizzazioni. Le più note sono quelle nei confronti dei coloranti come i dispersi e delle resine di fissaggio. Anche gli accessori di gomma, collanti e metalli presenti negli indumenti possono determinare sensibilizzazioni se mantenute a contatto con la superficie cutanea. Data però l'enorme varietà di tessuti in commercio, e la tipologia di abiti molto varia, soprattutto in età pediatrica, la DCA in questione presenta uno spiccato polimorfismo clinico.

Allergie alimentari e problemi nutrizionali

R. Berni Canani, S. Ruotolo

Dipartimento di Pediatria e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università degli Studi di Napoli Federico II

Le problematiche relative allo stato nutrizionale del bambino con allergia alimentare sono di duplice natura. Se da una parte le modalità di presentazione clinica comprendono sintomi di natura gastro-intestinale con scarso assorbimento o perdita di nutrienti, che possono influenzare negativamente la crescita del bambino, dall'altra la terapia delle allergie alimentari si basa su diete di eliminazione di alimenti (più frequentemente latte, uova, farina, soia, riso, pesce) caratterizzati

da un elevato valore nutrizionale^{1,2}. Pertanto le diete di eliminazione se non prescritte in modo corretto, possono risultare carenti o sbilanciate dal punto di vista nutrizionale. Il protrarsi nel tempo di regimi alimentari restrittivi, espone il bambino affetto da allergia alimentare al rischio di deficit nutrizionali, in particolar modo in caso di allergie multiple. In uno studio finlandese, è stato dimostrato che bambini allergici al latte e posti a dieta di eliminazione presentavano una crescita staturo-ponderale inferiore a quella di coetanei non allergici. In questa popolazione rispettivamente, nel 6% e nel 24% dei casi venivano riscontrati livelli inferiori alla norma di albumina e azotemia. Questi problemi nutrizionali erano maggiormente evidenti nei pazienti con età più bassa alla diagnosi³. Alcuni casi clinici descrivono come conseguenze di diete di esclusione inappropriate e di mancato follow up in seguito alla diagnosi di AA: ritardo di crescita staturo-ponderale³, deficit di minerali⁴ e di vitamine⁵, e in casi estremi il kwashiorkor⁶. In bambini di età inferiore ai 4 anni con allergia alle proteine del latte vaccino sono stati riportati bassi livelli di intake calorico, crescita staturo-ponderale rallentata e alterazioni biochimiche, in particolare livelli sierici inferiori alla norma di prealbumina, zinco e ferro, con livelli superiori alla norma di transferrina, quali segni laboratoristici di una nutrizione non adeguata^{7,8}. Un recente studio prospettico multicentrico condotto in Italia su 86 bambini con allergia alimentare ha confermato i dati presenti in letteratura riguardanti il comune riscontro di deficit nutrizionali nei bambini a dieta di eliminazione. I dati riportati mostrano la validità e l'efficacia dell'intervento nutrizionale effettuato da un team composto da pediatri e dietisti con esperienza nel campo delle allergie alimentari nel correggere gli apporti carenti di energia e nutrienti, e nel determinare un miglioramento della crescita⁹.

Esiste dunque un bilancio delicato fra i benefici ed i rischi di una dieta di eliminazione. Evitare l'esposizione all'allergene è importante, per ridurre lo stato infiammatorio intestinale e determinare la scomparsa della sintomatologia allergica, ma è fondamentale, per permettere una regolare crescita del bambino, garantire un apporto nutrizionale quantitativamente e qualitativamente corretto. Il follow up del bambino sottoposto a dieta di eliminazione dovrebbe comprendere sempre una attenta valutazione dei parametri di crescita, da integrare quando necessario con l'utilizzo di indici laboratoristici sensibili di malnutrizione come prealbumina e retinol binding protein (Tab. I). Prescrivere una dieta di eliminazione, allo stesso modo che prescrivere un farmaco, può comportare effetti indesiderati (es. malnutrizione) e, oltre naturalmente a non dover mai essere consigliata in assenza di evidenze significative o di una storia clinica suggestiva, dovrebbe essere sempre prescritta in collaborazione con un dietista con esperienza nel campo della nutrizione infantile. Il ruolo del team composto da pediatri e dietisti con esperienza nel campo delle allergie alimentari è essenziale per educare i genitori fornendo loro tutte le informazioni necessarie per una corretta scelta e preparazione dei cibi, e per monitorare lo stato nutrizionale garantendo una dieta bilanciata ed adeguata ai fabbisogni nutrizionali del bambino.

Bibliografia

¹ Berni Canani R, Ruotolo S, Discepolo V, et al. *The diagnosis of food allergy in children*. Curr Opin Pediatr 2008;20:584-9.

² Lack G. *Food allergy*. N Engl J Med 2008;359:1252-60.

TAB. I.

Principali strumenti utili per una valutazione dello stato nutrizionale nel bambino con allergia alimentare.

Antropometria ed esame clinico	Peso, Altezza, Rapporto Peso/Altezza, Indice di Massa Corporea (BMI), Circonferenza Cranica (età < 2 aa), calcolo dei percentili, calcolo degli Z-scores, plica tricipitale
Esami laboratoristici	Proteine totali, albumina, prealbumina, transferrina e proteina legante il retinolo (RBP), colesterolo totale, trigliceridi, emocromo, tempo di protrombina, sideremia, ferritina, calcio, fosforo, zinco, vitamina A, vitamina D, vitamina E
Valutazione input calorico	Questionario delle 24 ore (24 h dietary recall) Diario alimentare di 3 giorni



- ³ Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, et al. *Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children*. J Pediatr 1998;132:1004-9.
- ⁴ Noimark L, Cox HE. *Nutritional problems related to food allergy in childhood*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:188-95.
- ⁵ Christie L, Hine J, Parker JG, et al. *Food allergies in children affect nutrient intake and growth*. J Am Diet Assoc 2002;102:1648-51.
- ⁶ Liu T, Howard RM, Mancini AJ, et al. *Kwashiorkor in the United States: food diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance*. Arch Dermatol 2001;137:630-6.
- ⁷ Henriksen C, Eggesbo M, Halvorsen R, et al. *Nutrient intake among two-year old children on cows' milk-restricted diets*. Acta Paediatr 2000;89:272-8.
- ⁸ Fox AT, Du Toit G, Lang A, et al. *Food allergy as a risk factor for nutritional rickets*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:566-9.
- ⁹ Ruotolo S, D'Auria E, Coruzzo A, et al. *XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Barcelona, Spain 7-11 June 2008)*. Allergy 2008;63(S88):1263.
- ¹⁰ Sicherer SH. *Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood*. Pediatrics 2003;111:1609-16.

Diagnostica in vivo e in vitro della sensibilizzazione: è possibile uno standard?

F. Borghesan

Ospedale S. Antonio, Padova

L'accuratezza dei risultati pesa sui costi del Sistema Sanitario in termini di decisioni cliniche intraprese o meno in seguito a risultati inaccurati. La tracciabilità a procedure e materiali di riferimento riconosciute internazionalmente, ed accettate, è l'elemento chiave per assicurare l'accuratezza e la comparabilità dei risultati.

La standardizzazione dei metodi e dei materiali diagnostici è, infatti, indispensabile:

- per sapere cosa si misura (tutti lo stesso allergene e in eguale misura?);
- per valutare i risultati ottenuti in tempi diversi nello stesso soggetto (per es. nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento terapeutico);
- per confrontare i risultati ottenuti in centri diversi che si occupano di diagnostica allergologica;
- per definire valori soglia comuni.

A questi obiettivi si frappongono molti ostacoli sia per il test cutaneo sia per il dosaggio delle IgE specifiche.

Per il test cutaneo sono da definire le variabili legate all'estratto allergico, e alla metodica di esecuzione: tipo di lancetta usata, sito dove si effettua il test, metodo di lettura eccetera. Per il test *in vitro* occorre individuare e limitare la variabilità legata all'estratto, alla fase solida, al metodo di rilevazione.

Per quanto riguarda il test cutaneo attualmente esiste una grande variabilità in composizione allergenica dell'estratto sia in termini qualitativi che quantitativi. Gli estratti allergenici sono miscele complesse composte da sostanze immunologicamente inerti e da sostanze dotate di potere antigenico e allergenico.

Il controllo di qualità di un estratto allergenico prevede la determinazione della potenza verso un estratto di riferimento, la verifica dello spettro allergenico, e la determinazione quantitativa di uno o più allergeni maggiori.

La determinazione dell'attività biologica deve essere eseguita verso una *in house reference standard* (IHR). Il confronto *in vitro* tra i vari lotti e l'IHR viene eseguito mediante RAST-inibizione.

La verifica dello spettro allergenico viene eseguita con tecniche *in vitro*. Gli allergeni sono dapprima separati con una tecnica elettroforetica e successivamente evidenziati con anticorpi IgE (immunoblotting).

La determinazione quantitativa di uno o più allergeni maggiori è determinata con tecniche di immunodiffusione, immunoelettroforetiche o con dosaggi immunologici *in vitro* (ELISA o RIA).

Attualmente le varie ditte produttrici adottano una propria diversa *in house reference standard* e si possono trovare ditte che standardizza-

no in peso/volume, in PRU (protein nitrogen units), in unità di massa e in unità biologiche.

Così che se la differenza tra lotto e lotto all'interno della stessa ditta si è molto ridotta, molto spesso la comparazione dei risultati ottenuti con diagnostici forniti da ditte diverse è difficile.

Dal momento che individui sensibilizzati possono produrre IgE nei confronti di allergeni diversi è necessario conoscere la composizione allergenica dell'estratto, quali allergeni contiene e in quale concentrazione.

Sarebbe auspicabile che venisse adottata una standardizzazione internazionale e che la concentrazione venisse espressa in microgrammi/millilitro per ogni singolo allergene.

Ci sono in commercio vari tipi di lancette, di metallo o di plastica con punte di lunghezza variabile tra gli 8 e i 10 mm e di larghezza diversa che possono determinare una variabilità compresa tra l'8 e il 30%. La risposta cutanea varia in base alle dimensioni della lancetta, alla profondità della puntura, alla forza applicata, alla durata e all'angolo di applicazione.

Infine il sito dove si effettua il test ha la sua importanza essendo il dorso più sensibile dell'avambraccio, che a sua volta è più sensibile della coscia.

Il metodo di lettura non è ancora uniforme dal momento che c'è chi referta in crocette rispetto al pomfo istaminico, chi in base al diametro del pomfo, chi ... ad occhio.

Per il test *in vitro* le problematiche legate all'estratto sono le stesse del test *in vivo*.

La variabilità dei risultati è influenzata dalla capacità legante della fase solida e dal sistema di rilevazione. È interessante a tal proposito vedere i risultati dei controlli di qualità (disponibili solo per il test *in vitro*) istituiti dalla regione Emilia Romagna e dalla regione Lombardia che evidenziano variabilità tra metodi fino al 200%.

Non è possibile, dunque, comparare risultati ottenuti da sistemi diversi anche se usano lo stesso tipo di refertazione. Attraverso l'utilizzo degli anticorpi chimera si è evidenziato in una recente comparazione tra metodi che solo il CAP system presenta una accuratezza e una linearità di risposta.

La correlazione tra i due metodi diagnostici *in vivo* e *in vitro* è solo di tipo qualitativo, perché quantitativamente può esserci una grande variabilità dovuta alla componente soggettiva del test cutaneo. A parità di quantità di IgE specifiche, infatti, la risposta cutanea può variare enormemente da individuo ad individuo.

Ma allora è possibile una standardizzazione dei metodi diagnostici?

Per quanto riguarda i metodi di lettura e il tipo di lancetta usata, sicuramente sì, appare molto più difficoltosa, invece, la standardizzazione dell'estratto. L'ideale sarebbe poter usare le molecole allergeniche con una composizione definita.

L'allergologo deve cercare di usare il più possibile materiale standardizzato a composizione nota spingendo così le ditte produttrici di diagnostici ad incrementare gli sforzi per la produzione di questo tipo di materiale. Deve cercare di uniformare le metodiche di esecuzione del test cutaneo. Per quanto riguarda la ricerca delle IgE deve cercare di sapere quale metodica viene usata dal laboratorio di riferimento, deve colloquiare con il patologo clinico per sapere qual'è la metodica usata e quali sono i coefficienti di variazione del test, spingendo le aziende sanitarie all'acquisto di materiali di provata efficacia, attuando così a fronte di un apparente maggior costo economico, una politica di qualità che ripagherà, in breve termine, del maggior investimento.

Bibliografia essenziale

- Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, et al. *Evaluation of devices for skin prick testing*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:153-6.
- Bousquet J, Michel FB. *Precision of prick and puncture tests*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:870-2.
- Witte AM, Stapel SO, Perdok GJ, et al. *The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: A quantitative study with purified major allergens*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:16-25.

Ronchetti R, Villa MP, Rennerova Z, et al. *Allergen skin weal/radioallergosorbent test relationship in childhood population that differ in histamine skin reactivity: a multi-national survey*. Clin Exp Allergy 2005;35:70-4.

Note for guidance on allergen products. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. London 13.3.1996.

Wood RA, Segall N, Ahlstedt S, et al. *Accuracy of IgE antibody laboratory results*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:34-41.

Plebani M, Bernardi D, Basso D, et al. *Measurement of specific immunoglobulin E: intermethod comparison and standardization*. Clin Chem 1998;44:1974-9.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 14.30-16.30

SALA ORANGE I

Spazio Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi e Dermatite Atopica

COORDINATORE

M. Calvani

CONDUCONO

M. Calvani, L. Calzone

Le Linee Guida sulla dermatite atopica viste attraverso l'AGREE

M. Bergamini¹, L. Calzone², I. Berti³, I. Dello Iacono⁴, E. Galli⁵, M. Calvari⁶

¹ *Pediatra di famiglia AUSL Ferrara*; ² *Ambulatorio-Day Hospital di Allergologia Pediatrica Ospedale di Vaio, Azienda U.S.L. Parma*; ³ *Centro Regionale di Allergologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste*; ⁴ *UOS Pediatria Ospedale Fatebenefratelli, Benevento*; ⁵ *UO Immuno-Allergologia dell'Età Evolutiva, Cento Ricerche, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma*; ⁶ *Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini Divisione di Pediatria ed Ematologia Pediatrica, Roma*

Nella primavera del 2008 la Commissione Allergia alimentare, Anafilassi, Dermatite Atopica (AAADA) della SIAIP ha individuato, fra i possibili argomenti di approfondimento, la valutazione delle esistenti Linee Guida (LG) in materia di gestione generale e trattamento della Dermatite Atopica (DA). La pubblicazione dal 2004 al 2008 di un notevole numero di importanti documenti di indirizzo da parte di Società Scientifiche e di Agenzie di produzione di LG ha fatto percepire la necessità di un loro inquadramento logico, finalizzato ad individuare quale (o quali) fra queste LG avesse le migliori caratteristiche in termini di qualità e quale (o quali) fra esse fosse più idonea per un eventuale adattamento e implementazione nel contesto operativo dei singoli utilizzatori. Le LG sono, infatti, degli strumenti di indirizzo destinati a migliorare l'efficacia e l'appropriatezza della gestione dei più svariati problemi clinici attraverso la riduzione della variabilità nei comportamenti degli operatori sanitari. Per comprendere se una LG sia o meno in grado di raggiungere in modo efficace questi scopi, sono stati individuati tre criteri fondamentali. Essi attengono principalmente alla validità interna di ogni singola LG e sono i seguenti:

- la composizione multidisciplinare del gruppo, o *panel* di esperti;
- la ricerca sistematica delle evidenze e la descrizione del metodo utilizzato;
- l'adeguato *grading*, o forza, delle raccomandazioni: per ognuno degli *items* presi in esame dalla LG, devono essere fornite raccomandazioni di forza proporzionale alla qualità delle prove di efficacia che le supportano.

Successivamente, i documenti di indirizzo pratico che soddisfano, del tutto o in buona parte, i suddetti criteri, possono essere analizzati attraverso la check-list AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation in Europe*) recentemente approntata da un gruppo di esperti internazionali nell'ambito di un progetto collaborativo europeo¹.

Attraverso l'analisi dei 23 criteri dell'AGREE, suddivisi in 6 aree tema-

tiche (Box 1), ognuna delle quali è rivolta ad uno specifico aspetto trattato dalla LG, gli esaminatori (almeno in numero di due) devono valutare la presenza di potenziali errori sistematici (*bias*) nell'elaborazione della LG, la validità interna delle raccomandazioni e la loro applicabilità nel contesto della pratica clinica.

Per ognuno dei 23 *items* è previsto un punteggio da 1 a 4 (dal completo accordo al totale disaccordo) e per ogni area tematica viene attribuito uno score standardizzato, espressione percentuale delle somme dei punteggi emessi da tutti i valutatori rispetto al punteggio massimo possibile. Essi dovranno emettere, alla fine, un giudizio complessivo di validità basato sulla propria interpretazione degli score totalizzati nelle varie aree tematiche. Non esiste la possibilità di sommare, o combinare in vario modo, i punteggi conseguiti dalla LG in ciascuna di dette aree. Sulla base del giudizio complessivo espresso dal gruppo dei medici valutatori, l'utilizzo della Linea Guida risulterà fortemente raccomandato, raccomandato con riserve, non raccomandato, o infine, non sicuro (potenzialmente dannoso).

Strategia di ricerca e relativi risultati

Due componenti della Commissione AAADA (M.B. e L.C.) sono stati incaricati di avviare e portare a termine il lavoro di ricerca, selezione e successiva analisi dei documenti di indirizzo e delle LG pratiche pubblicate negli ultimi 10 anni.

È sembrato opportuno porre un limite temporale alla ricerca bibliografica, in considerazione della rapidità con la quale vanno aumentando sia le conoscenze in merito alla fisiopatologia della DA, sia le sue possibili opzioni terapeutiche. Non abbiamo invece ritenuto necessario includere soltanto le LG dichiaratamente pediatriche: essendo la DA una patologia ad esordio ed espressione clinica prettamente infantile, risulta ovvio che ogni documento si debba occupare anche di DA nell'infanzia, indipendentemente dall'agenzia che lo ha prodotto.

Inoltre, abbiamo voluto tener conto del fatto che le Linee Guida e gli analoghi documenti destinati ad orientare medici, infermieri, pazienti ed ogni altra categoria di persone o lavoratori coinvolte nella gestione della malattia, possono essere pubblicati su diversi supporti: riviste ad impronta generalista, riviste ufficiali delle Società Scientifiche, siti internet facenti capo ad Agenzie specializzate nella produzione di LG, siti ufficiali di pubbliche istituzioni, dei Servizi Sanitari Nazionali o delle Aziende Sanitarie regionali.

Per questi motivi abbiamo deciso di adottare una strategia di ricerca multipla e sensibile, procedendo nel seguente modo:

- 1) sfruttando il motore di ricerca già preordinato all'interno della sezione "Evidence-based practice - Ricerca delle evidenze - Banche



Obiettivo e motivazione della linea guida

1. L'obiettivo(i) generale della linea guida è (sono) descritto in modo specifico?
2. Il quesito(i) clinico trattato dalla linea guida è (sono) descritto in modo specifico?
3. La tipologia dei pazienti ai quali la linea guida è indirizzata è descritta in modo specifico?

Coinvolgimento delle parti in causa

4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include rappresentanti di tutte le componenti professionali rilevanti?
5. Il punto di vista del paziente e le sue preferenze sono state prese in considerazione?
6. Gli utilizzatori finali della linea guida sono identificati con chiarezza?
7. La linea-guida è stata provata dai potenziali utilizzatori finali?

Rigore della elaborazione

8. Sono stati utilizzati metodi sistematici per identificare le informazioni scientifiche?
9. I criteri utilizzati per selezionare le informazioni scientifiche sono stati descritti con chiarezza?
10. I metodi utilizzati per la formulazione delle raccomandazioni sono descritti con chiarezza?
11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici, effetti collaterali e rischi derivanti dall'applicazione delle stesse?
12. Esiste un legame preciso tra le raccomandazioni e le evidenze che le supportano?
13. Prima di essere pubblicata, la linea guida è stata valutata da esperti esterni al gruppo che l'ha prodotta?
14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida?

Chiarezza e presentazione

15. Le raccomandazioni sono precise e non ambigue?
16. Vengono presentate con chiarezza le possibili alternative per la gestione della condizione clinica?
17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili?
18. La linea guida è supportata da strumenti per la sua implementazione?

Applicabilità

19. Sono stati considerati i possibili ostacoli organizzativi all'applicazione delle raccomandazioni?
20. Sono state prese in considerazione le potenziali implicazioni in termini di costo derivanti dall'applicazione delle raccomandazioni?
21. La linea guida presenta i principali criteri per il monitoraggio e l'audit clinico?

Indipendenza editoriale

22. La redazione della linea guida è indipendente da fonti di supporto economico?
23. Sono stati segnalati possibili conflitti di interesse di coloro che hanno partecipato all'elaborazione della linea guida?

dati di Linee guida" del GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sull'Evidenza) www.gimbe.org/ebp/getting.asp, abbiamo scandagliato i seguenti database inserendo volta a volta nelle rispettive caselle di ricerca i termini generici di: "atopic dermatitis" e "atopic eczema":

- a. *National Guidelines Clearinghouse* (ente governativo statunitense): 2 documenti ^{2,3}.
- b. *NLH Guidelines Finder (National Library of Guidelines)*, facente capo al Servizio Sanitario Inglese): 1 documento ⁴.
- c. *CKS (Clinical Knowledge Summaries - Agenzia Governativa inglese)*: 1 documento ⁵.
- d. *Finnish Medical Society Duodecim - EBM Guidelines*: 1 documento ⁶.

Non abbiamo invece ottenuto alcun risultato dalle seguenti fonti, pure presenti in questo database:

- Sistema Nazionale di Linee Guida (Italia); CMA Infobase (banca di LG della *Canadian Medical Association*); *CPG and protocols in British Columbia*; SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*); *Institute for Clinical Systems Improvement* (Agenzia privata statunitense); *Medical Journal of Australia - Clinical Guidelines*; CeVEAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Ausl Modena/Regione Emilia Romagna).
- 2) Nell'ipotesi di aver potuto tralasciare alcuni riferimenti importanti, abbiamo utilizzato anche PubMed (MedLine), il principale motore di ricerca della letteratura primaria. Abbiamo qui adottato una stringa più selettiva, approfittando dei filtri già presenti nel motore di ricerca:
- < (atopic eczema OR atopic dermatitis) >
 - Limiti: Practice Guidelines; ultimi 10 anni.

Volutamente abbiamo evitato di inserire limiti di età, ben sapendo che alcune LG sono prodotte da organizzazioni o società non pret-

tamente pediatriche e trattano della malattia indipendentemente dall'età dei pazienti interessati.

Abbiamo in questo modo individuato altri 21 risultati, di cui solo 5 potenzialmente pertinenti ⁷⁻¹¹.

Infine, la sostituzione del termine *Practice Guidelines* con *Parameter*, vocabolo usato al posto di "linee guida" in uno dei documenti selezionati con la precedente strategia, non ha portato ad alcun nuovo risultato.

- 3) Abbiamo infine consultato il web, attraverso i comuni motori di ricerca.

I termini sono stati: "dermatite atopica - eczema atopico - linee guida", in lingua italiana e inglese.

Da una mole di più di 5000 riferimenti abbiamo ottenuto solo 3 nuovi documenti, rilevanti e pertinenti:

- le LG della *British Academy of Dermatology* insieme al *Royal College of Medicine and General Practitioners* ¹²;
- le LG del Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia ¹³;
- un articolo pubblicato nel 2004 sulla rivista *Prospettive in Pediatria* ¹⁴.

Dei 13 documenti selezionati attraverso la strategia di ricerca descritta, abbiamo escluso, ai soli fini di questo nostro primo approccio all'analisi critica di Linee Guida, riservandoci una loro eventuale valutazione in tempi successivi:

- le voci 6 e 7 in quanto relative ai soli aspetti diagnostici (6) o preventivi (7);
- le voci 12 e 13 in quanto non accessibili in rete gratuitamente (12) o direttamente (13);
- le voci 8 e 9 per le difficoltà legate alla lingua di pubblicazione;
- la voce 14 in quanto, nonostante venga segnalata online come LG, trattasi di una semplice revisione della letteratura dei tre anni precedenti la pubblicazione.

TAB. I.

Linea Guida	Multidisciplinarietà	Ricerca sistematica delle evidenze	Grading
Yetman 2002 ¹¹	Assente	Assente	Assente
Leung 2004 ³	Parziale (pediatri, allergologi, immunologi)	Parziale (citato solo PubMed)	Presente
Hanifin 2004 ²	Parziale (dermatologi e metodologi)	Presente (in un Technical Report sul sito www.aad.org)	Presente
Società Française de Dermatologie 2005 ¹⁰	Parziale (allergologi, immunologi, dermatologi, pediatri)	Presente (in un articolo segnalato in bibliografia)	Non identificabile nel testo (solo dichiarato)
NICE 2007 ⁴	Presente (ma c'era 1 solo pediatra su 23 componenti)	Presente	Presente
Clinical Knowledge Summaries ⁵ – NHS 2008 (solo "first line treatment")	Presente (vedi NICE Guideline CG57)	Presente (vedi NICE Guideline CG57)	Assente

Abbiamo dunque sottoposto i 6 documenti rimasti all'analisi breve secondo i 3 criteri di validità per una LG: composizione multidisciplinare del gruppo, ricerca sistematica delle evidenze e descrizione del metodo utilizzato, adeguato "grading" delle raccomandazioni correlato al grading delle evidenze (Tab. I).

Al termine di questo procedimento di scrematura abbiamo ritenuto opportuno eseguire l'analisi dettagliata delle sole voci bibliografiche 2, 3 e 4 (le LG CKS, nonostante i loro discreti score, sono state ritenute ridondanti in considerazione della loro dichiarata dipendenza dalle LG NICE, e non abbastanza complete, rivolgendosi quasi esclusivamente alla gestione della malattia nell'ambito della medicina di base).

Due documenti importanti e ben noti a pediatri, dermatologi e allergologi risultano assenti dagli esiti della ricerca bibliografica:

- il documento di consenso PRACTALL ¹⁵, prodotto nel 2006 da due fra le tre Società scientifiche autrici delle LG di Leung del 2004 (EAACI e AAAAI) con il fine dichiarato di uniformare i comportamenti degli specialisti europei e americani di fronte alla DA. Il lavoro contiene un'ampia trattazione della totalità delle problematiche connesse alla malattia ed è corredato da una gran mole di riferimenti bibliografici, ma non possiede la struttura tipica di una LG destinata ad avere potenziali e documentabili ricadute positive sulla pratica clinica dei medici e sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Non contiene raccomandazioni né graduate né correlate ai livelli delle prove di efficacia. È verosimilmente per queste ragioni che PRACTALL non è indicizzato come Linea Guida all'interno dei database da noi consultati;
- il documento di consenso dell' *European Academy of Dermatology and Venereology* pubblicato nel 2005 ¹⁶, che presenta caratteristiche del tutto analoghe a quelle del lavoro precedente.

Nessuno dei due, pertanto, è stato sottoposto ad analisi critica con l'AGREE.

Analisi critica delle tre LG selezionate attraverso l'AGREE instrument (Tab. II)

Commenti

Un problema rilevante che può emergere durante la valutazione di Linee Guida attraverso lo strumento AGREE è quello della mancata concordanza (disagreement) fra i giudizi dei valutatori ¹⁷. Nel nostro caso, alcuni *items* (9 nella LG di Hanifin, 5 in quella di Leung e 2

nelle LG NICE) si sono rivelati fonte di un disaccordo, inteso come un punteggio sostanzialmente diverso (1 o 2 vs. 3 o 4); tale disaccordo è stato sanato tramite colloqui di chiarimento, nella maggior parte dei casi. Alcune discordanze sono comunque rimaste (Hanifin: 3 *items*, Leung: 1 *item*, NICE: 1 *item*).

Alcune difficoltà di interpretazione, poi risolte, erano inizialmente emerse a carico di entrambi gli esaminatori in merito ad alcuni *items* di carattere prettamente tecnico-metodologico.

In conclusione si può dire che il giudizio complessivo espresso sulle LG esaminate scaturisce da valutazioni concordanti per la grande maggioranza dei 23 criteri AGREE.

Conclusioni

Le LG dei dermatologi, così come quelle degli allergologi statunitensi, non sono state ritenute raccomandabili per un comune utilizzo nella pratica clinica.

Esaminando i punteggi ottenuti da queste LG nelle diverse aree tematiche, si può notare come in entrambe sia stata l'area dell'Applicabilità a risultare più carente (0%), e questo deriva dalla mancata valutazione delle potenziali barriere organizzative e dei potenziali costi collegati all'applicazione pratica delle nuove raccomandazioni, nonché dalla mancata previsione di momenti di Audit finalizzati alla verifica degli effetti delle raccomandazioni una volta applicate. Decisamente carente è risultato, nelle due LG, anche il coinvolgimento delle diverse categorie di operatori coinvolti nella gestione della malattia. Non brillanti anche i risultati in aree come il rigore dell'elaborazione, l'indipendenza editoriale e la chiarezza dell'esposizione (indubbiamente migliore, quest'ultima, nelle LG degli allergologi).

Le Linee Guida NICE invece rappresentano a nostro parere un ottimo esempio di corretta elaborazione di Linee Guida: board editoriale molto diversificato, lunghi tempi fra le proposizioni di lavoro iniziali e la pubblicazione, metodologia molto rigorosa, notevole chiarezza di presentazione supportata anche da brevi testi riassuntivi (*quick reference guides*), sicura indipendenza editoriale ed esauriente esplicazione, non solo dei conflitti di interesse presenti, ma anche dei metodi usati per risolverli durante l'elaborazione della LG. Fra i pochi punti di debolezza, presenti d'altra parte anche in molte LG di buona qualità evidence-based ¹⁷, segnaliamo la mancanza di uno studio pilota che abbia verificato l'efficacia delle raccomandazioni prima della

TAB. II.

Punteggi AGREE nelle 6 aree tematiche.

Linea guida	Obiettivo e motivazione	Coinvolgimento parti in causa	Rigore	Chiarezza	Applicabilità	Indipendenza editoriale	Giudizio complessivo
Hanifin 2004	50%	21%	40,5%	50%	0%	50%	Non raccomandata
Leung 2004	50%	29%	36%	62,5%	0%	42%	Non raccomandata
NICE 2007	94%	67%	86%	79%	39%	100%	Raccomandata con riserve



loro pubblicazione, e la mancata previsione di momenti di Audit clinico successivi alla definitiva implementazione della LG e organizzati con lo scopo di monitorarne l'efficacia sul campo. Queste carenze spiegano, rispettivamente, il punteggio relativamente basso raggiunto nell'area del coinvolgimento delle parti in causa ed il punteggio inferiore al 40% raggiunto nell'area dell'applicabilità. Altro elemento di dubbio, la limitazione dell'intera LG ai bambini sotto i 12 anni: gli autori in realtà spiegano bene come tale età non avesse rappresentato un rigido criterio di esclusione, essendo stata mantenuta un'elasticità tale da permettere l'inclusione secondaria di eventuali trials clinici rilevanti qualora essi, a giudizio dei revisori, presentassero risultati potenzialmente applicabili anche alla popolazione pediatrica.

Valutando la LG nella sua interezza, saltano però agli occhi le differenze di contesto nelle quali si muovono i medici del Servizio Sanitario Inglese rispetto a quelle nelle quali i medici operano in Italia; ne riportiamo solo due piccoli, limitati, esempi: da un lato l'esistenza nel Regno Unito di figure professionali quali le *health visitors* (specie di infermiera esperta in ostetricia e in medicina preventiva alla quale competono visite al domicilio di bambini in età prescolare, o di vecchi e malati cronici), dall'altro lato la presenza in Italia di una figura professionale medica specificamente deputata alla tutela primaria della salute dell'infanzia: il pediatra di base.

Nel panorama italiano mancano, come ci è sembrato di interpretare sulla base della nostra ricerca bibliografica, delle Linee Guida pratiche mirate al miglioramento effettivo della gestione dei pazienti con DA. Un'importante ipotesi di lavoro potrebbe essere perciò l'adattamento alla realtà italiana delle LG NICE, svolto attraverso la collaborazione delle molteplici categorie potenzialmente coinvolte, dai pediatri ai medici di famiglia, dagli allergologi ai dermatologi, dai medici universitari a quelli ospedalieri, dalle Regioni alle Aziende Sanitarie Locali, alle organizzazioni dei pazienti. Un'eventuale opzione potrebbe essere mantenere differenziate le LG dedicate alle cure primarie sul territorio (è interessantissimo il modello CKS inglese) dalle LG dedicate all'organizzazione delle cure in ambito specialistico, dermatologico o allergologico, siano esse svolte in regime ambulatoriale che di ricovero.

Bibliografia

- ¹ <http://www.agreecollaboration.org/instrument/>
- ² Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. *Guidelines of care for atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2004;50:391-404.
- ³ Leung DYM, Nicklas RA, Li JT, et al. *Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93(Suppl 2):S1-21.
- ⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. *Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years*. Clinical Guideline 2007. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG57>
- ⁵ http://cks.library.nhs.uk/eczema_atopic
- ⁶ EBM Guidelines. *Evidence-Based Medicine - Wiley InterScience Atopic dermatitis in children: clinical pictures and diagnosis*. <http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.koti>
- ⁷ Schäfer T, Borowski C, Reese I, et al. *Systematic review and evidence-based consensus guideline on prevention of allergy and atopic eczema of the German Network on Allergy Prevention (ABAP)*. Minerva Pediatr 2008;60:313-25.
- ⁸ Boukes FS, Wiersma T, Cleveringa JP, Nederlands Huisartsen Genootschap. *Summary of the practice guideline 'Atopic dermatitis' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners*. Ned Tijdschr Geneesk 2007;23-151:1394-8 (Dutch).
- ⁹ Gliński W, Kruszkowski J, Silny W, et al. *Task Force of the National Specialists on Dermatology, Venereology and Allergy. Diagnostic, prophylactic and therapeutic guidelines in patients with atopic dermatitis. Position paper by the task force of the National Specialists on Dermatology, Venereology and Allergy*. Pol Merkuriusz Lekarski 2004;17 (Suppl 3):3-15 Review, Polish.
- ¹⁰ Société Française de Dermatologie. *Management of atopic dermatitis in children*. Presse Med 2005;34(2 Pt 1):128-38. Review, French.
- ¹¹ Yetman RJ, Parks D. University of Texas - Houston Health Science Center, USA. *Diagnosis and management of atopic dermatitis*. J Pediatr Health Care 2002;16:143-5.
- ¹² <http://www.eGuidelines.co.uk/>

¹³ www.gised.it/modules.php?name=Sections&op=viewarticle&artid=160 [accesso riservato]

¹⁴ Gubinelli E, Cocuroccia B, Gisondi P, et al. *La dermatite atopica*. Prospettive in Pediatria 2004;34:127-38.

¹⁵ Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report*. Allergy 2006;61:969-87.

¹⁶ Darsow U, Lubbe J, Taieb A, et al. *Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. JEADV 2005;19:286-95.

¹⁷ Boluyt N, Lincke CR, Offringa M. *Quality of Evidence-Based Pediatric Guidelines*. Pediatrics 2005;115:1378-91.

Risultati clinici ed immunologici del test di provocazione orale: studio multicentrico retrospettivo

I. Berti, M. Bergamini, L. Calzone, I. Dello Iacono, E. Galli, A. Martelli, M. Calvani

Commissione Allergia Alimentare, Anafilassi e Dermatite Atopica;

** Commissione per la Diagnostica Immuno-Allergologica*

Il test di provocazione orale (TPO) tutt'ora costituisce il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare, sia questa di tipo IgE mediato o di tipo ritardato. Nel caso di bambini con pregresse reazioni anafilattiche ci sono dei rischi legati alla procedura stessa ed è questionabile l'effettiva necessità di un TPO, soprattutto se l'identificazione dell'alimento offendentente attraverso il racconto anamnestico è certa ed è supportata da prick o RAST positività per l'alimento stesso.

Talvolta però la reazione grave si verifica dopo ingestione di un pasto che comprende più alimenti o più ingredienti nello stesso momento. In questo caso l'identificazione dell'alimento implicato nella reazione anafilattica è utile ad evitare inutili restrizioni dietetiche e limitazioni nello stile di vita ¹. Infatti in caso contrario si potrebbe rischiare di etichettare come allergici bambini che in realtà non lo sono. Poiché l'anafilassi alimentare, come tutte le esperienze a rischio di vita, porta oltre ad un'importante limitazione personale ad un profondo coinvolgimento psicologico, bisogna assicurarsi che la diagnosi di anafilassi sia dettagliatamente comprovata ².

Il TPO ha un ruolo fondamentale anche per stabilire se è stata acquisita la tolleranza nei bambini che, dopo congruo periodo di sospensione dell'alimento incriminato, potrebbero non presentare più la loro grave reattività a quel cibo ³. Dal punto di vista clinico quindi l'assenza di reazione, per contatto voluto od accidentale con l'allergene, in un bambino con pregressa anafilassi, autorizza a tentare un TPO. Non esistono criteri di laboratorio certi che possano stabilire quale sarà l'esito del TPO e per che dose si verificherà l'eventuale reazione. Infatti, sebbene la dimensione del pomfo dell'SPT e il valore assoluto del RAST abbiano un buon valore predittivo positivo sull'esito del TPO, non sono altrettanto attendibili nel predire la severità della reazione ⁴.

Da vari Autori sono stati studiati i punti di *cut-off* per le IgE sieriche specifiche e per gli SPT in relazione a singoli alimenti e alla probabilità che risulti positivo il TPO per quell'alimento ⁵⁻⁹.

Ma non sono stati stabiliti valori che possano predire il tipo di reazione né la dose per cui avverrà la reazione. Occorre ricordare infatti che SPT e RAST positivi spesso possono osservarsi in bambini asintomatici che tollerano perfettamente l'alimento ¹⁰.

Poiché un bambino con IgE specifiche verso un certo alimento potrebbe presentare reazioni di gravità non prevedibile in corso di test di provocazione orale, è indispensabile eseguire il TPO in ambiente medico idoneamente attrezzato e da medici in grado di trattare una reazione anafilattica. Qualora si sospetti una anafilassi è necessario che ci sia la pronta disponibilità di un rianimatore ^{11 12}.

Se il Day Hospital o l'ambulatorio ospedaliero sono correttamente attrezzati (farmaci, apparecchio per misurazione della pressione arteriosa con differenti bracciali a seconda della diversa età, aspiratori, ossigeno umidificato, saturimetro, nebulizzatore o distanziatore per

aerosolterapia ecc) non ci sono preclusioni all'esecuzione in tale sede. Se il bambino ha presentato pregressa reazione allergica acuta, così come nei casi particolarmente a rischio, dovrebbe essere preliminarmente posizionata un'agocannula per infusione e.v.¹³.

Le stesse precauzioni da adottare nel caso di pregressa anafilassi alimentare andrebbero attuate nel caso di una sospetta food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), condizione caratterizzata dall'esordio precoce (prima dei 9 mesi di vita) e da una sintomatologia gastrointestinale con vomito incoercibile e diarrea che compaiono dopo almeno due ore dall'esposizione all'alimento incriminato e possono essere così devastanti da portare al collasso. Anche nella FPIES c'è un drastico miglioramento con la sospensione dell'alimento offendentente, ed il TPO può essere indispensabile, perché la latenza tra pasto e sintomi potrebbe far avere dei dubbi sull'alimento effettivamente responsabile della reazione.^{14 15}

La finalità principale dello studio multicentrico retrospettivo è quella di raccogliere dati sul numero di TPO eseguiti negli ultimi due anni nei centri italiani aderenti allo studio, sul loro esito e sulle modalità di esecuzione. In merito alla scelta del tipo di TPO da utilizzare (aperto o DBPCFC), nel caso di reazioni IgE mediate con chiara espressività clinica e positività dei test *in vivo* o *in vitro*, non è di norma indispensabile un TPO in cieco. La procedura in aperto è sufficiente nella quasi totalità dei casi, ad eccezione forse dei ragazzi grandi, che potrebbero essere psicologicamente influenzabili, in cui può essere ragionevole l'esecuzione in cieco o in DBPCFC.

Non è possibile stabilire la stessa dose iniziale per tutti gli alimenti, ma la dose iniziale deve essere stabilita alimento per alimento. La dose iniziale deve essere suggerita dall'anamnesi e dai dati della letteratura¹⁶ ed ovviamente nei bambini con storia di anafilassi la dose iniziale dovrebbe essere precauzionalmente molto bassa.

Un'alternativa è il challenge labiale eseguito ponendo un goccia dell'alimento, diluito o non, nel cercone gengivale inferiore e non sul labbro inferiore. Viene considerato un buon sistema per iniziare un TPO, benché non ci siano dimostrazioni di una sua predittività.

Anche l'intervallo di tempo raccomandato fra una dose e l'altra non è stabilito con certezza. Non esistono studi comparativi che documentino una diversa risposta immune tra la somministrazione a 10, 15, 30 o 60 minuti. Anche su questo argomento si scontrano le 2 esigenze diverse di cautelare il piccolo da reazioni severe e di non rendere troppo prolungato il TPO. Ci sono quindi diversi schemi, sia nella curva di incremento della dose che nell'intervallo tra una somministrazione e

l'altra. Una delle finalità del nostro studio è proprio quella di registrare le modalità di esecuzione del TPO nei diversi centri ed eventualmente stilare una proposta di protocollo comune.

Bibliografia

- Host A, Andrae S, Charkin S, et al. *Allergy testing in children: why, who, when and how?* Allergy 2003;58:559-69.
- Sampson HA. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-6.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects.* Int Arch Allergy Immunol 2001;125:264-72.
- Sampson HA. *Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.
- Roberts G, Lack G. *Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing.* J Allergy Clin Immunol 2005;115:1291-6.
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. *Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children.* Clin Exp Allergy 2000;30:1540-6.
- Sampson HA, Ho DG. *Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenge in children and adolescents.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.
- Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. *The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges.* Clin Exp Allergy 2005;35:1220-6.
- Beyer K, Teuber S. *Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:261-6.
- Pumphrey R. *Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:285-90.
- Muraro MA. *Diagnosis of food allergy: the oral provocation test.* Pediatr Allergy Immunol 2001;12(Suppl 14):31-6.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. *Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy 2004;59:690-7.
- Reibel S, Rohr C, Ziegert M, et al. *What safety measures need to be taken in oral food challenges in children?* Allergy 2000;55:940-4.
- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins.* Pediatrics 2003;111:829-35.
- Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. *Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome.* J Pediatr 1998;133:214-9.
- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. *Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food - position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy 2004;59:690-7.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 16.30-18.30

SALA ORANGE I

Spazio Commissione Orticaria, Allergia al Latice, Allergia ai Farmaci

COORDINATORE

R. Bernardini

CONDUCONO

R. Bernardini, S. La Grutta

Allergia ai farmaci perioperatori

F. Franceschini, F. Agostinis¹, S. Barberi², C. Caffarelli³, F. Cardinale⁴, B. Cuomo⁵, R. Bernardini⁶

UOC Pediatria, Ospedale G. Salesi, Ancona; ¹ USC di Pediatria, Bergamo; ² UOC Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Il Facoltà Medicina, "Sapienza" Università di Roma; ³ Clinica Pediatrica, Università

di Parma; ⁴ Clinica Pediatrica, Università di Bari; ⁵ UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; ⁶ UOC di Pediatria, Empoli

In corso di anestesia ogni paziente è esposto a un gran numero di farmaci e/o presidi medico-chirurgici, ognuno dei quali può potenzialmente causare reazioni di ipersensibilità, di varia localizzazione e gravità, fino alla anafilassi. Tali reazioni possono essere causate dalla





attivazione di un meccanismo immunologico, IgE o non IgE mediato (come ad esempio la attivazione del complemento: anafilassi allergica), o dalla attivazione diretta del mastocita (anafilassi non allergica) ¹. Le reazioni anafilattiche che insorgono durante l'anestesia, considerando tutte le diverse procedure anestesilogiche (anestesia generale, locale, regionale) rappresentano il 9-19% delle complicazioni perioperatorie. La prevalenza varia nelle diverse Nazioni, è verosimilmente sottostimata (molte reazioni infatti rimangono sottodiagnosticate o non vengono registrate) e sembra in aumento negli ultimi anni; il tasso di mortalità è significativo, variando dal 5 al 7% ².

In circa il 60% dei casi l'anafilassi perioperatoria è IgE mediata; per identificare i pazienti a rischio ed inviarli, in ogni caso in cui sia possibile, alla preventiva valutazione allergologica, è importantissima una corretta anamnesi pre-intervento da parte dell'anestesista ³.

Le sostanze più frequentemente in causa sono i miorilassanti (62% dei casi), il latice (16,5%) gli ipnotici (7,4%), gli antibiotici (4,7%), i colloidali (albumina, destrani, gelatine: 3,6%). Molto più raramente possono essere in causa oppioidi, anestetici locali; finora non sono state descritte reazioni anafilattiche da anestetici per via inalatoria ⁴. In questa sede non verranno considerate le reazioni avverse al latice e agli antibiotici in quanto meritevoli di una trattazione separata.

Le *manifestazioni cliniche* più frequenti delle allergie a farmaci perioperatori sono quelle cutanee (orticaria-angioedema), cardiovascolari (turbe del ritmo, ipotensione, arresto cardiaco) respiratorie (laringospasmo, broncospasmo) e anafilattiche. L'anafilassi intraoperatoria rappresenta un importante problema per l'anestesista, non solo perché si manifesta spesso in modo grave, ma anche perché altrettanto spesso si manifesta clinicamente in modo atipico, determinando non raramente difficoltà diagnostiche. Infatti nella anafilassi intraoperatoria, a differenza che nella anafilassi non legata ad anestesia, i sintomi cutanei sono meno frequenti, mentre quelli gastroenterici spesso insorgono tardivamente; prevalgono le manifestazioni cardiovascolari ed in particolare il collasso cardiocircolatorio ⁵. Tale sintomatologia, nel caso di anafilassi da miorilassanti o da ipnotici, insorge in genere dopo pochi minuti dalla iniezione del farmaco e quindi durante l'induzione dell'anestesia, mentre nel caso di allergia al latice o a colloidali i sintomi insorgono più tardivamente, da 30 a 60 minuti dopo l'inizio dell'intervento, durante la fase di mantenimento.

Sono stati individuati diversi *fattori di rischio*, come il sesso (femminile nella allergia a miorilassanti e a tiopentale), una precedente esposizione al farmaco (nella allergia al tiopentale), la allergia alimentare (nella allergia al latice e al propofol) ⁶. La presenza di atopia come fattore di rischio è tuttora oggetto di discussione. La dimostrazione che i mastociti ed i basofili dei soggetti atopici presentano una maggior facilità di rilascio di istamina (*releasability*) rispetto a quelli dei non atopici induce a ritenere che la atopia possa rappresentare un fattore di rischio di reazioni perioperatorie ⁷. Verosimilmente l'importanza di tale predisposizione del soggetto atopico deve essere presa in considerazione, nella pratica clinica, solo nel caso di uso di sostanze liberatrici di istamina, come i miorilassanti (in particolare atracurio e mivacurio), propofol, farmaci o soluzioni parenterali contenenti gelatina, ed in particolare nei casi in cui tali sostanze vengano iniettate endovena rapidamente ⁸.

La mastocitosi, sia cutanea (orticaria pigmentosa) sia sistemica, e l'angioedema ereditario costituiscono importanti fattori predisponenti alle reazioni allergiche perioperatorie, mentre l'iperreattività bronchiale, condizione tipica ma non esclusiva dell'asma (in quanto riscontrabile anche in altre patologie come rinite allergica, infezioni delle vie aeree superiori, e nei soggetti esposti a fumo passivo), costituisce un importante fattore di rischio di broncospasmo perioperatorio ⁹.

I *miorilassanti* sono farmaci ampiamente utilizzati in anestesia per la loro azione sul rilasciamento muscolare, che facilita l'intubazione necessaria in molti interventi chirurgici. Rappresentano i farmaci più spesso causa di reazioni allergiche perioperatorie; succinilcolina,

rocuronio, atracurio rappresentano i miorilassanti più spesso implicati ⁴. L'attività farmacologica di questi composti dipende dalla loro particolare conformazione molecolare: si tratta di molecole di grandi dimensioni, la cui azione è legata alla esistenza di due ioni ammonio terziario o quaternario posti alla estremità di una catena amino steroidea. La bivalenza consente a queste molecole di legarsi "a ponte" con due molecole di IgE specifiche adese alla superficie dei mastociti, determinandone la degranulazione anche qualora la concentrazione delle IgE sia molto bassa. Nella antigenicità dei curari hanno inoltre importanza la lunghezza della catena che lega i gruppi di ammonio (che rende più pericolosi i composti con catena più lunga di 6 Å) e la sua flessibilità (che rende la succinilcolina più pericolosa di altri composti, in quanto dotata di catena particolarmente flessibile) ⁶.

Nell'ambito delle reazioni allergiche ai miorilassanti, un precedente contatto con il farmaco non ha importanza prognostica, in quanto in una elevata percentuale di pazienti (30%) lo shock anafilattico perioperatorio si è verificato in assenza di precedenti esposizioni ¹⁰. Questa osservazione, insieme alla persistenza della sensibilizzazione allergica verso i curarici documentabile anche dopo molti anni dall'evento anafilattico, ha portato ad ipotizzare ad una esposizione ambientale ad antigeni cross reagenti con i miorilassanti, come gli ioni ammonio presenti in cibi (lecitine alimentari), farmaci, cosmetici, antisettici ed altri prodotti industriali ¹¹.

La diagnostica della allergia IgE mediata a miorilassanti si avvale principalmente dei tests cutanei (prick ed intradermoreazioni) che presentano una buona sensibilità (intorno al 95%), una elevata riproducibilità (88%) e una predittività altamente significativa. Tali osservazioni sono valide solo se i tests cutanei sono effettuati con una metodologia codificata, da uno specialista allergologo ed utilizzando concentrazioni e diluizioni differenti a seconda dei diversi curarici, in relazione alla loro diversa capacità di indurre istaminoliberazione aspecifica ¹² (Tab. I).

Le metodiche radioimmunologiche classiche di dosaggio delle IgE specifiche per i miorilassanti sono complementari ai tests cutanei in quanto dotate di minore sensibilità (66%) e disponibili solo per pochi miorilassanti ¹³. Sensibilità e specificità sono più elevate in altre metodiche, come il QAS - RIA (*Quaternary Ammonium Sefarose*-RIA), tecnica che utilizza un analogo strutturale della colina insolubilizzata su di un supporto solido costituito da sefarosio ¹⁴. È inoltre stata proposta un'altra fase solida che utilizza la p-aminofenil-fosforil colina immobilizzata su agarosio ¹⁵. Entrambe le metodiche non sono disponibili in Italia.

La condivisione da parte dei miorilassanti di ioni ammonio quaternario e/o terziario è responsabile della frequente reattività crociata di questi composti, dimostrata sia con i tests cutanei che radioimmunologici: tale cross reattività è maggiore *in vitro* che *in vivo*. Le cross reazioni sembrano essere più frequenti tra i miorilassanti ammonio-steroidi (es pancuronio, vecuronio, rocuronio) che non tra quelli appartenenti alla classe delle benzilisochinoline (es. atracurio, mivacurio) ¹⁶.

La gravità e la relativa frequenza delle reazioni allergiche ai miorilassanti in corso di anestesia generale e l'esistenza di tests diagnostici cutanei altamente sensibili e specifici, unitamente alla persistenza delle IgE per lunghi periodi di tempo, hanno sollevato il quesito sulla opportunità di effettuare una valutazione prognostica, cercando di identificare le popolazioni a rischio. Tra i vari fattori di rischio studiati (sesso femminile, atopia, anamnesi di allergia a farmaci, esposizione precedente e/o sensibilizzazione a miorilassanti, esposizione professionale a ioni ammonio quaternario) il solo in cui vi sia un consenso unanime è rappresentato dal sesso femminile. Per tale motivo è sconsigliabile l'effettuazione di uno screening preoperatorio nella popolazione generale sia verso i curarici che verso altre sostanze ad utilizzo anestesilogico ¹⁷.

Tra i *barbiturici*, il tiopentale rappresenta il farmaco che più frequentemente può causare reazioni allergiche in periodo perioperatorio; il

TAB. I.

Concentrazioni degli anestetici per prick test e intradermoreazione (da Mertes et al., 2005¹², mod.).

Farmaco		Prick test		Test intradermico	
Nome	C (mg/ml)	Diluizione	MC (mg/ml)	Diluizione	MC (mg/ml)
Atracurium	10	1/10	1	1/1000	10
Cisatracurium	2	ND	2	1/100	20
Mivacurium	2	1/10	0.2	1/1000	2
Pancuronium	2	ND	2	1/10	200
Rocuronium	10	ND	10	1/100	100
Suxamethonium	5	1/5	10	1/50	100
Vecuronium	4	ND	4	1/10	400
Etomidate	2	ND	2	1/10	200
Midazolam	5	ND	5	1/10	500
Propofol	10	ND	10	1/10	1000
Thiopental	25	ND	25	1/10	2500
Alfentanil	0.5	ND	0.5	1/10	50
Fentanyl	0.05	ND	0.05	1/10	5
Morfina	10	1/10	1	1/1000	10
Remifentanyl	0.05	ND	0.05	1/10	5
Sufentanil	0.005	ND	0.005	1/10	0.5
Bupivacaina	2.5	ND	2.5	1/10	250
Lidocaina	10	ND	10	1/10	1000
Mepivacaina	10	ND	10	1/10	1000
Ropivacaina	2	ND	2	1/10	200

C = Concentrazione, MC = Massima Concentrazione, ND = Non Diluito

sesso femminile (rapporto 3/1 con il sesso maschile) e un precedente utilizzo del farmaco, soprattutto se ripetuto, rappresentano importanti fattori di rischio. Il tiopentale, oltre a determinare reazioni anafilattiche (sia IgE che non IgE mediate), può causare reazioni cutanee di tipo ritardato (dermatite, eritema) e malattia da siero. Gli epitopi del farmaco identificati sono rappresentati dai gruppi pentile ed etile uniti all'anello pirimidinico in posizione 5 e dalla regione che contiene un tio-gruppo in posizione 2 dell'anello barbiturico¹⁸. La sensibilità dei tests cutanei per il tiopentale risulta discreta alle concentrazioni normalmente utilizzate¹². Da segnalare che a pH elevato il legame del tiopentale al substrato solido espone gli ioni ammonio, che in condizioni normali vengono internalizzati, all'esterno della molecola; eventuali IgE dirette verso gli ioni ammonio quaternario di pazienti allergici a mioirilassanti possono quindi legarsi aspecificamente, determinando quindi false positività per il tiopentale¹⁸.

Il propofol rappresenta uno degli anestetici più usati in anestesia pediatrica, ma anche una delle molecole più a rischio di determinare reazione allergica, essendo in causa nel 1-2% dei casi di shock anafilattico perioperatorio¹⁹. Il principio attivo del propofol (rappresentato da una molecola di fenolo, dotata di due gruppi funzionali isopropilici), è contenuto in un veicolo lipidico nella cui composizione sono presenti olio di soia, lecitina (derivata dal tuorlo d'uovo), glicerolo. Alla cross reazione dell'olio di soia con proteine di altri legumi è stata attribuita un ruolo causale nei soggetti allergici alle arachidi che hanno presentato anafilassi dopo somministrazione di propofol²⁰. Allo stesso modo l'insorgenza di alcune reazioni allergiche al propofol è stata attribuita alla cross reazione con l'uovo in soggetti con dimostrata allergia a tale alimento²¹.

Il rapporto di causalità tra allergia alimentare e anafilassi da propofol, oltre a non essere da tutti condiviso, è di difficile dimostrazione, in quanto le proteine della soia e dell'uovo contenute nel preparato commerciale, oltre che subire modificazioni durante i processi di lavorazione, sono in quantità molto esigua e di gran lunga inferiore alla dose soglia necessaria per produrre reazioni cliniche²². Attualmente l'ipotesi più accreditata attribuisce la maggior parte delle reazioni allergiche che insorgono alla prima somministrazione del propofol alla reazione anticorpale nei confronti dei gruppi isopropilici della molecola di fenolo; infatti è dimostrato che tali radicali rappresentano importanti epitopi reattivi, molto diffusi nelle preparazioni farmacologiche

e cosmetiche²³. Le reazioni allergiche che insorgono alle successive somministrazioni del propofol sarebbero invece più frequentemente attribuibili alla molecola fenolica²⁴.

Anche le *benzodiazepine* (in particolare il diazepam, molto raramente il midazolam) possono determinare reazioni perioperatorie, spesso non IgE mediate e verosimilmente attribuibili ad attivazione del complemento e per istaminoliberazione aspecifica.

La *gelatina*, proteina derivata dal collagene di animali (bovini e suini) è presente in molti alimenti (prodotti a base di carne, di latte, pasticceria), prodotti farmaceutici (comprese, capsule, supposte) e soluzioni per uso parenterale (sostituti del plasma, nutrizione parenterale). La presenza di segnalazioni di reazioni anafilattiche insorte in soggetti allergici alla gelatina durante l'anestesia per l'uso di colloidi impone di chiarire preoperatoriamente anche l'eventuale presenza di allergia a tale sostanza²⁵.

L'unica misura efficace per la *prevenzione delle reazioni* a farmaci perioperatori è rappresentata dalla identificazione dell'agente responsabile e nel suo evitamento. Per ridurre al minimo i rischi, in caso di intervento programmato, è di importanza fondamentale per l'anestesista indagare scrupolosamente sulla presenza nel paziente di una diatesi allergica, per poter adottare gli opportuni provvedimenti preventivi. L'anamnesi pre-anestesiologica deve indagare su tutti i possibili fattori di rischio allergico, in particolare sul tipo e gravità delle reazioni allergiche pregresse (es. farmaci, lattice, alimenti), nonché sulla la presenza di malattie con verosimile base allergica (asma, iperreattività bronchiale, rino congiuntivite, dermatite atopica) e su eventuali reazioni avverse insorte durante precedenti anestesi. In caso di indicazione, prima dell'intervento il paziente va indagato dal punto di vista allergologico. In considerazione del fatto che non sempre nel paziente a rischio di reazione perioperatoria si può eseguire una preventiva valutazione allergologica, è stato elaborato un algoritmo¹² (Fig. 1).

L'efficacia preventiva sulle reazioni a farmaci perioperatori della premedicazione (con antistaminici e/o cortisonici) non è dimostrata, e quindi il suo uso indiscriminato durante l'anestesia generale non trova attualmente giustificazione²⁶. Tuttavia in pazienti con storia clinica di reazioni allergiche gravi durante l'anestesia, la premedicazione con antistaminici può essere presa in considerazione, in quanto, anche se non sembra efficace nel ridurre il rischio della insorgenza delle reazioni anafilattiche, sembra in grado di ridurre la severità²⁷.

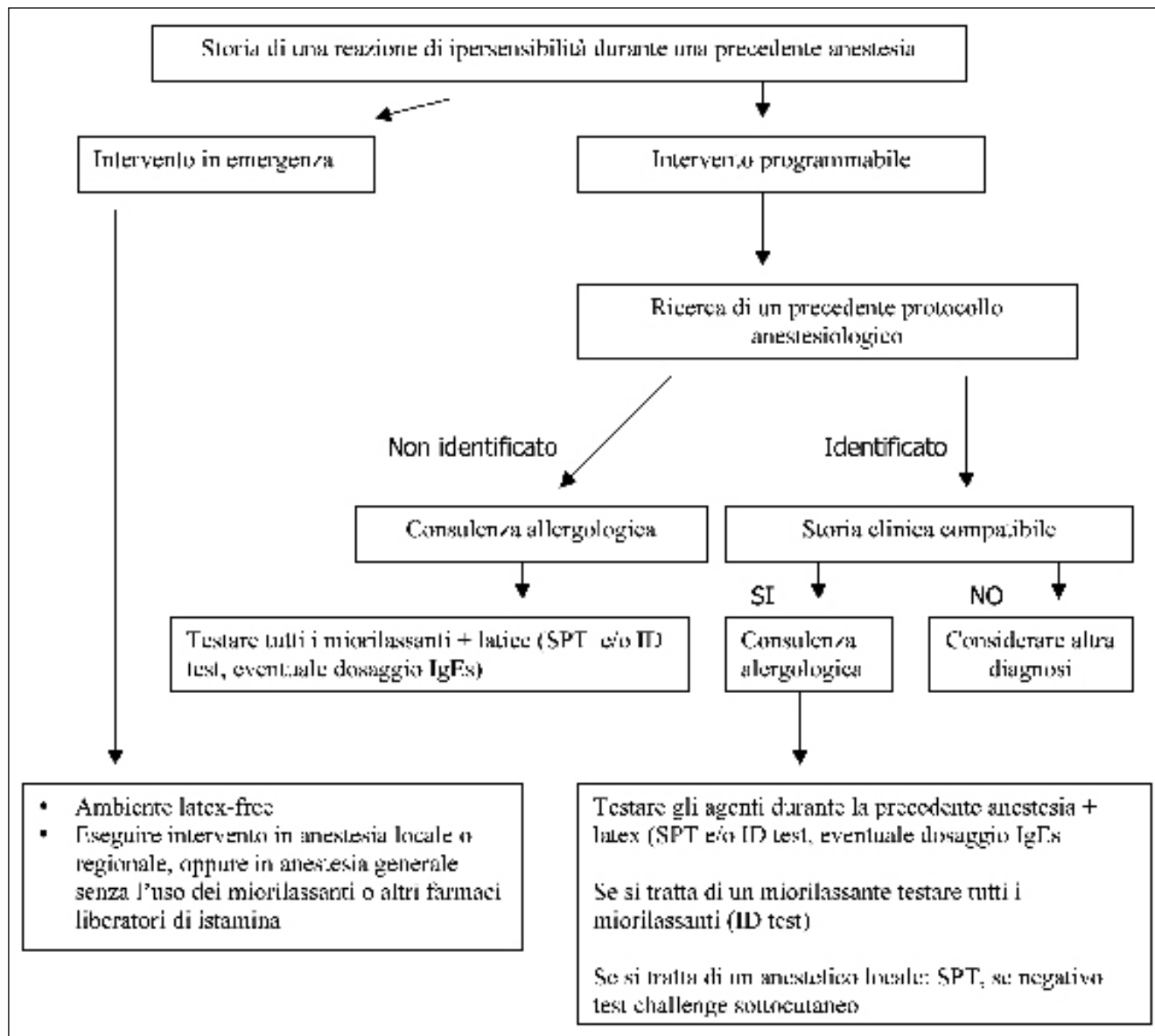


FIG. 1.

Algoritmo decisionale per il paziente che riporti una reazione sospetta durante una precedente anestesia e non sia mai stato indagato allergologicamente (da Mertes et al., 2005¹², mod.).

Bibliografia

- Johansson PM, Hourihane JOB, Bosquet J, et al. *Position Paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI nomenclature task force.* Allergy 2001;56:813-24.
- Malinowsky JM, Decagny S, Wessel F, et al. *Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients.* Acta Anaesthesiol Scand 2008;52:175-81.
- Jerrold H, Levy MD. *Allergic reactions in anesthesia.* Rev Mex de Anesthesiologia 2004;27:38-42.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000.* Anesthesiology 2003;99:536-45.
- Laxenaire MC. *Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia.* Ann Fr Anesth Reanim 2002;21:s7-s23.
- Moneret Vautrin DA, Laxenaire MC. *The risk of allergy related to general anesthesia.* Clin Exp Allergy 1993;23:629-33.
- Akagi K, Townley RG. *Spontaneous histamine release and histamine content in normal subjects and subjects with asthma.* J Allergy Clin Immunol 1989;83:742-9.
- Mamie C, Habre W, Delhumeau C, et al. *Incidence and risk factors of perioperative respiratory adverse events in children undergoing elective surgery.* Paediatr Anaesth 2004;14:218-24.
- Burburan SM, Xisto DG, Rocco PRM. *Anesthetic management in asthma.* Minerva Anesthesiol 2007;73:357-65.
- Mertes PM, Laxenaire MC. *Adverse reactions to neuromuscular blocking agents.* Current Allergy Asthma Rep 2004;4:7-16.
- Baldo BA, Fisher MM. *Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy.* Nature 1983;306:262-4.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice.* J Invest Allergol Clin Immunol 2005;15:91-101.
- Laroche D, Guilloux L, Guèant GL. *Diagnostic of anaphylactoid reactions. In vitro tests.* Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2002;42:666-87.
- Guèant JL, Mata E, Monin B, et al. *Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxants drugs.* Allergy 1991;46:452-8.
- Guilloux L, Ricard Blum S, Ville G, et al. *A new radioimmunoassay using commercially available solid supports for detection of IgE antibodies against muscle relaxants.* J Allergy Clin Immunol 1992;90:153-9.
- Moneret Vautrin DA. *Cross reactivity among muscular blocking agents and prediction of their safe use.* Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:698-701.
- Laxenaire MC. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia.* Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:650-65.

- ¹⁸ Baldo BA, Fisher MM, Harle DG. *Allergy to thiopentone*. Clin Rev Allergy 1991;9:295-308.
- ¹⁹ Hepner D. *Propofol induced bronchoconstriction: asthma or allergy?* Anesth Analg 2002;94:1045.
- ²⁰ Ganginemi K, Scase AE, Fearn UJ. *Propofol and peanut allergy*. Anaesthesia 2007;62:1191.
- ²¹ Hofer KN, McCarthy MW, Buck ML, et al. *Possibile anaphylaxis after propofol in a child with food allergy*. Annals of Pharmacotherapy 2003;37:398-401.
- ²² Bradley AED, Tober KES, Brown RE. *Use of propofol in patients with food allergies*. Anaesthesia 2008;63:433-45.
- ²³ Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret Vautrin DA, et al. *Life threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan)*. Anesthesiology 1992;77:275-80.
- ²⁴ De Leon-Casasola OA, Weiss A, Lema MJ. *Anaphylaxis due to propofol*. Anesthesiology 1992;77:384-6.
- ²⁵ Bilò MB, Cinti B, Chiarello M, et al. *Intraoperative anaphylaxis: verba volant scripta manent*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2005;37:339-40.
- ²⁶ Dahi JB. *Antihistamine prophylaxis during anesthesia*. Lancet 1994;343:929-30.
- ²⁷ Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio C, et al. *Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media*. J Invest Allergol Clin Immunol 2008;18:1-11.

Allergia al lattice

C. Caffarelli¹, F. Agostinis¹, S. Barberi², F. Cardinale³, B. Cuomo⁴,

F. Franceschini⁵, C. Povesi Dascola, R. Bernardini⁶

Clinica Pediatrica, Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma;

¹ USC di Pediatria Bergamo; ² UOC Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Il Facoltà Università "La Sapienza", Roma; ³ Clinica Pediatrica, Università di Bari; ⁴ UOC Pediatria, Viterbo; ⁵ UO Pediatria, Ospedale G. Salesi, Ancona; ⁶ UOC Pediatria, Nuovo Ospedale S. Giuseppe, Empoli

Il lattice naturale è un'emulsione di acqua (60%), particelle di gomma, resine, zuccheri, sali inorganici, proteine, alcaloidi, enzimi. La sua composizione varia a seconda della specie di pianta che lo produce, della zona di coltivazione, dell'ora di raccolta e di eventuali trattamenti subiti dalla pianta. Il lattice è contenuto in numerosi prodotti sia in ambito ospedaliero che domestico (Tab. I.). La prevalenza della sensibilizzazione e dell'allergia al lattice presenta valori discordanti, tra il 6,4%¹ e 0,68%², a seconda dei vari studi e delle popolazioni prese in considerazione. Le manifestazioni cliniche derivate dal lattice possono presentarsi da cutanee (dermatite da contatto irritativa, dermatite allergica da contatto, orticaria-angioedema), respiratorie (rinite, congiuntivite, asma), gastrointestinali fino all'anafilassi. La diagnosi può essere effettuata mediante esecuzione dei prick test (SPT) per lattice e, nei casi dubbi, della ricerca delle IgE specifiche per lattice.

TAB. I.

Prodotti principali che possono contenere il lattice.

Oggetti per uso medico-chirurgico od odontoiatrico	Guanti, cerotti, contagocce, siringhe, laccio emostatico, bracciale per sfigmomanometro, cateteri, palloni AMBU, maschere anestesilogiche, circuito per anestesia, bario, tubi endotracheali e per drenaggio, cateteri per clisteri di bario, ago-cannule, elastici per apparecchi ortodontici
Equipaggiamenti sportivi	Pinne, maschere, accessori per la vela, palloni sportivi
Arredi e manufatti di uso domestico	Guanti per uso domestico, tende per la doccia, borse dell'acqua calda, materassi, rinforzi per tappeti, isolanti per porte e finestre, adesivi
Anticoncezionali	Profilattici, diaframma
Oggetti per l'infanzia	Succhiotti, tettarelle, palloncini, giocattoli
Indumenti	Impermeabili, elastici, scarpe
Altro	Gomme per cancellare, francobolli, pneumatici

Le vie di sensibilizzazione

La sensibilizzazione al lattice può avvenire attraverso diverse vie: 1) Mucosale: rappresenta la via di sensibilizzazione più frequente e avviene prevalentemente attraverso il contatto prolungato con materiali in lattice nelle mucose urogenitali (soprattutto cateteri), e in misura minore nella mucosa rettale o orale (apparecchi ortodontici). Particolarmente a rischio sono quindi i bambini affetti da anomalie urogenitali o multioperati. 2) Inalatoria: è causata dall'inalazione di particelle della polvere dei guanti. L'interessamento delle vie aeree dipende dalla dimensione delle particelle. Avviene prevalentemente in ambiente ospedaliero (sale operatorie, pronto soccorso, rianimazione). 3) Cutanea: rappresenta una via di sensibilizzazione frequente. I principali soggetti a rischio sono rappresentati dal personale sanitario (principalmente attraverso la cute delle mani con l'utilizzo di guanti in lattice). La sensibilizzazione può avvenire anche in ambiente domestico, in qualsiasi età pediatrica (attraverso giocattoli di gomma, palloncini di gomma, guanti per uso domestico ...) e anche nel primo anno di vita, in bambini con familiarità per allergia al lattice o con dermatite atopica (attraverso la cute periorale con l'uso di succhiotti e tettarelle). 4) Ematica: attraverso il contatto diretto con il sangue del paziente di materiali in lattice per uso sanitario (guanti da chirurgo, tamponi, siringhe, cateteri venosi ...). 5) Gastrointestinale: non è una via frequente. Può avvenire nel caso il lattice sia contenuto negli alimenti (per manipolazione dell'alimento da parte del personale munito di guanti, come nelle mense o nei fast-food).

Le categorie a rischio

I soggetti con maggiore rischio di sviluppare allergia al lattice sono coloro esposti a prodotti in lattice per motivi di lavoro (lavoratori in ambiente sanitario, addetti alla lavorazione della gomma, lavoratori con esposizione occupazionale verso il lattice) o sottoposti ad interventi chirurgici in età precoce (bambini affetti da spina bifida, o multioperati per altre patologie, o con malformazioni uro-genitali, portatori di shunt ventricolo-peritoneale)^{3,4}. Altre condizioni favorevoli la sensibilizzazione al lattice sono la dermatite atopica e un tempo di esposizione prolungato al lattice e l'allergia ad alimenti cross-reattivi con lattice⁵.

Lattice ed alimenti: cross-reattività

I soggetti allergici al lattice sono predisposti a diventare allergici ad alcuni alimenti che hanno epitopi allergenici in comune con il lattice⁶ (Tab. II). È importante distinguere alimenti con cross-reazione solo immunologica, allergeni alimentari con cross-reazione solo IgE: SPT e/o RAST positivi per e lattice ma senza sintomi riferibili all'alimento, e alimenti che crossreagiscono perché hanno epitopi allergenici in comune con il lattice che sono responsabili non solo della sensibilizzazione IgE ma anche dei sintomi. Solo in questi ultimi va consigliata l'attuazione di provvedimenti dietetici.

TAB. II.

Alimenti più comunemente cross-reattivi con lattice.

Cross-reazione clinica-immunologica	Cross-reazione solo immunologica	Cross-reazione solo IgE
Aneto, ananas, avocado, banana, carota, castagna, fico, frutto della passione, grano saraceno, kiwi, mango, tè, origano, patata, peperone dolce, pesca, pomodoro, salvia, giuggiola	Litchi chinensis, melone, papaya	Arancio, bianco d'uovo, grano, latte vaccino, mandorla, mela, uva

Prevenzione primaria e secondaria in ospedale

Destinatari della prevenzione primaria sono i soggetti ad alto rischio, sottoposti ad interventi chirurgici in età precoce (bambini affetti da spina bifida, o multioperati per altre patologie, o con malformazioni uro-genitali, portatori di shunt ventricolo-peritoneale) non ancora



sensibilizzati al lattice (IgE specifiche per lattice negative). In questi soggetti, evitare l'esposizione a prodotti contenenti lattice fin dalla nascita, si è dimostrato essere efficace nell'impedire la sensibilizzazione. Obiettivo della prevenzione secondaria è di ridurre il rischio di comparsa di manifestazioni cliniche negli individui già con allergia al lattice e/o con IgE specifiche positive per lattice in assenza di sintomi. Punti fondamentali sono: 1) l'educazione al riconoscere le manifestazioni cliniche dell'allergia al lattice; 2) l'individuazione delle situazioni a rischio: quindi evitare il contatto con il lattice e utilizzare materiali latex-safe; soprattutto in ambito sanitario risulta fondamentale la promozione di percorsi latex-free all'interno delle strutture ospedaliere.); 3) la programmazione del trattamento dei sintomi scatenati dal lattice.

Terapia

Ai pazienti dovrà essere prescritto un piano terapeutico che preveda, in caso di reazione al lattice, la somministrazione di: antistaminici e cortisonici in caso di orticaria e/o angioedema; β_2 agonisti e cortisonici in caso di asma, orticaria/angioedema; adrenalina autoiniettabile in caso di reazione anafilattica.

In alcuni casi selezionati può essere presa in considerazione la terapia desensibilizzante (ITS), il cui obiettivo è di ridurre nel tempo le manifestazioni cliniche dell'allergia al lattice (rinite, asma, orticaria e anafilassi). Attualmente la ITS sottocutanea non è più utilizzata, mentre la ITS sublinguale con estratto ammoniacato di lattice ha dimostrato di ridurre la sintomatologia e la tolleranza dopo specifico "challenge test" cutaneo o mucosale ⁷.

Bibliografia

- 1 Ownby DR, Ownby HE, McCullough J, et al. *The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:1188-92.
- 2 Bernardini R, Bernardini R, Novembre E, Ingargiola A, et al. *Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:621-5.
- 3 *Task Force on Allergic Reactions to Latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report*. J Allergy Clin Immunol 1993;92:16-8.
- 4 Niggemann B, Breiteneder H. *Latex allergy in children*. Int Arch Allergy Immunol 2000;121:98-107.
- 5 Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, et al. *Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization*. Clin Exp Allergy 1999;29:681-6.
- 6 Lavaud F. *Cross-sensitization between latex and fruits*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:473-4.
- 7 Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, et al. *Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy*. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:606-12.

Le cause dell'orticaria cronica

F. Cardinale, F. Agostinis², S. Barberi³, C. Caffarelli⁴, B. Cuomo⁵, F. Franceschini⁶, R. Bernardini⁷ per la Commissione SIAIP su "Allergia a Farmaci, Lattice e Orticaria"

Clinica Pediatrica "S. Maggiore", AO "Policlinico", Università di Bari;

² Ambulatorio di Allergologia Pediatrica, OC di Bergamo; ³ Clinica

Pediatrica, Università la Sapienza, Roma; ⁴ Clinica Pediatrica,

Università di Parma; ⁵ UOC Pediatrica, Ospedale Bel Colle, Viterbo;

⁶ UOC Pediatrica, Ospedale G. Salesi, Ancona; ⁷ UOC Pediatrica, Nuovo

Ospedale San Giuseppe, Empoli (FI)

The identification of causative factors in most patients with CU is a formidable task [...]

Schocket AL, *Allergy Asthma Proc* 2006;27:90-5.

La definizione di orticaria cronica (OC) è quella di un'orticaria di durata superiore alle 6 settimane consecutive o con brevissimi intervalli liberi, questi ultimi solitamente legati alla terapia. Essa rappresenta una patologia non rara e talora invalidante, anche nel bambino, se si considera che la prevalenza è di circa lo 0,1-3% e la durata media stimata è di 3-5 anni (dati questi riferiti agli adulti).

Numerosi lati oscuri permangono circa le cause e i meccanismi pa-

togenetici dell'OC. Tradizionalmente l'orticaria viene ritenuta una patologia da aumentata *releasability* mastocitaria inscritta nel capitolo delle PAR (reazioni pseudoallergiche). Secondo questa teoria, stimoli subliminali (es. infezioni, additivi ecc.), normalmente inefficaci nel soggetto sano, determinerebbero l'insorgenza di sintomi cutanei in individui predisposti da una instabilità del mastocito/basofilo. In realtà pochi dati sembrano suffragare questa tesi. Infatti, diversi studi hanno piuttosto dimostrato che nel soggetto con OC esiste una normale o anche ridotta *releasability* del mastocito/basofilo (probabilmente frutto di una sorta di desensibilizzazione) e che comunque questa varia in rapporto al setting sperimentale (soprattutto il tipo di stimolo e di linea cellulare) impiegato. Dati recenti indicano anche che un ruolo patogenetico importante nell'OC viene svolto da aberrazioni del *signalling* intracellulare mastocitario. D'altra parte non è raro che alcune forme di OC abbiano un'eziologia mista o comunque di confine. Ad esempio, è molto probabile che almeno una parte delle forme di OC fisica abbia una patogenesi autoimmune (soprattutto l'orticaria colinergica) come testimoniato anche dalla presenza nel siero o nelle secrezioni di questi pazienti di fattori solubili in grado di favorire la degranulazione mastocitaria o del basofilo. Queste stesse incertezze circa la eziopatogenesi dell'OC si traducono in una certa variabilità classificativa e anche di approccio diagnostico nelle diverse linee guida. Alcune di queste ad esempio riconoscono, accanto alla forma acuta (durata < 6 settimane) e a quella cronica una forma episodica ricorrente.

Nel complesso comunque si stima che appena il 5-20% secondo alcuni autori, il 60-85% secondo altri, dei casi di OC abbia un'eziologia identificabile. Tali enormi differenze sono da ascrivere essenzialmente alla diversità di approccio metodologico usato nella diagnosi, al diverso peso assegnato nella eziopatogenesi alle infezioni (tutt'ora molto discusso) e soprattutto al ruolo riconosciuto all'autoimmunità. Appare infatti evidente allo stato attuale di conoscenze che una parte rilevante di casi di OC "idiopatica", anche in età pediatrica, possiede una patogenesi autoimmune. Qualificati autori riportano che circa il 30-50% di tutte le forme di OC "idiopatica" riconosce un meccanismo autoimmune. Greaves ad esempio ritiene che meno del 5% (secondo altri autori non più dell'1%) delle forme di OC sia rappresentato da orticarie vasculitiche (e pertanto a rigore anch'esso probabilmente da considerarsi autoimmune), il 25-30% sia rappresentato da orticarie da causa fisica, e le rimanenti da OC "idiopatiche", di cui la metà circa avrebbe patogenesi autoimmune. Lo stesso autore enfatizza come il ruolo posseduto dall'allergia, dalla pseudoallergia e dalle infezioni sia assolutamente marginale se non inesistente.

Per quanto concerne l'allergia alimentare, infatti, quantunque casi aneddotici siano riportati in letteratura, essa non ha ordinariamente alcun ruolo nella eziopatogenesi dell'OC, come enfatizzato anche nella maggior parte delle LG.

Anche il ruolo degli pseudoallergeni è stato sicuramente sovrastimato in tempi passati. Questo vale soprattutto per l'ipersensibilità verso gli additivi alimentari, che rappresenta comunque un settore della patologia immunoallergologica ancora pochissimo studiato, specie in età pediatrica. Quantunque l'orticaria rappresenti verosimilmente la manifestazione clinica più frequente di intolleranza agli additivi, è ben vero che quest'ultima rappresenta solo in una minoranza di casi una causa di OC. Studi controllati nell'adulto hanno infatti dimostrato che additivi molto comuni come la tartrazina o il benzoato evocano in meno del 2% dei casi una reazione al challenge.

Anche il rapporto tra infezioni e OC è stato sicuramente sovrastimato nella letteratura non recente. Una revisione sistematica della letteratura del 2004 conclude che le evidenze a favore di un rapporto tra infezioni e OC sono deboli e che non c'è dimostrazione di una maggiore incidenza di infezioni acute o croniche in questi pazienti. Maggiori evidenze esistono per quanto concerne il rapporto con l'infezione da *Helicobacter Pylori* (HP). Una revisione sistematica della

letteratura del 2003 ha concluso che l'eradicazione dell'infezione da HP si associa ad una maggior frequenza di remissione dell'OC. Alcune LG sono peraltro caute su questo rapporto ed enfatizzano la necessità di ulteriori studi. Alcuni autori ritengono che l'HP possa elicitarne un'OC anche attraverso meccanismi autoimmuni, come attestato dalla maggior frequenza di positività dell'ASST in pazienti con OC IgG+ per l'HP. Diversi esperti e alcune LG sostengono che, per quanto concerne le parassitosi, queste abbiano un ruolo assolutamente eccezionale nell'OC, pur non negando la necessità di indagare quei pazienti che presentano una eosinofilia ematica o una storia di viaggi recenti in paesi a rischio.

Fattori fisici si ritiene siano in causa in circa 1/3 dei casi di OC. L'eziopatogenesi dell'orticaria fisica rimane largamente sconosciuta, quantunque in alcune forme sia probabile una patogenesi autoimmune. La caratteristica dell'OC da fattori fisici è la fugacità della manifestazioni ponfoidi (con l'eccezione dell'orticaria da pressione ritardata), la frequente associazione di più forme tra di loro e l'esistenza generalmente di un periodo refrattario. Alcune forme di OC da freddo (nel bambino meno frequentemente che nell'adulto) possono essere secondarie a malattie ematologiche associate alla presenza nel siero di crioglobuline, crioprecipitabili o criofibrinogeno. Non va neppure dimenticata l'esistenza di una forma di OC da freddo familiare, inquadrabile nell'ambito delle malattie autoinfiammatorie (criopirinopatie).

L'orticaria vasculitica è assolutamente rara in età pediatrica. È caratterizzata dal fatto che le manifestazioni cutanee sono fisse e non migranti (pertanto per definizione ogni singola lesione dura più di 12-24 ore), hanno solitamente un aspetto emorragico e non scompaiono alla diascopia. È dimostrata l'esistenza di forme normocomplementemiche e forme ipocomplementemiche (solitamente più gravi) in cui solitamente il C3 ed il C4 appaiono ridotti. È possibile un interessamento multiorgano e pertanto l'evoluzione in quadri *LES-like*.

L'eziopatogenesi dell'angioedema ereditario o familiare (da deficit quantitativo o funzionale del C1 o mutazioni del fattore XII), non essendo mai accompagnato da orticaria, non verrà affrontato in questo articolo.

In almeno il 60% dei casi comunque l'OC non ha una eziologia dimostrabile e pertanto essa viene comunemente denominata "idiopatica". Correntemente si ritiene che almeno la metà di queste forme sia a patogenesi autoimmune, come attestato dal riscontro con metodiche appropriate di autoanticorpi funzionali anti-FcεR1α (di classe IgG1 o IgG3, presenti in circa il 35-40% dei casi di OC) o, più raramente, anti-IgE (5-10% dei casi di OC). Clinicamente l'OC autoimmune non si differenzia in nessun modo da altre forme di OC "idiopatica" propriamente dette, se non, probabilmente, per una maggiore severità clinica e una più pronunciata basopenia. Sabroe ha identificato nell'adulto 5 diversi sottotipi di OC idiopatica, in base alla presenza o meno di autoanticorpi anti-FcεR1 o anti-IgE e di attività *histamine-releasing* nel siero. Il gold standard nella diagnosi di OC autoimmune è attualmente considerato il test *in vitro* di rilascio di istamina da parte dei basofili (sostituito in alcuni lavori da sospensioni di mastociti cutanei). Tale test peraltro non è ancora entrato nella routine clinica e rimane alla portata di pochissimi laboratori, venendo per lo più utilizzato con finalità di ricerca. Maggiore diffusione ha invece avuto a scopo diagnostico l'intradermoreazione con siero autologo (comunemente indicato in letteratura come ASST) secondo Sabroe et al. Questo test viene comunque ritenuto un semplice test di screening, espressione soltanto della presenza di fattori con attività *histamine-releasing* nel siero. Secondo Greaves esso avrebbe una sensibilità del 70% e una specificità intorno all'80%. Interessanti prospettive sono state aperte negli ultimi anni dalla dimostrazione da parte di Asero e coll. di un'attivazione in alcune forme di OC idiopatica severa della cascata emocoagulativa e fibrinolitica, come attestato dalla elevazione dei D-dimeri e dei prodotti di degradazione della protrombina F₁₊₂ nel sangue. In linea con questi risultati lo stesso autore ha dimostrato una

più frequente positività dell'intradermoreazione con plasma autologo (APST) rispetto all'ASST in adulti con OC.

La patologia di base più frequentemente associata all'OC idiopatica è rappresentata dalla tiroidite autoimmune. Infatti, in circa il 20-25% dei casi di OC nell'adulto è documentabile la presenza di autoanticorpi anti-tireoglobulina o antimicrosomi, spesso in assenza di alterazioni funzionali dell'organo. Uno studio su 187 bambini ha fatto osservare nel 4,3% dei casi la presenza di autoanticorpi anti-tiroide. Correntemente si ritiene che l'OC "idiopatica" e la tiroidite rappresentino l'espressione di un comune *background* autoimmune e che gli autoanticorpi anti-tiroide non abbiano un ruolo patogenetico nei sintomi cutanei. Sono stati peraltro segnalati casi di regressione stabile dell'OC in soggetti con tiroidite autoimmune trattati con terapia sostitutiva.

Un'altra malattia autoimmune di peculiare interesse pediatrico è la celiachia. Uno studio ha dimostrato una frequenza di malattia celiaca circa 8 volte superiore in bambini con OC idiopatica rispetto ad una popolazione di controllo.

In conclusione, molte incertezze esistono ancora oggi circa i meccanismi eziopatogenetici dell'OC, nel bambino come nell'adulto. Tuttavia, per esempio, non è chiaro perché nell'OC, qualunque sia il meccanismo causativo – sia esso da autoanticorpi funzionali, pseudoallergeni o altro – il distretto cutaneo sia quello preferenzialmente interessato in una reazione di degranulazione mastocitaria potenzialmente a carattere multisistemico. Appare comunque chiaro ad oggi che molte forme di OC "idiopatica" nascondono una eziopatogenesi autoimmune, sia per la frequente associazione con alcune malattie da autoaggressione d'organo (tiroidite, celiachia), sia per la possibilità di dimostrare con metodiche appropriate la presenza di autoanticorpi funzionalmente attivi, in grado di favorire l'attivazione di mastociti e basofili.

Bibliografia essenziale

- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. *EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria*. Allergy 2006;61:321-31.
- Powell RJ, Du Toit DL, Siddiquez N, et al. *BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema*. Clin Exp Allergy 2007;37:631-50.
- AA Vari. Part II: *Chronic Urticaria/Angioedema*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:532-44.
- AA Vari. *Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children*. Br J Dermatol 2007;157:1116-23.
- Brodell LA, Beck LA, Saini SS. *Pathophysiology of chronic urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:291-8.
- Greaves MW, Tan KT. *Chronic Urticaria: Recent Advances*. Clin Rev Allergy Immunol 2007;33:134-43.
- Greaves M. *Chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:664-72.
- Kaplan AP. *Chronic urticaria: pathogenesis and treatment*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:465-74.
- Kaplan AP. *Chronic urticaria and angioedema*. N Engl J Med 2002;346:175-9.
- Confino-Cohen R, Aharoni D, Goldberg A, et al. *Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:349-56.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. *Chronic urticaria and infections*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:387-96.
- Cardinale F, Mangini F, Berardi M, et al. *Intolerance to food additives: an update*. Minerva Pediatr 2008;60:1401-9.
- Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. *Suspected tartrazine-induced acute urticaria/angioedema is only rarely reproducible by oral rechallenge*. Clin Exp Allergy 2003;33:1725-9.
- Asero R, Loriniw M, Chongz SU, et al. *Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells*. Clin Exp Allergy 2004;34:1111-4.
- Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, et al. *Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:397-402.
- Asero R, Tedeschi A, Ribaldi P, et al. *Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer*. Allergy 2008;63:176-80.
- Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. *The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria*. Br J Dermatol 1999;140:446-52.
- Sabroe RA, Fiebiger E, Francis D, et al. *Classification of anti-FcεR1 and anti-IgE*



autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. J Allergy Clin Immunol 2002;110:492-9.

Mari A. *Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test.* Int Arch Allergy Immunol 2004;133:29-39.

Bailey E, Shaker M. *An update on childhood urticaria and angioedema.* Curr Opin Pediatrics 2008; 20:425-30.

Kozel MMA, Bossuyt PMM, Mekkes JR, et al. *Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review.* J Am Acad Dermatol 2003;48:409-16.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA ORANGE II

Simposio

La immunoterapia nella rinite allergica del bambino: sfide aperte ed evidenze attuali

CONDUCONO

F. Paravati, S. Tripodi

Ten minutes

La via sublinguale nell'immunoterapia specifica: il punto di vista di un embriologo

G. Tajana

*Istologia ed Embriologia. Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Dipartimento Scienze Farmaceutiche dell'Università di Salerno*

Il controllo della quantità e della qualità del liquido amniotico vede nello *swallowing* un meccanismo "centrale" nella regolazione dello sviluppo embrio-fetale ¹. Il feto, attraverso la ritmica deglutizione del liquido amniotico, ne controlla il volume assumendo da questo elementi nutrizionali e fattori di crescita ^{2,3}. La perfetta esecuzione dello *swallowing* è in relazione alla progressiva e sincrona maturazione delle strutture anatomiche e dei centri nervosi preposti alla sua esecuzione (ipotalamo, formazione reticolare, brain stem, nuclei motori del 5°, 7°, 9°, 10° 12°, frenico C1-C49) ⁴. Il differenziamento e la maturazione di questa complessa *rete di controllo* inizia intorno al 3°-4° mese di sviluppo per completarsi poco nel periodo perinatale. Il feto impara così a regolare la deglutizione del liquido amniotico evitando, grazie all'acquisizione di servomeccanismi automatici (riflessi laringo tracheali), la sua immissione nelle vie respiratorie ^{4,5}. La meccanica dello *swallowing* è assicurata non soltanto dal progressiva attività dei 17 motori muscolari della lingua, ma in particolare grazie al differenziamento funzionale dei suoi centri sensoriali (papille, calici gustativi) ⁶. In questo modo si realizza una connessione funzionale tra deglutizione e funzione sensoriale che consente al feto di sentire, analizzare, classificare e memorizzare le molecole che dal sangue materno, attraverso il filtro placentare, si concentrano nel liquido amniotico. Intorno al 7° mese di sviluppo si definisce un primo *setpoint* a livello ipotalamico (feeding area) che regolerà la sensazione di fame e di sete nel neonato. Si ritiene che questi primi *imprints* diencefalici possano condizionare il futuro comportamento alimentare del bambino ⁷. La cinematica dello *swallowing*, perfettamente osservabile attraverso tecniche di ultrasonografia quadrimensionale ⁸, è tuttavia difficilmente quantizzabile ⁹. Il meccanismo dello *swallowing* coinvolge inevitabilmente le mucose linguale e buccale inducendo a svolgere una azione di "filtro barriera" nei confronti di molecole presenti nel plasma materno, potenzialmente di allergizzanti, che a seguito ad un passaggio trans-placentare, vengono a concentrarsi nel liquido amniotico, entrando in contatto con il primitivo sistema immunitario fetale. È noto che allergeni (Der p1) inalati in corso di gravidanza sono rintracciabili non solo nel liquido amniotico, ma anche nel cordone ombelicale, suggerendo la concreta possibilità di una esposizione fe-

tale ad allergeni ¹⁰. Numerose osservazioni suggeriscono inoltre come l'esposizione materna ad allergeni possa indurre tolleranza. Il feto alla 22ª settimana di sviluppo è in grado di attivare una primitiva risposta proliferativa nei confronti di comuni "allergeni trigger" (beta lactoglobulina, polveri ambientali).

L'esposizione materna ad allergeni influenza la produzione di IgG ed indirizza il sistema T verso una condizione di tolleranza. Madri atopiche sono in grado di definire un ambiente "Th2-orientated" piuttosto che madri non atopiche ¹¹. È estremamente probabile che nelle complesse interazioni che si stabiliscono tra "madre-placenta-liquido amniotico-feto" esistano molte delle spiegazioni (soluzioni?) a problematiche inerenti alla clinica dell'asma ¹². L'esposizione durante il periodo fetale a svariati prodotti microbici riduce fortemente il rischio di atopia, questo induce una downregulation ed una risposta T(H)2 allergy-biased che coinvolge sistemi di riconoscimento specifici (CD14, LPS receptor). Il CD14 (sCD14) è strettamente correlato con l'atopia del bambino. Bassi livelli di sCD14 nel liquido amniotico e successivamente nel latte materno correlano con l'insorgenza di atopia, eczema o di entrambe. È interessante sottolineare come la supplementazione esogena di sCD14 sia in grado di influenzare la reattività immunitaria sia a livello locale che sistemico ¹³. Considerando che lo sviluppo embrionale si realizza con il "consenso" del sistema immune, e che durante questo periodo si definiscono la struttura, le popolazioni cellulari ed i meccanismi della risposta immunitaria. l'intero processo di gravidanza può essere interpretato come un "allergic phenomenon". Queste considerazioni spingono a chiedersi se esistono i presupposti per ipotizzare una vaccinazione in utero? Infine è importante sottolineare il ruolo svolto dalla mucosa linguale e buccale dove sono presenti le popolazioni cellulari ed i meccanismi preposti al riconoscimento (Langherans, TREG cells) e ad una risposta reattiva tissutale (Mastociti- FCepsilon RI). La distribuzione delle Langherans nella cavità orale è disomogenea: è raggiunge la maggiore concentrazione a livello del vestibolo (sub-lingua < lingua < palato < bocca < vestibolo), tuttavia la capacità di attivare una risposta allogenica T mediata è identica in tutte le Langherans indipendentemente dalla loro posizione territoriale. Al contrario i mastociti tendono a localizzarsi maggiormente a livello gengivale (palato < lingua < gengiva), la loro presenza a livello della caruncola può essere correlata allo swelling occasionalmente osservabile in pazienti in trattamento SLIT ¹⁴. La disposizione strategica delle cellule di Langherans e dei mastociti, la centralità dello *swallowing* nel corso dello sviluppo fetale e le sue strette interazioni

funzionali con il sistema immunitario fanno della mucosa orale un sito tollero-genico, una stazione immunologicamente privilegiata, e la soluzione più "fisiologica" per una immunoterapia specifica.

Bibliografia

- ¹ Beall MH, van den Wijngaard JP, van Gemert MJ, et al. *Amniotic fluid water dynamics*. Placenta 2007;28:816-23.
- ² Pitkin RM, Reynolds WA. *Fetal ingestion and metabolism of amniotic fluid protein*. Am J Obstet Gynecol 1975;123:356-63.
- ³ Mulvihill SJ, Stone MM, Fonkalsrud EW, et al. *Trophic effect of amniotic fluid on fetal gastrointestinal development*. J Surg Res 1986;40:291-6.
- ⁴ Thach BT. *Maturation of cough and other reflexes that protect the fetal and neonatal airway*. Pulm Pharmacol Ther 2007;20:365-70.
- ⁵ Praud JP, Reix P. *Upper airways and neonatal respiration*. Respir Physiol Neurobiol 2005;149:131-41.
- ⁶ Ross MG, Nijland MJ. *Fetal swallowing: relation to amniotic fluid regulation*. Clin Obstet Gynecol 1997;40:352-65.
- ⁷ El-Haddad MA, Desai M, Gayle D, et al. *In utero development of fetal thirst and*

appetite: potential for programming. J Soc Gynecol Investig 2004;11:123-30.

- ⁸ Kurjak A, Stanojevic M, Azumendi G, et al. *The potential of four-dimensional (4D) ultrasonography in the assessment of fetal awareness*. J Perinat Med. 2005;33:46-53.
- ⁹ van den Brink A, Stoutenbeek P. *Quantification of fetal swallowing by ultrasound is impossible*. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28:977-8.
- ¹⁰ Holloway JA, Warner JO, Vance GH, et al. *Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood*. Lancet 2000;356:1900-2.
- ¹¹ Warner JA. *Primary sensitization in infants*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:426-30.
- ¹² Warner JA. *Maternal programming in asthma and allergy*. Clin Exp Allergy 1998;28(Suppl 5):35-8.
- ¹³ Jones CA, Holloway JA, Popplewell EJ, et al. *Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:858-66.
- ¹⁴ Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, et al. *Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy?* Allergy 2008;63:720-7.

Venerdì 17 aprile 2009 - ore 16.30-18.30

SALA ORANGE II

Tavola Rettangolare "Interessante"

CONDUCONO

P. Ferrara, F. Paravati

Il conflitto di interessi in Medicina. La posizione "scomoda" dell'industria farmaceutica

M. Milani

ALK Abellò Italia, Lainate (MI)

Stando alla definizione di Wikipedia ¹ "Si verifica un *conflitto di interessi* quando viene affidata un'alta responsabilità decisionale ad un soggetto che abbia interessi personali o professionali in conflitto con l'imparzialità richiesta da tale responsabilità, che può venire meno visti i propri interessi in causa. Il verificarsi di un conflitto non costituisce di per sé prova che siano state commesse scorrettezze, può tuttavia costituire un'agevolazione nel caso in cui si cerchi di influenzare il risultato di una decisione per trarne un beneficio. L'essere in conflitto di interessi ed abusare effettivamente della propria posizione restano però due aspetti distinti: un soggetto coinvolto, infatti, potrebbe non agire mai in modo improprio. *Tuttavia un conflitto di interessi esiste a prescindere che ad esso segua una condotta impropria o meno*".

In ambito farmacologico il classico conflitto di interessi (CI) si instaura tra le figure di una azienda farmaceutica coinvolte negli aspetti di ricerca clinica e regolatoria con i "fruitori" degli eventuali benefici (medici prescrittori, pazienti associazione dei pazienti, enti "pagatori" delle prestazioni). Ovviamente si instaura un conflitto di interessi tra ricercatore "indipendente" ed industria farmaceutica ogni qualvolta vi sia un rapporto di tipo pecuniario a fronte di "prestazioni" scientifiche relative ad uno specifico farmaco o patologia.

Il problema cruciale, sollevato a più riprese da importanti riviste scientifiche prestigiose (*JAMA, Lancet British Medical Journal*) è che il CI può rappresentare un potenziale pericolo per quanto riguarda un utilizzo razionale obiettivo delle sempre più limitate risorse economiche da utilizzare in campo sanitario soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci.

La problematica del CI risulta tuttavia, ad una più approfondita analisi, molto più complessa e "complicata" di quello che superficialmente si è tenuti a pensare.

Infatti oltre ad aspetti e parametri "tangibili" e facilmente identificabili che intervengono nel meccanismo del CI (come il profitto, le quote di mercato, ecc.) vi sono aspetti "non-tangibili" e non strettamente legati al profitto che possono rappresentare pericoli più insidiosi nell'ambito della ricerca medica in generale e farmacologica in particolare.

Gli eventuali "antidoti" e misure di "difesa" sono rappresentate da una parte da "procedure" e linee guida condivisibili e ben definite (protocolli di studio, registro dei trial clinici, processi di valutazione *peer review*, ecc.) dall'altra dalla "capacità" di essere sempre aperti e disponibili al "confronto" tra attori e protagonisti della ricerca medica.

Il conflitto d'interesse. Il punto di vista della rivista scientifica

L. De Fiore

Il Pensiero Scientifico Editore, Roma

Il conflitto di interessi in ambito sanitario si verifica quando ci si trova in una condizione nella quale il giudizio professionale, riguardante un interesse primario come la salute di una persona, tende ad essere influenzato da un interesse secondario, come ad esempio il guadagno economico personale o di carriera ¹. Alcuni preferiscono l'espressione "competing interests" ², intendendo sottolineare la possibilità che alcuni "interessi" possano essere considerati tra loro compatibili e non necessariamente generatori di criticità (dichiarare interessi "in competizione" davvero è più facile che rivelare interessi in conflitto, come sosteneva Richard Smith, direttore del BMJ?). Ad ogni modo, è una condizione in cui si trova, non un "comportamento" ³ e, pertanto, dichiarare un conflitto di interessi non è di per sé un'ammissione di colpevolezza.

L'attività degli editori scientifici è quotidianamente esposta a molteplici situazioni di potenziale conflitto, essendo le aziende editoriali il luogo di incontro e di scontro tra i diversi attori della comunicazione biomedica ⁴: la comunità scientifica in quanto fonte di contenuti de-





rivanti dalla ricerca e dall'assistenza; l'ambiente accademico, detentore di diritti e privilegi; l'industria, a sua volta utilizzatrice e in parte produttrice di contenuti a carattere scientifico per uso di ricerca e di marketing⁵; i fruitori, professionali e laici, di informazioni scientifiche (in altre parole, i lettori).

A partire dalla seconda metà degli anni Novanta, l'iniziativa della direzione di alcune tra le più conosciute riviste mediche internazionali ha portato a una maggiore consapevolezza riguardo i conflitti di interesse nell'ambito del *medical publishing*. Sono stati studiati in modo approfondito, arrivando a fare chiarezza sui meccanismi che condizionano la pubblicazione dei risultati della ricerca, sulla improbabile diffusione dei dati negativi come sulla più rapida divulgazione dei dati che derivano da studi interrotti precocemente quasi sempre per benefici dimostrati su endpoint secondari. L'editoria scientifica ha perso di credibilità; le riviste considerate più "autorevoli" non solo sono state anch'esse protagoniste di episodi sconcertanti (che hanno ancora una volta evidenziato l'impotenza della peer review di fronte alle frodi ben preparate), ma c'è il sospetto siano anche il terminale preferito dall'industria e dai governi per diffondere i risultati delle ricerche di minore qualità metodologica e più promettenti dal punto di vista commerciale o politico⁶.

A questa diffusa perdita di attendibilità, una parte significativa ma minoritaria dell'editoria internazionale ha cercato di rispondere con un'operazione di trasparenza. Sono state introdotte le dichiarazioni di esistenza di conflitto di interessi, vuoi nella forma di comunicazione riservata degli autori verso le redazioni editoriali, vuoi come nota in calce alla pubblicazione stessa (talvolta in forma concisa a stampa e più estesa nella versione elettronica). È una direzione simile a quella verso la quale si stanno muovendo anche alcune istituzioni di ricerca e assistenza statunitensi. Ha fatto scalpore la decisione della Cleveland Clinic di mettere online (www.clevelandclinic.org) la quasi totalità dei finanziamenti a medici e ricercatori dipendenti e a loro familiari provenienti da industrie. L'esempio è stato volontariamente seguito da docenti della Duke University così come dal comitato direttivo di società scientifiche (per esempio della *North American Menopause Society* – www.menopause.org/aboutnams/trustees.aspx). È probabile che queste scelte siano presto imitate dalle stesse industrie farmaceutiche e dai dipartimenti sanitari di alcuni Stati americani.

Le modalità per dichiarare l'esistenza di legami economici o finanziari sono le più varie⁷ e ciò contribuisce ad una diffusa incertezza: qual è l'entità minima di un compenso che è necessario notificare? Occorre rendere pubblica la proprietà di azioni di industrie da parte del singolo medico o anche di un proprio familiare? I compensi percepiti per aver svolto attività formative sono da mettere sullo stesso piano delle retribuzioni ottenute per la partecipazione ai comitati esecutivi di un'industria?

Fino a oggi, ogni tentativo di risolvere in modo standardizzato i problemi derivanti dall'esistenza di conflitti di interesse si è rivelato non

risolutivo: le modalità di *disclosure* adottate dalle principali riviste mediche sono difformi (lo Stato del Massachusetts chiede di esplicitare i compensi superiori a \$50, alla Cleveland Clinic la soglia è 10 volte maggiore) e spesso reticenti, non "quantificando" il livello di rischio di condizionamenti; soprattutto, sono di fatto ignorate dal lettore medio dei periodici di medicina. Inasprire le regole⁸ renderà più creativo chi continuerà a trovare modi per aggirarle. Già oggi il metodo più praticato è quello di percepire i compensi non direttamente, ma attraverso agenzie congressuali o di pubbliche relazioni.

La complessità delle interazioni tra i diversi attori del Sistema Sanità è tale^{9,10} che, a voler essere realisti, l'assoluta assenza di conflitti di interesse e indipendenza (in altre parole, diretta o indiretta) dall'industria dei medicinali così come da "interessi" di natura culturale o politica è una condizione oggi impossibile. Va dunque governata, facendo leva sulla trasparenza dei propri comportamenti, delle ragioni e delle finalità delle proprie scelte, ma soprattutto sul rispetto delle regole scritte e non scritte che la comunità scientifica e, più in generale, la società civile ha ritenuto di doversi dare.

In conclusione, potremmo dire che non esiste un "rischio" di conflitto di interesse, trattandosi di un corollario inevitabile delle professioni prima citate; nel lavoro editoriale (ma anche in quello degli operatori sanitari, probabilmente) si dovrebbe parlare, piuttosto, di tali interessi concomitanti (certamente presenti) come di una opportunità per sottoporre a continua verifica le proprie scelte professionali, verificandone la compatibilità non soltanto con gli obiettivi economici aziendali ma anche con i codici etici di cui si sono dotate le professioni insieme alle quali ci si trova ad operare.

Bibliografia

- 1 Thompson DF. *Understanding financial conflicts of interest*. N Engl J Med 1993;329:573-6.
- 2 British Medical Journal. Why competing interests matter. <http://resources.bmj.com/bmj/about-bmj/about-bmj/policies/declaration-of-competing-interests> - Accesso verificato il 29 gennaio 2009.
- 3 Smith R. *Beyond conflict of interest*. BMJ 1998;317:291-2.
- 4 Smith R. *The trouble with medical journals*. London: Royal Society of Medicine Press 2007.
- 5 Smith R. *Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies*. PLoS Med 2005;2(5):e138 doi:10.1371/journal.pmed.0020138.
- 6 Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, et al. *Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact of studies of influenza vaccines: systematic review*. BMJ 2009;338:b354.
- 7 Steinbrook R. *Online disclosure of physician-industry relationship*. NEJM 2009;360:325-7.
- 8 Sniderman AD, Furberg CD. *Why guideline-making require reform*. JAMA 2009;301:429-31.
- 9 Kassirer JP. *On the take: How medicine's complicity with big business can endanger your health*. New York: Oxford University Press 2004.
- 10 Angell M. *The truth about drug companies: How they deceive us and what to do about it*. New York: Random House 2005.

Sabato 18 aprile 2009 - ore 9.00-11.00

SALA LEPTIS MAGNA

La Recherche in asmologia

CONDUCONO

A. Barbato, A.F. Capristo

Dalla dermatite atopica all'asma: nuove evidenze

A. Boner

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Introduzione

Per "marcia atopica" si intende il progressivo sviluppo di diverse manifestazioni allergiche nei primi anni di vita in relazione al patrimonio

genetico individuale e in risposta ai diversi fattori ambientali favorenti o protettivi ¹.

Le malattie allergiche spesso si manifestano con una sequenza tipica: durante i primi due anni di vita predominano allergia agli alimenti e dermatite atopica (DA). Circa la metà dei bambini con DA sviluppa la malattia nei primi 6 mesi di vita e l'85% degli individui con eczema ha visto insorgere la malattia prima del 5° anno di vita ².

Lo sviluppo di IgE specifiche per inalanti inizia per lo più nel 3° anno di vita. Di solito la sensibilizzazione agli allergeni perenni si verifica tra il 2° e 5° anno di vita, seguito da sensibilizzazione agli allergeni stagionali ³. La sensibilizzazione agli acari, agli allergeni del cane e del gatto, alle muffe e ai pollini si associa a comparsa d'asma e rinocongiuntivite allergica. La maggior parte dei bambini con asma riconosce l'insorgenza della malattia entro il 5° anno di vita ⁴.

Identificazione della popolazione a rischio

Gli studi di coorte hanno chiaramente documentato che una storia familiare positiva per dermatite atopica, asma, rinocongiuntivite, sensibilità ad allergeni alimentari e/o inalanti costituiscono il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di malattie allergiche ^{5,6}. In particolare la presenza d'asma nella madre aumenta di 4 volte il rischio di comparsa d'asma entro il 6° anno di vita ⁷. La presenza di dermatite atopica si associa a successivo sviluppo d'asma nel 50% dei casi. Tale percentuale sale al 70% se è presente anche una storia familiare di atopica ⁸. È evidente, quindi, una forte interazione tra storia personale e familiare.

Una presenza elevata di IgE nel cordone ha invece una bassa sensibilità, specificità e un insufficiente valore predittivo di sviluppo di malattie atopiche ⁹. Molto più predittiva è invece la presenza di IgE specifiche per ovalbumina che se presenti nei primi 12 mesi, si associano a sensibilizzazione ad allergeni inalanti perenni (acari, cene, gatto) nel 78% dei casi entro il 3° anno di vita e nell'82% dei bambini tra i 12 e 15 anni d'età ¹⁰. Anche la sensibilizzazione al latte può essere un fattore di rischio per la successiva sensibilizzazione ad allergeni inalanti ¹¹.

La sensibilizzazione alle uova o al latte o ad entrambi può aumentare il rischio d'asma nell'età adulta con una odd ratio di 10,7 ¹². Analogamente la sensibilizzazione ad allergeni inalanti entro i 2 anni aumenta il rischio d'asma in età adulta con una odd ratio di 7,0 e circa il 60% degli adulti con asma ha sviluppato IgE specifiche entro i primi due anni di vita ¹³. Gli studi di coorte documentano che la sensibilizzazione precede l'insorgenza delle malattie allergiche con una progressione da sensibilizzazione a comparsa di malattie allergiche ^{14,15}.

Sensibilizzazione nella dermatite atopica

I bambini con DA presentano spesso IgE specifiche per alimenti ed allergeni inalanti ed in generale i bambini con DA hanno livelli più elevati di IgE totali rispetto ai controlli sani ed un rischio aumentato di 4-5 volte di sviluppare sensibilizzazione ad allergeni inalanti ^{16,17}. Per di più la comparsa di DA nei primi mesi di vita costituisce un fattore di rischio per atopica. È stato, infatti, segnalato che l'insorgenza dell'eczema prima del 4° mese di vita rappresenta un fattore di rischio (odd ratio 3,0) per sensibilizzazione ad allergeni inalanti prima del 3° anno di vita ¹⁸. La dermatite atopica inoltre tende ad essere più grave nei soggetti con livelli elevati di IgE per gli acari e per il gatto ¹⁶ e nei soggetti con livelli elevati di IgE specifiche per alimenti ¹⁹.

Sviluppo di asma

Circa la metà dei bambini con DA nei primi 2 anni di vita presenta contemporaneamente anche respiro sibilante ²⁰. I bambini con respiro sibilante e dermatite atopica hanno un rischio aumentato di 3 volte di avere asma all'età di 7 anni rispetto ai bambini con respiro sibilante senza manifestazioni cutanee. Il rischio di sviluppare successivamente asma comunque sembra dipendere dalla contemporanea presenza, in epoca precoce, di respiro sibilante e DA poiché i bambini con DA isolata non presentano, in questo studio, un aumentato rischio d'asma a 7 anni ²⁰.

La sequenza cronologica delle diverse manifestazioni cliniche può essere quindi molto vicina e spesso le diverse manifestazioni tendono ad essere contemporaneamente presenti più che manifestarsi in successione.

Le diverse manifestazioni dell'atopia tendono quindi a verificarsi nei primi 2-3 anni di vita ⁶ ed in quest'età è possibile valutare il rischio di sviluppo d'asma in rapporto a dati anamnestici, clinici e di laboratorio. Come si può vedere nella Tabella I, esistono criteri maggiori e minori di rischio ^{21,22}. La presenza di un criterio maggiore o di due minori all'età di 3 anni in un bambino con episodi frequenti di respiro sibilante aumenta il rischio che quel bambino sia asmatico in età scolare di 2,6-5,5 volte ^{21,22}. In pratica, un indice predittivo d'asma positivo è in grado di predire la presenza d'asma in età scolare nel 59%-76% dei soggetti, mentre un indice negativo è in grado di predire nel 95% dei soggetti l'assenza d'asma all'età di 6-13 anni ^{21,22}.

TAB. I.

Indice predittivo di asma (IPA) modificato. IPA modificato ²² vs IPA originale ²¹.

Modificati	Originali
Criteri maggiori	Criteri maggiori
1. Genitori con storia d'asma	1. Genitori con storia d'asma
2. Segni fisici di dermatite atopica	2. Segni fisici di dermatite atopica
3. Sensibilizzazione allergica a uno o più allergeni inalanti	3. Atopia
Criteri minori	Criteri minori
1. Sensibilizzazione allergica al latte, all'uovo o alle arachidi	1. Rinite allergica diagnosticata dal medico
2. Respiro sibilante al di fuori di raffreddori	2. Respiro sibilante al di fuori di raffreddori
3. Eosinofilia ematica = 4%	3. Eosinofilia ematica = 4%

Meccanismi e basi genetiche della marica allergica

Sono stati identificati tre loci associati sia con la DA sia con l'asma (5q 31-33, 11q13, e 13q 12-14) ²³. Questa osservazione è in accordo con i meccanismi immunologici comuni alle due condizioni cliniche quali valori elevati di IgE, eosinofilia periferica e tissutale, e produzione di citochine Th2 (IL-4, IL-5).

Prevenzione della marcia atopica

Sono state studiate diverse strategie di prevenzione che includono:

- l'allattamento materno e la dieta della nutrice;
- l'impiego di formule idrolizzate;
- l'introduzione ritardata di cibi semisolidi (divezzamento);
- le modificazioni della flora intestinale;
- l'impiego di farmaci antiallergici;
- l'immunoterapia specifica;
- il controllo ambientale.

Allattamento materno e dieta

Le restrizioni dietetiche durante la gravidanza non esercitano alcun effetto preventivo sulla comparsa di malattie allergiche nei figli con predisposizione genetica all'atopia ^{24,26}. L'effetto preventivo dell'allattamento al seno esclusivo non è confermato in tutti gli studi. In genere un allattamento al seno per un periodo breve (meno di 1-3 mesi) non sembra esercitare un effetto protettivo. Mentre un allattamento al seno che abbia una durata superiore ai 3 mesi potrebbe ridurre sia il rischio di asma sia di DA ²⁷.

La possibile inefficacia del latte materno può essere imputata alla presenza di allergeni assunti dalla madre durante l'allattamento e presenti nel latte materno ²⁸⁻³⁰. Infatti, una dieta di restrizione durante l'allattamento può potenziare l'effetto preventivo dell'allattamento al seno, ma l'effetto è limitato ai primi due anni di vita ^{31,32}. Pertanto la dieta nelle gravide e nelle nutrici non modifica la storia naturale a lungo termine delle malattie allergiche ²⁶.



Formule idrolizzate

Le formule ad idrolisi spinta possono ridurre l'incidenza di dermatite atopica a 18 mesi ^{26,33}. Questo effetto protettivo può prolungarsi fino al 7° anno di vita ¹³ ma non viene confermato da tutti gli studi ³⁴.

Introduzione ritardata di cibi semisolidi (divezzamento)

L'introduzione dei cibi semisolidi prima del 4° mese di vita si può associare ad una aumentata incidenza di DA ³⁵⁻³⁷ e di allergia alimentare nel primo anno di vita ³⁵ e ad aumentata probabilità di bronchite asmatiche ³⁸. Questi dati non sono stati sempre confermati anzi non mancano segnalazioni esattamente opposte cioè che una precoce introduzione (prima del sesto mese di vita) di latte vaccino ed uova ³⁹ o di cereali ⁴⁰ favorisca lo sviluppo di tolleranza verso questi alimenti e riduca la prevalenza di dermatite atopica.

Modificazioni della flora intestinale

Il razionale scientifico collegato all'impiego dei probiotici si fonda sulla possibilità che questo trattamento modifichi la produzione di IgA, aumenti la produzione di transforming growth factor- β , citochina ad effetto anti-infiammatorio, ed induca pertanto uno stato di tolleranza ⁴¹. È stato segnalato che il trattamento con *Lactobacillus rhamnosus* GG somministrato alla madre nelle ultime 2-4 settimane di gravidanza e ai neonati per i primi 6 mesi di vita riduce del 50% l'incidenza di D.A. all'età di 2-4 anni ma non ha alcun effetto preventivo sulla sensibilizzazione allergica e sulla comparsa di rinite allergica ed asma ⁴².

Impiego di farmaci antiallergici

La cetirizina somministrata alla dose di 0,25 mg/kg due volte al giorno per 18 mesi in bambini con DA e sensibilità agli acari e alle graminacee riduce l'incidenza di asma nei 36 mesi di follow-up ⁴³. Risultati simili erano stati precedentemente segnalati con l'impiego del ketotifene ⁴⁴ ma non sono stati recentemente confermati mediante l'impiego della levocetirizina.

Ruolo dell'immunoterapia

Bambini di 6-14 anni con rinite allergica da graminacee o betulla hanno un rischio ridotto di 2,5 volte di sviluppare asma se vengono trattati per 3 anni con immunoterapia specifica ⁴⁵. È importante valutare l'effetto a lungo termine di questa modalità di trattamento.

Controllo ambientale

La sensibilizzazione agli acari è uno dei fattori più importanti per il rischio di sviluppo d'asma ⁴⁶. L'impiego di coprimaterasso, copricuscino, copricoperta nella stanza dei genitori e in quella del bambino con DA e allergia alimentare (uova, latte, latte di soia) riduce il rischio di sensibilizzazione e di respiro sibilante nei 12 mesi di follow-up ⁴⁷.

Conclusioni

Le malattie allergiche rappresentano un problema sociale di notevole entità dal momento che possono interessare approssimativamente il 40-50% della popolazione europea. Negli ultimi anni si è osservato un notevole incremento di prevalenza di dermatite atopica, asma e rinocongiuntivite allergica. Questo aumento di prevalenza si è verificato in pochi anni e quindi non può trovare spiegazioni in modificazioni del patrimonio genetico individuale ma piuttosto in cambiamenti dello stile di vita tipici dei paesi occidentali. Ovviamente è importante cercare di ridurre questo andamento di prevalenza e ciò non potrà avvenire senza aver individuato i diversi fattori di rischio per lo sviluppo di malattie allergiche. In generale la storia naturale del soggetto allergico inizia con la sensibilizzazione agli alimenti con sviluppo di dermatite atopica seguita da sensibilizzazione agli inalanti e comparsa di asma e rinocongiuntivite. È comunque possibile che questa caratteristica sequenza non venga rispettata e che le diverse malattie siano contemporaneamente presenti nello stesso individuo. Ne consegue che il bambino allergico richiede sempre una valutazione complessa che non si limiti ad un singolo apparato.

Bibliografia

- ¹ Hahn EL, Bacharier LB. *The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood*. Immunol Allergy Clin N Am 2005;25:231-46.
- ² Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al. *The prevalence of childhood atopic eczema in a general population*. J Am Acad Dermatol 1994;30:35-9.

- ³ Wahn U. *What drives the allergic march?* Allergy 2000;55:591-9.
- ⁴ Yunginger J, Reed C, O'Connell E, et al. *A community-based study of the epidemiology of asthma*. Am Rev Respir Dis 1992;146:888-94.
- ⁵ Tariq S, Matthews S, Hakim E, et al. *The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:587-93.
- ⁶ Crestani E, Guerra S, Wright A, et al. *Parental asthma as a risk factor for the development of early skin test sensitization in children*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:284-90.
- ⁷ Martinez F, Wright A, Taussig L, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995;332:133-8.
- ⁸ Kulig M, Bergmann R, Niggemann B, et al. *Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens*. Clin Exp Allergy 1998;28:1397-403.
- ⁹ Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, et al. *Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic diseases*. Clin Exp Allergy 1998;28:671-8.
- ¹⁰ Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. *Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:613-7.
- ¹¹ Tomac N, Turan E, Ertan U, Ozmen S. *Cow's milk allergy as a risk factor for forthcoming wheezing attacks*. Allergy 2004;59:1017-8.
- ¹² Rhodes H, Thomas P, Sporik R, et al. *Early life risk factor for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:720-5.
- ¹³ Rhodes H, Thomas P, Sporik R, et al. *A birth cohort study of subjects at risk of atopy. Twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:176-80.
- ¹⁴ Zeiger R, Heller S. *The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1179-90.
- ¹⁵ Sigurs N, Hattvig G, Kjellman B, et al. *Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years*. J Allergy Clin Immunol 1994;94:757-63.
- ¹⁶ Schafer T, Heinrich J, Wjst M, et al. *Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1280-4.
- ¹⁷ Bergmann R, Edenharter G, Bergmann K, et al. *Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway diseases at 5 years*. Clin Exp Allergy 1998;28:965-70.
- ¹⁸ Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. *Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age*. Allergy 2000;55:240-5.
- ¹⁹ Guillet G, Guillet M. *Natural history of sensitizations in atopic dermatitis*. Arch Dermatol 1992;128:187-92.
- ²⁰ Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:925-31.
- ²¹ Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. *A clinical index to define the risk of asthma in young children with recurrent wheezing*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1403-6.
- ²² Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1282-7.
- ²³ Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. *Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment*. Pediatrics 2003;111:608-16.
- ²⁴ Falth-Magnusson K, Kjellman N. *Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy – a 5 year follow-up of a randomized study*. J Allergy Clin Immunol 1992;89:709-13.
- ²⁵ Hermann M-E, Dannemann A, Gruters A, et al. *Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation*. Eur J Pediatr 1996;155:770-4.
- ²⁶ Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:291-307.
- ²⁷ Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. *Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies*. J Pediatr 2001;139:261-6.
- ²⁸ Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ, et al. *Egg and cows' milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. Passage of gliadin into human breast milk. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women*. BMJ 1985;291:932-5.

- ²⁹ Troncone R, Scarcella A, Donatiello A, et al. *Passage of gliadin into human breast milk*. Acta Paediatr Scand 1987;76:453-6.
- ³⁰ Vadas P, Wai Y, Burks W, et al. *Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women*. JAMA 2001;285:1746-8.
- ³¹ Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, et al. *Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants*. Clin Exp Allergy 1989;19:27-32.
- ³² Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. *Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age*. Acta Paediatr 1999;88:7-12.
- ³³ Halcken S, Host A, Hansen L, et al. *Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "high-risk" infants*. Allergy 1992;47:545-53.
- ³⁴ Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, et al. *Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis*. Arch Dis Child 1997;77:4-10.
- ³⁵ Kajosaari M, Saarinen UM. *Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families*. Acta Paediatr Scand 1983;72:411-4.
- ³⁶ Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. *Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10 year longitudinal study*. Pediatrics 1990;86:541-6.
- ³⁷ Morgan J, Williams P, Norris F, et al. *Eczema and early solid feeding in pre-term infants*. Arch Dis Child 2004;89:309-14.
- ³⁸ Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, et al. *Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study*. BMJ 1998; 316:21-5.
- ³⁹ Zutavern A, von Mutius E, Harris J, et al. *The introduction of solids in relation to asthma and eczema*. Arch Dis Child 2004;89:303-8.
- ⁴⁰ Poole JA, Barriga K, Leung DYM, et al. *Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy*. Pediatrics 2006;117:2175-82.
- ⁴¹ Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. *Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:119-21.
- ⁴² Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. *Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow up of a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2003;361:1869-71.
- ⁴³ Warner J. *A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 month treatment and 18 months post-treatment follow-up*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:929-37.
- ⁴⁴ Iikura Y, Nasipitz C, Mikawa H, et al. *Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis*. Ann Allergy 1992;68:233-6.
- ⁴⁵ Moller C, Dreborg S, Ferdousi H, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study)*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.
- ⁴⁶ Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, et al. *Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. A prospective study*. N Engl J Med 1990; 323: 502-7.
- ⁴⁷ Nishioka K, Yasueda H, Saito H. *Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:28-32.

Apoptosis, airway inflammation and anti-asthma therapy

F.M. de Benedictis, D. de Benedictis*

Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; * Dipartimento di Pediatria, Università di Perugia

Allergic asthma is characterized by chronic airway inflammation, dominated by allergen-specific CD4⁺ T cells which produce Th2-type cytokines (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). These cytokines orchestrate the pulmonary inflammatory response by enhancing local recruitment and survival of different inflammatory cells such as mast cells, eosinophils and neutrophils. Neutrophilic airway inflammation, which is probably mediated by epithelial-derived IL-8, is strongly associated with severe corticosteroid-resistant asthma and sudden-onset fatal asthma.

Dysregulation of apoptosis (a controlled sequence of events leading to the death of cells without release of harmful substances into the surrounding area) has been implicated in a range of diseases including tumours, neurodegenerative disorders, autoimmunity and, perhaps, allergic asthma. However, not all the cellular targets whose dysregulated apoptosis may determine a gain of function that perpet-

uates asthmatic inflammation, have been clearly identified. This review describes the main apoptotic pathways of the immune system and discusses the mechanisms of dysregulated apoptosis which probably play a pathogenetic role in allergic asthma. The pro-apoptotic activities of new "biological" therapies and traditional anti-asthmatic drugs are also analysed.

Mucosal immune system homeostasis and common apoptotic pathways

Despite constant exposure to external and auto-antigens, the immune system tends to maintain a state of equilibrium (homeostasis) which allows it to respond effectively to new antigenic challenges. After an adaptive response to foreign substances, the immune system returns to a resting state, so that lymphocyte number and functional status are reset at the pre-immunization level. The immune response ends in apoptosis of expanded lymphoid populations that are no longer needed, and is equally active in T and B cells as well as among antigen-presenting cells.

Membrane blebbing, cell shrinkage, chromatin condensation and DNA fragmentation are followed by rapid engulfment of apoptotic bodies by neighbouring phagocytic cells, without any inflammatory reaction. Most morphological changes in apoptotic cells are caused by a set of homologous cysteine proteases belonging to the large caspase family, that are specifically activated upon stimulation of death receptors, such as those derived from the Tumour Necrosis Factor (TNF) superfamily.

Another apoptotic pathway, the mitochondrial, is activated in response to extracellular stimuli and internal insults, such as DNA damage. Proteolysis or dephosphorylation activates pro-apoptotic members of the B-cell lymphoma protein-2 (Bcl-2) family (a 25 kDa protein residing on the mitochondrial outer membrane), such as Bax, Bad, Bid or Bim, and induces cytochrome c release from mitochondria. Cytochrome c associates with Apaf-1, a caspase-activating protein, to form a large ternary protein structure called apoptosome, which recruits and activates pro-caspase 9 to trigger the final cascade of the apoptotic process. Cross-talking and integration between these two apoptotic pathways is provided by Bid, but is usually minimal since the pathways operate largely independently of each other.

Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum also underlies caspase activation, particularly pro-caspase 12 and in turn pro-caspases 3, 6 and 7, leading to cleavage of other target enzymes, such as endonuclease, calpain and calcineurin. Ionomycin or T-cell receptor (TcR) ligation seem to control this pathway *in vitro*.

Peripheral T cell stimulation by antigens or superantigens initiates clonal expansion leading to death of most activated cells. Activation-induced cell death (AICD) is mediated by the interaction between CD95 (*Fas*-APO-1) and its ligand (*Fas*-L). The *Fas*/*Fas*L system appears to be involved in elimination of inhaled foreign substances, therefore preventing life-threatening reactions. Mice that have inhaled particulate antigens show a progressive decrease of infiltrating lymphocytes in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, a feature which is evident the first day after challenge. In parallel, there is an increase of interleukin (IL)-10 production in the pulmonary parenchyma and up-regulation of some Th1 cytokines. *Fas* deficiency, specifically on T cells, is sufficient to induce delayed resolution and persistent Th2 inflammation in the lung after allergen challenge in a murine model. Inflammation persists in the absence of additional allergen exposure and has many of the pathological features of human asthma. Interestingly, all these features can be reproduced by the adoptive transfer of IFN- γ -deficient T cells.

Cytokine withdrawal at the end of a proliferative response also underlies T-cell apoptosis and, like AICD, down-regulates the immune response. The number of lymphocytes in the lung depends on the balance among their entry, exit, proliferation and cell death. Thus, a physiological homeostasis at the mucosal surfaces seems to be



maintained by an apoptotic pathway which exerts a careful control on any potentially reactive immune cell. A central regulatory mechanism may reside in intraepithelial dendritic cells and alveolar macrophages which are committed to phagocytosis of apoptotic bodies.

Impaired apoptosis, allergy and airway inflammation

In allergic asthma, features of impaired pulmonary eosinophil and T lymphocyte apoptosis have been assessed by terminal deoxynucleotidyl transferase dNTP nick end-labelling and cell morphology. In an animal experimental model, local allergen challenge displayed a significant impact on peripheral neutrophil number and survival, thus underlining the role that neutrophil apoptosis and macrophage removal play in the resolution of allergic inflammation. Moreover, lymphocytes from BAL are resistant to apoptosis after allergen inhalation, whereas peripheral blood lymphocytes are not.

Th2-type cytokines appear to have a dramatic effect on the survival of infiltrating cells in the lung in response to inhaled allergens. *Fas* mRNA is down-regulated in a dose-dependent manner in T cells treated with IL-4 and in eosinophils treated with IL-5. Transgenic mice expressing IL-4, IL-5 and IL-9 within the lung accumulate inflammatory cells in BAL fluid, thus resembling the characteristic feature of allergic asthma. On the other hand, other cytokines such as IFN- γ , IL-2, or Transforming Growth Factor (TGF)- β , sustain the apoptotic pathway and maintain immunological homeostasis of the lung by up-regulating *Fas* mRNA and receptor at the surface of T lymphocytes and other infiltrating neighbouring cells.

Apoptotic eosinophils have rarely been seen in biopsies of airway tissues. After allergen challenge in guinea pigs, eosinophils appear to

be eliminated from airways through alternative mechanisms, such as egression into the lumen and subsequent mucociliary clearance. Even if eosinophil apoptosis in the lung has not been compellingly demonstrated, the hypothesis that these cells are eliminated through apoptosis followed by macrophage engulfment cannot be refuted. Apoptotic cells may be engulfed so rapidly that they are not detected in tissue.

Targeting apoptosis to control airway inflammation

For many scientists, targeted therapy is defined as a drug with a focused mechanism that specifically acts on a well-defined target or biologic pathway that, when is inactivated, causes regression of the pathological process. Monoclonal antibodies directed against surface molecules or cytokine receptors represent some of the new "biological" approaches in the treatment of cancer and autoimmune diseases. In the past years, the complex frame of cellular and biochemical interactions which characterize asthma favoured the development of therapeutic approaches targeted towards specific key steps of allergic inflammation (e.g. elevated immunoglobulin E (IgE), IL-4, IL-5). Such immunological interventions were principally based on evidence from animal studies (e.g. knock-out mice models) and on the well-known Th2-type cytokine paradigm in allergic asthma. However, most of these interventions were not associated with impressive outcomes in clinical trials.

Selected references

Spinozzi F, de Benedictis D, de Benedictis FM. *Apoptosis, airway inflammation and anti-asthma therapy*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:287-295.

de Benedictis FM, de Benedictis D, Spinozzi F. *Apoptosis in asthma*. In: Preedy VR, ed. *Modern insight into disease from molecule to man: apoptosis*. Enfield, NH, USA: Science Publishers (in press).

Sabato 18 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA LEPTIS MAGNA

Brain Storming su prevenzione delle malattie allergiche

CONDUCONO

M. Fiore, V.L. Miniello

Quanto funziona la prevenzione, la sua rilevanza clinica, se e a chi applicarla

Prevenzione farmacologica delle malattie allergiche

S. Tripodi

Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", Roma

Nell'ambito della prevenzione delle malattie allergiche ci limiteremo, per brevità, a trattare la possibilità di prevenzione primaria tramite l'impiego dei pro-prebiotici in pazienti a rischio, di alcuni antistaminici nella prevenzione secondaria dell'asma in bambini affetti da dermatite atopica (DA) e/o Rinite allergica (RA) o dell'immunoterapia specifica (ITS), sia per via sottocutanea (SCIT) che sublinguale (SLIT), per prevenire l'insorgenza di asma in bambini affetti da RA.

Probiotici e prebiotici

Esistono dati epidemiologici a favore dell'ipotesi che la presenza nelle feci di alcuni microrganismi (virus dell'epatite A, toxoplasma gondii, helicobacter pylori) sia inversamente correlata ai livelli di IgE e alla comparsa della sensibilizzazione allergica. Sarebbe, in altre parole, che la stimolazione microbica dell'epitelio intestinale eserciti un'azione protettiva contro le malattie allergiche, probabilmente per inibizione delle citochine rilasciate durante la risposta Th2-mediata dell'ospite contro le infezioni. Sulla base di tali evidenze alcuni ricer-

catori sostengono che la pressione antigenica continuamente esercitata dalla colonizzazione batterica del tratto gastrointestinale possa prevenire o, comunque, essere coinvolta nello sviluppo delle malattie allergiche. Queste premesse hanno aperto la strada a tutta una serie di studi clinici tesi a valutare il presunto effetto protettivo, e dunque preventivo, degli enterobatteri sullo sviluppo dell'allergia. Il primo di tali studi¹, un trial randomizzato e controllato svolto in Finlandia ha evidenziato che la somministrazione del Lactobacillus GG (LGG) alla madre per 2 settimane prima del parto e poi o alla madre o al bambino per i primi 6 mesi, avrebbe indotto una riduzione dell'incidenza della dermatite atopica del 46% rispetto al gruppo di controllo. Il trattamento non ha modificato, tuttavia, né i livelli di IgE totali e di quelle specifiche per gli alimenti, né gli altri indici immunologici. In realtà lo studio è viziato da gravi bias metodologici²: infatti non si sa quante madri e, rispettivamente, quanti bambini dopo la nascita e per quanto tempo hanno assunto direttamente il LGG, non è riportata la % di bambini che sviluppano la DA nei due bracci (latte materno, seno) del gruppo controllo, infine c'è un *drop-out* del 17% che inficia la significatività statistica applicando l'analisi dello scenario peggiore. Si resta

TAB. I.

□ = miglioramento DA, □ = peggioramento DA, = nessuna differenza, + = effetto solo in pazienti IgEs/SPT positivi.

	pro/prebiotico	timing (parto)	mal. allerg.	DA	SPT/IgE	qualità metodologica
Isaksson, 2001	LGG	4w6m	-	↓	-	Drop-out= 17% NO Analisi Intergruppo
Kukkonen, 2007	L. R1, RHEB1	4w6m	-	↓	-	Drop-out=26%
Taylor, 2007	LGG	8m	-	↑	↑	Drop-out= 21%
Abrahamsson, 2007	L. Ra	4w12m	-	↓	-	Cecità non chiara Drop-out= 19%
Moro, 2008	GOS + FOS	8m	na	↓	na	Cecità non chiara Drop-out= 20%
Kopp, 2008	LGG	4-8w6m	↑ Wheezing	=	=	Ottima (anche con lo scenario peggiore)

meravigliati come una prestigiosa rivista come "Lancet" abbia potuto pubblicare tale articolo. Recentemente, infatti, lo studio è stato ripetuto in maniera molto più rigorosa, dando almeno per 3 mesi a tutti i neonati, sia allattati al seno sia artificialmente, il LGG e non c'è stato alcun effetto preventivo, anzi nel gruppo attivo si è avuta una maggior incidenza di wheezing³. Nella Tabella I è riportata un'analisi sintetica dei lavori recenti di prevenzione con i pre-probiotici. Tali dati concordano con i risultati del più grosso studio osservazionale (*Allergyflora*) che sia stato condotto per valutare l'influenza della colonizzazione spontanea sullo sviluppo di DA ed atopia e che ha escluso un effetto protettivo sia dei lattobacilli che dei bifido batteri⁴.

Farmaci antistaminici

Il chetotifene è stato il primo farmaco utilizzato in due studi nella prevenzione delle manifestazioni allergiche e dell'asma in bambini con, rispettivamente, DA o familiarità per asma e/o rinite atopica, ma entrambi presentano numerosi e pesanti difetti metodologici^{5,6}. Nei soggetti trattati l'insorgenza di asma era comunque significativamente meno frequente rispetto ai soggetti che avevano assunto placebo, e cioè 13,1% versus 41,6% nello studio di Iikura e collaboratori [$p < 0,001$; *Number Needed to Treat* (NNT) = 3,5 95% CI 2,49-7,68]², e 9% versus 35% in quello di Bustos et al. ($p = 0,003$; NNT = 3,8 95% CI 2,7-11,3)³. Entrambi sono criticabili per la scarsa precisione della metodologia della randomizzazione e della cecità degli osservatori. Nello studio ETAC (*the Early Treatment of the Atopic Child study*), internazionale multicentrico, prospettico, randomizzato, doppio cieco contro placebo, è stato usata la cetirizina, per 18 mesi in lattanti (età 12-24 mesi) affetti da DA la cui severità era valutata tramite lo SCORAD, e con almeno un familiare di 1° grado allergico⁷. Lo studio ha confermato la sicurezza del farmaco pur utilizzato a dosaggio alto e continuativamente per ben 18 mesi. L'analisi dell'*Intention To Treat* globale non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'insorgenza di asma con l'eccezione del sottogruppo di lattanti con IgE specifiche positive per graminacee e per acari della polvere in cui l'asma si era verificata, rispettivamente, nel 27,8% contro il 58,8% del placebo ($p = 0,002$; NNT = 3,2; 95% CI 1,97-12,63), e nel 28,6% versus 51,5% del placebo ($p = 0,005$; NNT= 4,4 95% CI 2,61-17,97). Purtroppo tali risultati scaturiscono dall'analisi a posteriori dei sottogruppi, che quindi non sono stati randomizzati in precedenza per tale variabile. Le analisi di sottogruppo servono a pianificare ulteriori studi ed in effetti è quello che è stato fatto con uno studio di durata analoga, iniziato nel 2001, l'EPAAC (*Early Prevention of Asthma in Atopic Child*) che ha utilizzato la levocetirizina in bambini affetti da DA e stratificati in partenza sulla base delle sensibilizzazione a graminacee o acari. Purtroppo i risultati dello studio sulla prevenzione dell'asma non sono stati ancora resi noti, anche se

lo studio si è ormai concluso da alcuni anni, e gli unici dati pubblicati sono solo quelli sulla sicurezza del farmaco.

Immunoterapia allergene specifica (ITS)

Già nel '68 Johnston aveva affermato che l'ITS preveniva l'insorgenza di asma in modo dose-dipendente⁸. Negli anni più recenti uno studio danese, il PAT Study ha randomizzato in aperto più di 200 bambini con rinite allergica da pollini di betulla o graminacee, con o senza asma, per un ciclo di SCIT o placebo⁹. Dopo tre anni di trattamento, il follow-up ormai è arrivato al decimo anno, i bambini del gruppo placebo hanno sviluppato asma in maniera significativamente maggiore rispetto al gruppo trattato (OR 2,52). Va peraltro sottolineato che lo studio PAT, che si prefiggeva di arruolare solo pazienti affetti da rinite allergica, ha, di fatto, arruolato inconsapevolmente anche bambini con asma stagionale, intermittente, il che ha potuto creare una distorsione nella distribuzione dei pazienti e nella interpretazione dei dati.

Per quanto riguarda l'ITS per via sublinguale (SLIT) il primo studio in ottica preventiva è stato quello di Novembre et al. pubblicato nel 2004, ed è un trial randomizzato in aperto¹⁰. Ha esaminato 113 bambini con un'età media di 7,7 anni (range 5-14) affetti da rino-congiuntivite allergica da graminacee, ma non asma all'arruolamento, trattati con SLIT (ALK-Abellò) con schema pre-costagionale (febb-giu) per 3 anni o, in alternativa, con terapia farmacologica standard. A parte l'efficacia sui sintomi (nel 2° anno) e sul consumo dei farmaci (2° e 3° anno), lo studio ha documentato al termine dei 3 anni un significativo aumento del rischio di sviluppare asma nel gruppo di controllo con un OR = 3,1 (95% IC 1,5-10). Purtroppo lo studio ha un importante limite metodologico. Non tanto che sia in aperto, dato che lo stesso Sackett, padre dell'EBM, indica come criterio fondamentale per un trial una corretta randomizzazione, mentre la cecità è un criterio secondario, ma piuttosto che ci sia stato un *drop-out* del 21% per l'*outcome* prevenzione dell'asma a 3 anni. Applicando lo scenario peggiore a tali dati, i risultati perdono la significatività statistica. Recentemente Marogna et al. hanno pubblicato uno studio, anche questo randomizzato ed in aperto, in cui sono stati trattati 144 bambini (età media 10 anni) con SLIT (Anallergo) e schema perenne per 3 anni, nel 68% dei casi per acari e nel 28% per graminacee (essendo i restanti casi 4 pazienti trattati per betulla ed 1 solo per parietaria)¹¹. Tutti erano affetti da RA e nel 60% circa anche da asma intermittente, definita secondo i criteri GINA. Il gruppo di controllo era costituito da 72 bambini (randomizzazione 2:1 per motivi etici) con caratteristiche cliniche basali non significativamente diverse, fatta eccezione per un symptom-medication-score (SMS) statisticamente diverso, ma clinicamente irrilevante. Dopo l'anno di run-in il gruppo trattato con la SLIT ha avuto un miglioramento dell'SMS già dal 1° anno e che si è accentuato

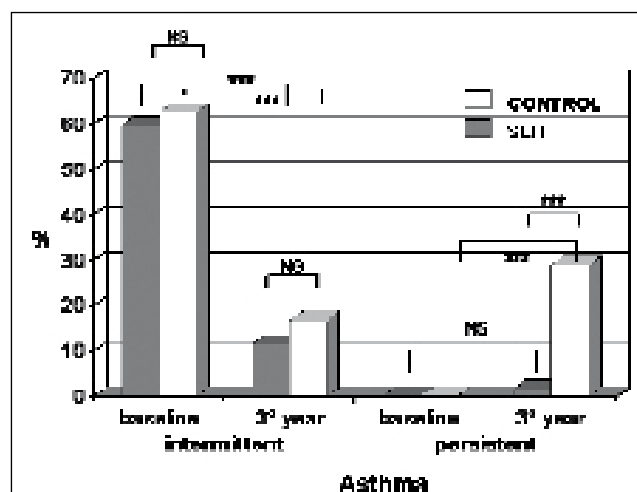


FIG. 1.

Da Marogna et al., 2008¹¹, mod.



successivamente, ed alla fine dei 3 anni una minor incidenza di test positivo alla metacolina, di una ridotta comparsa di nuove sensibilizzazioni e, soprattutto, di una minor incidenza di asma persistente rispetto al gruppo trattato solo con i farmaci (Fig. 1). Il *drop-out* dello studio è stato limitato, esattamente del 9,3%, ma ciò nonostante abbiamo, per coerenza, applicato il calcolo dello scenario peggiore che non ha modificato la significatività statistica del risultato ($p = 0,006$). Da esso si può calcolare un NNT di circa 7 (95% IC 4-22): cioè bisognerebbe trattare 7 bambini con la SLIT per essere sicuri di prevenire l'insorgenza di asma in 1 di loro proprio grazie alla terapia, che visto l'*outcome* ci pare molto importante, pur se con il limite di un intervallo di confidenza abbastanza ampio.

Ovviamente se questo studio fosse stato condotto in DBPC la forza della sua evidenza sarebbe stata maggiore: ma ad oggi è la migliore dimostrazione preventiva della SLIT in pediatria che sia stata pubblicata.

Bibliografia

- 1 Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2001;357:1076-9.
- 2 Matricardi PM. *Probiotics against allergy: data, doubts, and perspectives*. Allergy 2002;57:185-7.
- 3 Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation*. Pediatrics 2008;121:e850-6. Epub 2008 Mar 10.
- 4 Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, et al. *Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:343-50. Epub 2007 Jun 29.
- 5 Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, et al. *Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis*. Ann Allergy 1992;68:233-6.
- 6 Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ, et al. *Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study*. Clin Exp Allergy 1995;25:568-73.
- 7 ETAC Study Group. *Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double blind randomised placebo controlled trial: first results of ETAC*. Pediatr Allergy Immunol 1998;9:116-24.
- 8 Jacobsen L, Valovirta E. *How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma?* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:556-60.
- 9 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. (The PAT investigator group). *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study*. Allergy 2007;62:943-8.
- 10 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- 11 Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. *Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.

Dietetica

G. Monti

Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza
dell'Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita,
ASO O.I.R.M., S.Anna, Torino

La possibilità di prevenire o ritardare la comparsa delle malattie allergiche rappresenta un importante obiettivo scientifico dagli inconfutabili risvolti economici e sociali, considerato il notevole incremento della prevalenza e della morbilità di tali affezioni negli ultimi decenni. Per quanto riguarda la prevenzione *dietetica* dell'atopia, che si propone di ridurre la frequenza di sensibilizzazione verso i più comuni trofoallergeni e/o di ridurre o ritardare la comparsa delle malattie allergiche tramite opportuni accorgimenti dietetici, gli studi ad oggi condotti mostrano *risultati contraddittori e talora non confrontabili*, per una diversa *selezione dei pazienti* (tutti i bambini o soltanto quelli ad alto rischio atopico; definizione non univoca di questi ultimi), per le *diverse malattie atopiche valutate* (eczema e/o allergia alimentare, asma, rinite ...), per la *durata del follow-up* (bambini seguiti fino ai

12 mesi, 2 anni, 6 anni ...) e per la *diversità nel disegno dello studio* (solo alcuni studi sono randomizzati; per alcuni tuttavia la randomizzazione non sarebbe a priori eticamente proponibile, ad esempio quando si voglia confrontare l'effetto preventivo dell'allattamento al seno versus l'utilizzo di un latte formulato ipoallergenico).

Sono pochi tra quelli pubblicati gli studi ampi e ben condotti dal punto di vista metodologico; recentemente inoltre quattro studi sono stati esclusi dalla revisione Cochrane ¹ per l'accusa di frode scientifica mossa al primo autore.

Per tutti questi motivi, sono state pubblicate nel 2008 dall'AAP ² e dalla SP-EAACI ³ nuove raccomandazioni in tema di prevenzione dietetica delle malattie allergiche, che sostituiscono in parte le precedenti e che possono essere così sintetizzate:

- Per quanto riguarda il ruolo della prevenzione dietetica in gravidanza, non vi sono evidenze che restrizioni dietetiche alla gestante possano prevenire l'insorgenza di malattia allergica nel nascituro. Studi recenti mettono in forte dubbio il razionale di tale intervento, in quanto suggeriscono che la sensibilizzazione allergica non avvenga in utero, bensì esclusivamente nella vita extra-uterina ⁴, o che tale sensibilizzazione possa avvenire in utero, senza rivestire però alcun significato clinico-prognostico sullo sviluppo di malattia allergica futura, rappresentando un fenomeno aspecifico destinato a scomparire spontaneamente nel tempo ⁵. L'eliminazione in gravidanza dei principali trofoallergeni (inclusi latte e uova) non sembra avere effetto protettivo sullo sviluppo di dermatite atopica (DA) a 18 mesi di vita; l'effetto preventivo dell'eliminazione delle arachidi dalla dieta della gestante sullo sviluppo di allergia all'arachide nel bambino non è stato dimostrato con certezza.
- La dieta materna in allattamento non sembra avere alcuna efficacia preventiva sullo sviluppo di malattie allergiche nel bambino, con l'unica possibile eccezione della DA; sono necessari però ulteriori studi per confermare o meno quest'ultimo punto.
- L'allattamento materno esclusivo, qualora protratto per almeno 4-6 mesi, riduce il rischio di comparsa della DA e dell'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) nel bambino, ma solo nei soggetti ad alto rischio; esso ha un'efficacia preventiva sullo sviluppo di DA e APLV sovrapponibile a quella di alcuni latti formulati ipoallergenici (a base di proteine estensivamente idrolizzate), mentre non sono disponibili dati sull'efficacia preventiva delle formule a base di proteine intere di soia o di aminoacidi. Non sembra avere invece alcuna efficacia preventiva sullo sviluppo di asma allergico nella seconda-terza infanzia, potendone addirittura aumentare il rischio di comparsa.
- Gli alimenti solidi non devono essere introdotti prima dei 4-6 mesi, ma mancano evidenze convincenti che la ritardata introduzione (dopo i 6 mesi) degli allergeni maggiori (proteine di latte, uovo, pesce, frutta a guscio, arachide) possa avere un'efficacia preventiva sullo sviluppo di malattie allergiche nel bambino.

Sono senz'altro necessari ulteriori studi, ben condotti dal punto di vista metodologico, che valutino su ampie casistiche gli effetti a lungo termine degli interventi di prevenzione dietetica, al fine di poter trarre conclusioni definitive in merito alla loro efficacia.

Bibliografia

- 1 Osborn DA, Sinn J. *Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants*. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003664.
- 2 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas*. Pediatrics 2008;121:183-91.
- 3 Høst A, Halken S, Muraro A, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:1-4.
- 4 Bønnelykke K, Pipper CB, Bisgaard H. *Sensitization does not develop in utero*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:646-51.
- 5 Rowe J, Kusel M, Holt BJ, et al. *Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1164-73.

Spazio Commissione ITS

COORDINATORE

M. Duse

CONDUCONO

M. Duse, F. Marcucci

L'ITS prescritta con rigore e/o buon senso: cioè?

M.A. Tosca

UO Pneumologia e Centro Malattie Allergiche, Ist. G. Gaslini, Genova

Introduzione

Prescrivere l'immunoterapia specifica (ITS) con rigore e "buon senso" dovrebbe corrispondere a prescrivere non solo secondo le indicazioni delle linee guida (ARIA, GINA e PRACTALL)¹⁻³, ma soprattutto valutando il singolo caso clinico, ovvero il paziente che abbiamo davanti a noi. Inoltre quando decidiamo di prescrivere l'ITS, dobbiamo essere consci del fatto che abbiamo, oltre ai documenti ufficiali che ne consigliano l'uso in campo pediatrico, anche dati convincenti sul suo meccanismo d'azione. L'ITS è infatti l'unica terapia "causale" delle malattie allergiche, in quanto ha come obiettivo primario il ripristino di una risposta "fisiologica" all'allergene stesso, orientata in senso Th1 e T regolatorio. L'ITS è infatti in grado di agire fundamentalmente attraverso due meccanismi: la cosiddetta "immunodeviiazione" ovvero il passaggio da un profilo linfocitario di tipo Th2 ad un profilo di tipo Th1 e l'induzione di meccanismi di tolleranza, come recentemente dimostrato^{4,5}.

Da un punto di vista pratico, quando pensiamo di prescrivere l'ITS, dobbiamo tener conto di:

- 1) Tipo di patologia allergica respiratoria e sua gravità.
- 2) Tipo di sensibilizzazione.
- 3) Un aspetto peculiare: i "Polisensibilizzati".
- 4) Aspetti pediatrici: indicazioni e gestione pratica dell'ITS.

1) Tipo di patologia allergica respiratoria e sua gravità

L'ITS è consigliata per il paziente affetto da rinite e/o asma allergica, in cui sia dimostrato un chiaro legame tra la sensibilizzazione IgE specifica, l'esposizione all'allergene e l'esordio della sintomatologia⁶.

Rinite allergica: Il documento ARIA¹ suggerisce l'impiego dell'immunoterapia specifica nei pazienti con forme persistenti o intermittenti moderato-gravi, in eventuale associazione al trattamento farmacologico. A queste indicazioni, che sono valide sia nell'adulto che nel bambino, si aggiunge l'importante ruolo che l'ITS può esercitare sulla storia naturale della malattia allergica e sulla progressione verso la polisensibilizzazione. Nei pazienti con rinite il rischio di sviluppare asma è decisamente elevato⁷, ed è proporzionalmente maggiore nelle riniti di maggiore gravità clinica⁷. Esistono studi che dimostrano un effetto preventivo sulla progressione della rinite ad asma sia per la via iniettiva (SCIT), che per la via sublinguale (SLIT). Per la prevenzione dell'asma il livello di evidenza è di tipo Ib¹.

Asma allergica: Le indicazioni all'immunoterapia sono state recentemente oggetto di trattazione specifica sia nelle Linee Guida GINA², che nel recente documento PRACTALL³. In particolare le linee Guida GINA affermano che "L'ITS può essere indicata nei pazienti con asma allergica, da lieve a moderata, specialmente quando l'asma è associata a rinite. L'immunoterapia inoltre non deve essere somministrata a pazienti con asma grave persistente o non adeguatamente controllata dalla terapia". Pertanto la prescrizione della SLIT nei pazienti con asma allergico deve essere presa in considerazione nei casi di asma allergico lieve o moderato (dopo stabilizzazione del quadro clinico, anche con una terapia farmacologica continuativa) in particolare quando i sintomi siano scatenati in maniera predominante dall'esposizione all'allergene e quando il periodo di esposizione sia particolarmente

prolungato. In questi casi lo scopo è di ridurre l'utilizzo dei farmaci, in particolare nei pazienti che non desiderano assumere terapie a lungo termine o che hanno importanti effetti collaterali.

In conclusione sia nei pazienti con rinite, che in quelli con asma, l'obiettivo del trattamento con ITS è il miglioramento clinico, ovvero la riduzione dei sintomi respiratori e del consumo di farmaci, ma soprattutto "la cura" della malattia, che si può ottenere solo attraverso un trattamento "eziologico" specifico, che agisca appunto rimodulando la risposta immunitaria verso l'elemento causale, ovvero trasformando la risposta IgE mediata in una risposta fisiologica e di "tolleranza" all'allergene stesso.

2) Tipo di sensibilizzazione

Al momento attuale sono disponibili almeno cinque studi di metanalisi che hanno valutato l'efficacia della SLIT per il trattamento delle allergopatie respiratorie anche in campo pediatrico⁸⁻¹². I dati e le conclusioni derivanti dalle metanalisi non sono tuttavia del tutto concordanti o univoci per quanto concerne l'efficacia della SLIT verso i singoli allergeni. La sensazione che si ottiene dalla revisione di tali dati, soprattutto nelle sub-analisi, è che l'ITS per estratti pollinici in genere funzioni meglio di quella per acari della polvere, anche se recentemente è stata pubblicata un'ulteriore metanalisi¹³ in cui non sono state dimostrate differenze significative, in termini di efficacia, tra la SLIT per allergeni perenni e quella per pollini. Una possibile spiegazione della diversa efficacia della SLIT nei diversi studi condotti in pazienti allergici agli acari, potrebbe parzialmente derivare dalla dose di allergene maggiore somministrata: infatti negli studi che utilizzano dosaggi elevati, l'efficacia è decisamente superiore rispetto a studi, in cui vengono utilizzati trattamenti a dosaggi inferiori, anche se non si possono del tutto confrontare ITS di diversi produttori e differenti unità di standardizzazione. Non vi sono tuttavia prove convincenti del fatto che un particolare dosaggio funzioni meglio rispetto ad un altro. Al momento attuale rimane infatti confermato che la dose efficace di allergene per la SLIT vari da 5 a 375 volte la dose somministrata con la via iniettiva e soprattutto che per una corretta valutazione del reale ruolo e dell'efficacia della ITS vanno considerati sempre la qualità degli estratti, la dose assunta e lo schema posologico adottato¹⁴. Inoltre emerge dalle varie meta-analisi la notevole eterogeneità dei trials considerati in quanto sono piuttosto carenti i criteri di uniformità dei vari studi, che dovrebbero invece seguire indicazioni comuni derivati dalle Linee Guida internazionali CONSORT. Questo aspetto appare fondamentale per rivalutare appieno l'efficacia dell'ITS nel confronto tra singoli estratti (allergeni perenni e stagionali), dello stesso produttore o produttori diversi.

3) Un aspetto peculiare: i "polisensibilizzati"

Un particolare aspetto, peraltro molto frequente nella pratica clinica è rappresentato dal riscontro di "polisensibilizzazione" ovvero sensibilizzazione a più allergeni inalanti. L'ITS è in grado di modificare la storia naturale della reazione allergica, ma a tale scopo va avviata precocemente, preferibilmente nel soggetto monosensibilizzato. Tale caratteristica è una condizione più frequente nell'età pediatrica, mentre è tipico della malattia respiratoria allergica dell'adulto il fenomeno della "polisensibilizzazione" ovvero la sensibilizzazione a più allergeni inalanti. Circa l'80% degli adulti risulta infatti essere polisensibilizza-





to¹⁵, ma anche in campo pediatrico tale fenomeno è in crescendo. Infatti da alcuni studi effettuati recentemente^{16,17}, risulta che, nell'ambito di pazienti pediatriche, afferenti a centri pneumo-allergologici, il numero di soggetti sensibilizzati a più allergeni, all'età di 3 anni, è pari a circa il 20% del campione studiato, all'età di 7 anni raggiunge il 42%, all'età di 11 anni ben il 60% dei soggetti risulta essere polisensibilizzato¹⁶. In un altro studio, condotto in bambini, che hanno presentato wheezing, nel corso del primo anno di vita, solo il 24% dei soggetti risulta essere sensibilizzato ad allergeni, a tre anni il 53%, a sette anni il 64%. È però importante notare che all'età di un anno risultano tutti sensibilizzati ad un solo allergene, mentre all'età di 5 anni il 24% ed all'età di 7 anni ben il 57% risulta polisensibilizzato¹⁷. Va comunque sottolineato che nella gran parte dei casi, alcune sensibilizzazioni non sono accompagnate da sintomi clinicamente rilevanti. Va precisato che non è sufficiente essere sensibilizzato ad uno o più allergeni, ovvero presentare una positività ai test cutanei o la presenza di IgE sieriche specifiche, per sviluppare risposte clinicamente rilevanti agli allergeni ai quali si risulta sensibilizzati. Si può infatti correttamente parlare di "allergia" solo quando è documentabile una sintomatologia clinica correlabile all'esposizione all'allergene/i a cui il soggetto risulta sensibilizzato. Bisogna quindi dimostrare sempre un rapporto "causa-effetto" tra l'esposizione all'allergene, a cui si presenta sensibilizzazione e la comparsa di una risposta clinica. A tale scopo si può ricorrere, oltre che ad un'attenta anamnesi mirata ad individuare l'allergene "causale", a test di provocazione specifici (nasale e/o congiuntivale) al fine di valutare la risposta clinica ad un'esposizione diretta e naturalmente "dosata" all'allergene sospetto. Con tali test è anche possibile definire il grado di reattività allergene-specifica (o "dose soglia") che stabilisce diversi livelli di gravità della risposta clinica all'allergene testato: questo aspetto ci aiuta nella scelta dell'allergene da privilegiare nella prescrizione dell'ITS. Ma talvolta, grazie all'esecuzione di test di provocazione, si possono individuare più allergeni in grado di indurre una risposta clinicamente rilevante nel paziente: in tal caso si può procedere alla somministrazione di un'immunoterapia "singola", ma contenente una miscela di allergeni, in percentuali diverse (nell'ambito di famiglie botaniche "cross-reattive"), con alcuni vantaggi sul piano dell'efficacia o, come più spesso viene consigliato, due o più immunoterapie contemporaneamente e/o successivamente. Da un punto di vista pratico, si può partire dalla prescrizione di un allergene clinicamente importante nel determinare la gravità e/o la durata della sintomatologia presentata dal paziente, successivamente si può avviare un trattamento per allergeni che producono sintomi meno gravi e/o per un tempo minore. Mancano però ad oggi un numero sufficiente di studi disegnati per valutare l'efficacia dell'ITS in queste peculiari condizioni.

4) Aspetti pediatrici: indicazioni e gestione pratica dell'ITS

L'ITS deve essere iniziata preferibilmente prima della cronicizzazione dei sintomi, dell'esordio di "polisensibilizzazione" e dei processi di remodelling tipici dell'età adulta, pertanto il candidato ideale rimane il paziente pediatrico, con rinite e/o asma allergica, che ha maggiori possibilità di evolvere in maniera favorevole, verso una possibile "guarigione", nell'ambito di un sistema immunitario ancora in via di maturazione. Recenti studi hanno dimostrato una notevole sicurezza anche nel bambino di età prescolare¹⁸. L'ITS va comunque avviata in un paziente clinicamente stabile, pertanto è necessario che lo specialista o lo stesso pediatra valuti il bambino prima di avviare un'immunoterapia specifica. Sarebbe preferibile eseguire sempre una spirometria: nel paziente pediatrico collaborante con asma o equivalenti asmatici, ma anche nel paziente con rinite allergica, vista la possibilità, anche nel paziente con "solo" rinite, di avere anche un interessamento bronchiale. Le linee guida GINA² raccomandano la somministrazione dell'estratto in pazienti con asma intermittente e/o persistente lieve, ben controllati dalla terapia, con un FEV₁ > 80%. È da escludere la prescrizione dell'ITS in pazienti non ben controllati dalla terapia e/o con un

FEV₁ < 80% del predetto. In tal caso, laddove si riscontri un'alterazione delle prove di funzionalità respiratoria, sarà necessario avviare prima dell'ITS, un ciclo di terapia anti-infiammatoria e preventiva "antiasmatica". Inoltre dobbiamo evitare la somministrazione dell'ITS, anche per via sublinguale, in caso di riacutizzazione dei sintomi respiratori, sia che si tratti di una ripresa della sintomatologia asmatica, che in caso di infezioni respiratorie, dal momento che queste possono, peraltro molto frequentemente, indurre esacerbazioni asmatiche. Per tale motivo è sempre preferibile associare una terapia di fondo, inizialmente per raggiungere la stabilità clinica, che consenta di avviare l'ITS con sicurezza e successivamente per mantenere un'evoluzione favorevole tale da condurla senza interruzioni e con più efficacia. La terapia di fondo con farmaci antistaminici, antileucotrienici, steroidi ed eventualmente broncodilatatori *long-acting* (a seconda del singolo caso clinico ed alla luce delle indicazioni delle linee guida) va avviata e mantenuta in associazione all'ITS, fino a quando questa avrà dato dei risultati consolidati che ci consentano gradualmente una progressiva riduzione della terapia farmacologica¹⁹. Nel caso di allergeni perenni, possiamo iniziare l'ITS in qualunque momento dell'anno, mentre nel caso di allergeni pollinici, è preferibile avviarla almeno alcuni mesi prima della pollinazione (ciclo pre-costagionale).

Conclusioni

È preferibile proporre l'ITS a pazienti pediatriche monosensibilizzati o sensibilizzati ad un massimo di due allergeni clinicamente rilevanti. È un trattamento appropriato per il bambino con rinite allergica persistente, in associazione a farmaci antistaminici e/o steroidei locali e laddove si voglia prevenire l'evoluzione verso la patologia asmatica. È indicata in pazienti pediatriche con asma intermittente e/o persistente moderato o lieve, ben controllati dalla terapia farmacologica, dove si voglia nel tempo migliorare le condizioni cliniche del paziente e ridurre l'uso di farmaci. Il trattamento "precoce" in campo pediatrico rappresenta il punto chiave della strategia "allergologica", che parte dall'obiettivo di modulare la storia naturale della malattia allergica respiratoria, prevenendo le sue sequele e complicanze, la cronicità del sintomo e lo sviluppo di polisensibilizzazione, tipica dell'età adulta. Queste strategie sono quindi adeguatamente perseguibili soprattutto in campo pediatrico.

Bibliografia

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. Eur Respir J 2008;31:143-78.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy 2008;63:5-34.
- Ciprandi G, Marseglia GL, Tosca MA. *Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action*. Monaldi Arch Chest Dis 2006;65:1,34-7.
- Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. *IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergen in normal immunity and specific immunotherapy*. Eur J Immunol 2003;33:1205-14.
- Li JT, Lockey RF, Bernstein IL et al. *Allergen Immunotherapy: a practice parameter*. American Academy of Allergy, Asthma, Immunology, American Academy of Pediatrics. Joint Task force on Practice parameters. Annals of Allergy Asthma Immunol 2003;90:1-40.
- Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. *Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group*. Clin Exp Allergy 2005;35:728-32.
- Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. *Sublingual Immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis*. Allergy 2005;60:4-12.
- Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. *Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis*. J Invest Allergol Clin Immunol 2005;15:9-16.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.
- Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy*

in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.

- ¹² 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*, published online October 20, 2007.
- ¹³ Röder E, Berger MY, de Groot H, et al. *Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008 Jan 24.
- ¹⁴ Albrecht K, Valentini JW, Christensen J, et al. *Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma: a review of recent clinical evidence*. *J Appl Res* 2007;7.
- ¹⁵ Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. *Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life?* *Allergy* 2005;60:882-7.
- ¹⁶ Fasce L, Tosca MA, Olcese R, et al. *Natural history. The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children*. *Immunol Lett* 2004;30:45-50.
- ¹⁷ Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, et al. *Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization*. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:449-53.
- ¹⁸ Flocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:254-8.
- ¹⁹ Pajno GB. *Allergen Immunotherapy in early childhood*. *CEA* 2005;35:551-3.

L'immunoterapia specifica per le malattie allergiche in pediatria. SCIT vs. SLIT

A. Ciccarelli, G. Scala

UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, PO Loreto Crispi, Napoli

L'immunoterapia specifica è allo stato attuale l'unica terapia in grado di modificare la risposta biologica in relazione ai singoli allergeni¹. Negli ultimi anni molto interesse è stato dedicato alla verifica di efficacia di vie di somministrazione alternative alla iniezione (SCIT) a causa delle possibili reazioni avverse sistemiche connesse a questa pratica e alla ricerca di una maggiore aderenza dei pazienti alla terapia. Tra le vie di somministrazione non iniettiva, la via sublinguale (SLIT) è quella che ha raccolto il maggiore interesse finora. Questa revisione si propone di confrontare le due vie di somministrazione SCIT e SLIT, alla luce della letteratura recente.

La SCIT in età pediatrica

Studi controllati in doppio cieco

Gli studi in doppio cieco sulla SCIT in età pediatrica non sono numerosi, probabilmente anche per il problema etico di somministrare un placebo iniettivo a bambini. Un primo studio condotto negli anni '80 solo su pazienti pediatrici valutava il vaccino per il *Cladosporium*². Negli anni '90 un trial in doppio cieco in bambini asmatici allergici al *Dermatophagoides pteronyssinus* non trovò differenze tra il gruppo trattato e il gruppo placebo³ anche se va tenuto conto che tutti i bambini furono trasferiti in ambiente montano per 12 mesi. In un altro trial condotto negli USA, 121 bambini con asma persistente furono trattati con una miscela fino a 7 allergeni. I due gruppi, attivo e placebo, mostrarono lo stesso miglioramento, senza differenze significative⁴. Altri due studi più recenti hanno valutato l'efficacia della SCIT per acari o gatto con l'allergene dosato in unità di massa. Il primo di questi⁵ trovò un miglioramento della bronco reattività specifica nel gruppo trattato, mentre nel secondo non fu raggiunto alcun risultato significativo nell'analisi di sottogruppo per l'età pediatrica⁶.

Studi randomizzati controllati

Due studi randomizzati controllati in bambini asmatici hanno evidenziato un significativo miglioramento dei sintomi nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo^{7,8}. In entrambi i casi le dosi di allergene erano dosate secondo standard ad uso interno, non confrontabili.

Studi controllati in aperto

Eng et al hanno dimostrato di recente la lunga durata dell'efficacia della SCIT, dopo 6 e 12 anni dall'interruzione del trattamento. Quattordici bambini affetti da rinite allergica da graminacee sono stati trattati per tre anni con un allergoide secondo uno schema prestagionale.

A distanza di 6 e 12 anni la valutazione intergruppo mostrava una significativa riduzione dei sintomi della rinite e dell'asma nel gruppo trattato. Anche la prick positività per le graminacee, espressa come area del pomfo cutaneo, si riduceva significativamente nei primi sei anni per tornare, 12 anni dopo, ai valori iniziali^{9,10}.

Negli anni più recenti uno studio europeo, il PAT Study¹¹ ha randomizzato in aperto più di 200 bambini con rinite allergica da pollini di betulla o graminacee, con o senza asma, per un ciclo di SCIT o placebo. Lo studio prevedeva inoculazione di una preparazione ritardo (100.000 SQ-U/ml) con 20 mcg Phl p 5 e/o 12 mcg Bet v 1 ogni 6 settimane per tre anni. Al decimo anno di follow-up¹² la prevalenza di asma bronchiale è significativamente maggiore nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato (OR 2,52). Il PAT study è ancora l'unico grosso studio randomizzato controllato condotto in età pediatrica sulla efficacia della SCIT sulla prevenzione dell'asma sul lungo periodo. Diversi studi dimostrano l'effetto preventivo dell'ITS sulla comparsa di nuove sensibilizzazioni. Nel '97 Des Roches¹³ e nel 2001 Pajno¹⁴ lo hanno osservato in pazienti sottoposti a SCIT per acari, e rivalutati dopo 3 anni.

Fresco di stampa. L'ITS intralinfatica

La ricerca sulla immunoterapia delle malattie allergiche è ricca di spunti originali. Di recente è stata pubblicata una esperienza di grande interesse¹⁵. In 183 pazienti adulti affetti da rinite da graminacee è stato effettuato uno studio controllato randomizzato con estratti depot somministrati per via intralinfatica. Un gruppo è stato sottoposto alla SCIT convenzionale con iniezioni sottocutanee mensili, mentre nell'altro gruppo il vaccino è stato iniettato direttamente nei linfonodi inguinali, sotto guida ecografica. In questo gruppo sono state effettuate solo tre inoculazioni a distanza di un mese una dall'altra. Il gruppo "intralinfatico" ha mostrato una migliore risposta al test provocazione nasale già dopo 4 mesi, confermato al terzo anno e un ridotto consumo globale di farmaci al bisogno rispetto al gruppo "sottocute". Per quanto riguarda lo score sintomatologico della rinite, durante i tre anni dello studio, in entrambi i gruppi è stato trovato un significativo miglioramento intragruppo, non significativa l'analisi intergruppo. Pur essendo stata effettuata solo in pazienti adulti la ricerca ha dei punti di interesse per possibili sviluppi futuri.

La SLIT in età pediatrica

Due recenti metanalisi sulla SLIT che prendono in esame solo lavori pediatrici rispettivamente per la rinite¹⁶ e l'asma¹⁷ hanno osservato una significativa riduzione sia dei sintomi che dell'uso di farmaci.

SIT e RA in Pediatria

La più recente metanalisi è quella di Penagos et al. del 2006¹⁶ che include 10 RCT, che hanno studiato 577 bambini dai 3 ai 18 anni, di cui sono stati analizzati i dati di 484 pazienti. La valutazione statistica aggregata sia per i sintomi nasali che per il consumo dei farmaci documenta, rispetto al placebo, una significatività statistica. Ma gli stessi autori sottolineano la notevole eterogeneità degli studi inclusi ed alcuni limiti metodologici, quali alcune carenze nella descrizione della randomizzazione e la mancanza dell'analisi ITT. Inoltre, a questi limiti va aggiunto anche il fatto che sono stati inclusi degli studi i cui dati sono inficiati da un elevato *drop-out*, in particolare i trial di La Rosa¹⁸, Wüthrich¹⁹, Rolinck-Werninghaus²⁰, e Bufe²¹. Infatti è facile dimostrare che i risultati di tali studi perdono la significatività statistica se si applica il criterio dello "scenario peggiore", cioè i pazienti persi di cui non si conosce l'esito vengono considerati come successi terapeutici se appartenevano al gruppo placebo, ed al contrario insuccessi se appartenevano al braccio SLIT. Una recente revisione della letteratura per l'efficacia della ITS nei bambini e adolescenti²² conclude per una complessiva inefficacia della SLIT e della SCIT per la rinite e auspica nuovi trial di migliore qualità.

SIT e asma in Pediatria

La prima revisione sistematica su tale argomento è stata effettuata da Miceli Sopo et al. nel 2004²³, e proprio per l'eterogeneità degli RCT gli



AA decisero di non effettuare una metanalisi. Esaminando gli 8 lavori pubblicati fino ad allora le conclusioni furono che la SLIT per acari (alla dose cumulativa di 500-600 mcg/anno di Der p1 e protratta per 1-2 anni, meglio se 2) produceva complessivamente moderati benefici nei bambini di età di almeno 4 anni, con asma persistente lieve-moderato. Per gli altri allergeni (olivo, graminacee, parietaria: uno studio ciascuno), gli studi erano insufficienti a trarre conclusioni definitive. Ad analoghi risultati giunse la metanalisi del 2005 di Olaguibel et al.²⁴. La più recente metanalisi sull'argomento è stata pubblicata, sempre dal gruppo di Canonica, nel 2008¹⁷. Essa documenta l'efficacia della SLIT, rispetto al placebo, nell'asma in età pediatrica sia per quanto riguarda i sintomi che per il consumo dei farmaci. Anche in questo lavoro però, molto correttamente, gli autori segnalano i limiti degli studi inclusi: analisi ITT non effettuata, metodo di randomizzazione spesso non descritto, mancanza del calcolo preventivo della dimensione campionaria, studi poco numerosi. Inoltre nell'analisi dei sottogruppi confermano che la significatività statistica, sia per il punteggio dei sintomi che dei farmaci, si raggiunge solo cumulando gli studi che hanno effettuato la SLIT per acari, mentre ciò non avviene per quelli che hanno trattato la sensibilizzazione a pollini, probabilmente per un problema di numerosità campionaria. Recentemente Marogna et al.²⁵ hanno pubblicato uno studio, randomizzato ed in aperto, in cui sono stati trattati 144 bambini (età media 10 anni) con SLIT per 3 anni. Tutti erano affetti da rinite allergica e nel 60% circa anche da asma intermittente, definita secondo i criteri GINA. Il gruppo trattato ha avuto un miglioramento dello score sintomatologico, già dal 1° anno che si è accentuato successivamente, ed alla fine dei 3 anni una minor incidenza di test positivo alla metacolina, una ridotta comparsa di nuove sensibilizzazioni e, soprattutto, una minor incidenza di asma persistente rispetto al gruppo trattato solo con i farmaci. Lo studio pur essendo in aperto è *Freschi di stampa. Le Tablets in pediatria*.

Nel 2009 sono stati pubblicati due importanti studi randomizzati controllati in doppio cieco sull'efficacia della SLIT in pediatria. Per la prima volta sono stati effettuati su grandi numeri e con materiale standardizzato. In entrambi gli studi il vaccino è stato somministrato in forma di compresse orodispersibili. Nel primo di questi²⁶ 278 pazienti tra i 5 e i 17 anni affetti da pollinosi sono stati randomizzati per ricevere una miscela di estratto da 5 diverse graminacee (300 IR, Oralair, Stallergenes) o placebo. Il trattamento è stato iniziato 4 mesi prima della stagione pollinica e continuato per tutta la stagione. Outcome primario è stato il *total symptom score nasale e congiuntivale* (RTSS). I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo, senza effetti collaterali degni di nota. Nel secondo lavoro²⁷ sono stati randomizzati 253 pazienti di età pari o inferiore a 16 anni affetti da asma o rinite allergica da pollini di graminacee per ricevere SLIT, circa 15 mg Phl p 5 (Grazax; ALK, 75,000 SQ-T), o placebo. Nel gruppo trattato è stata osservata una significativa riduzione dello score sintomatologico dell'asma e della rinite rispetto al gruppo placebo, così come del consumo dei farmaci. Unico effetto collaterale notato è stato un lieve prurito al cavo orale. Entrambi gli studi concludono affermando l'efficacia e la buona tollerabilità della SLIT per graminacee in compresse sublinguali nel trattamento della rinite e dell'asma.

Da notare che per la prima volta, in questi due studi, non è stata prevista una fase di induzione, la build-up phase, che la SLIT aveva mutuato dalla esperienza fatta con la SCIT per arrivare gradatamente alle più alte dosi del periodo di mantenimento, strategia messa in campo per migliorare la *safety* del trattamento. Le tablets utilizzate in questi trial sono di un unico dosaggio che viene iniziato direttamente e con somministrazione quotidiana per l'intero periodo di trattamento. È probabile che a questo punto sia da ripensare tutta la questione e sia da valutare la reale necessità delle fasi di induzione che altri schemi di terapia con SLIT propongono.

Conclusioni

Gli studi che valutano la SCIT in pediatria sembrano presentare risultati incoraggianti in termini di efficacia clinica e mantenuta negli anni. Mischele tra allergeni diversi, anche non correlati, pratica comune in Nord America sembrano non essere efficaci mentre risultati migliori sono stati ottenuti con le formulazioni depot maggiormente utilizzate in Europa. Per la SLIT la situazione è differente. Nella maggior parte degli studi è consentito l'utilizzo di steroidi inalatori con un conseguente miglioramento clinico anche nel gruppo placebo interferendo così con la significatività dei risultati, raramente vengono presi in considerazione pazienti polisensibili che sono peraltro la norma nella "real life", di solito si tratta di studi sottodimensionati e gravati da imperfezioni metodologiche. I due studi recenti in cui è stata utilizzata la formulazione in compresse^{25,26} non sono sottodimensionati rispetto al risultato statistico atteso. Si può concludere affermando che l'immunoterapia sublinguale per la rinite e l'asma allergico da pollini è efficace e priva di effetti collaterali severi. L'efficacia della SLIT nell'asma e nella rinite da acari o altri allergeni perenni e nei pazienti polisensibili necessita ulteriori studi randomizzati controllati.

Bibliografia

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the WHO, GA(2)LEN and AllerGen. Allergy* 2008;63:S86-8-160.
- Dreborg S, Agrell B, Foucard T, et al. *A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results. Allergy* 1986;41:131-40.
- Peroni DG, Piacentini GL, Martinati LC, et al. *Double-blind trial of house-dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude. Allergy* 1995;50:925-30.
- Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. *A controller trial of immunotherapy for asthma in allergic children. N Engl J Med* 1997;336:324-31.
- Hedlin G, Wille S, Browaldh L, et al. *Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. J Allergy Clin Immunol* 1999;103:609-14.
- Wang H, Lin X, Hao C, et al. *A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. Allergy* 2006;61:191-7.
- Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, et al. *Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study. Allergy* 2002;57:785-90.
- Tsai YG, Chien JW, Chen WL, et al. *Induced apoptosis of Th2 lymphocytes in asthmatic children treated with Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:602-8.
- Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. *Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. Allergy* 2002;57:306-12.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, et al. *Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy* 2006;61:198-201.
- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. (The PAT investigator group). *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy* 2007;62:943-8.
- Des Roches AD, Paradis L, Menardo JL, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
- Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. *Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. PNAS* 2008;105:17908-12.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- 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.

- ¹⁸ La Rosa M, Ranno C, Andre C, et al. *Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual swallow immunotherapy with standardized Parietaria judaica in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:425-32.
- ¹⁹ Wuthrich B, Bucher Ch, Jorg W, et al. *Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen*. J Invest Allergol Clin Immunol 2003;13:145-8.
- ²⁰ Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, et al. *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen*. Allergy 2004;59:1285-93.
- ²¹ Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann P, et al. *Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study*. Allergy 2004;59:498-504.
- ²² Roder E, Berger MY, de Groot H, et al. *Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:197-207.
- ²³ Miceli Sopo S, Macchiaioli M, Zorzi G, et al. *Sublingual immunotherapy in asthma rhinitis and rhinoconjunctivitis: systematic review of paediatric literature*. Arch Dis Child 2004;89:620-4.
- ²⁴ Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. *Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis*. J Invest Allergol Clin Immunol 2005;15:9-16.
- ²⁵ Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. *Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.
- ²⁶ Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. *Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:160-6.
- ²⁷ Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73.

L'ITS su misura: uno sguardo al futuro

L. Caminiti, V. Chirico, G. Barberio, G.B. Pajno

UOS, Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Università di Messina

L'immunoterapia allergene specifica è attualmente praticata utilizzando estratti derivati dagli allergeni naturali: la pianta di parietaria, gli acari, il pelo del gatto.

L'utilizzo della via sublinguale (SLIT) ha permesso in particolare ai bambini ed ai ragazzi con allergie respiratorie, di migliorare la loro adesione alla immunoterapia e di ridurre gli effetti indesiderati dei vaccini. Tuttavia per i pazienti con allergie multiple non è agevole riconoscere l'allergene o gli allergeni prevalenti; pertanto in questi pazienti una adeguata ed efficace prescrizione di questo trattamento risulta spesso difficile. Per tale motivo sono in corso ricerche per preparare estratti allergenici in laboratorio utilizzando tecniche molecolari o "frazionando" la sequenza aminoacidica della proteina allergenica.

L'efficacia e la tolleranza dei vaccini totalmente o parzialmente ricombinanti è stata testata.

Anche i vaccini con frazioni proteiche di uno o più allergeni (*Immunoterapia Peptidica*) oppure i cosiddetti vaccini adiuvanti nei quali un estratto proteico batterico è stato "legato" ad un allergene inalante, sono stati sperimentati.

Fino ad oggi nonostante alcune prove di efficacia, questi vaccini non sono fuorusciti dalla cosiddetta "fase sperimentale" e non sono pertanto utilizzati nella pratica clinica; ad eccezione del vaccino adiuvante- Graminacee con della Salmonella Minnesota.

Ma anche per quest'ultimo tipo di estratto la conferma di efficacia è necessaria.

La possibilità di praticare, in futuro, una terapia per una determinata "coorte" o per una popolazione di una determinata area geografica o ancora di più per un singolo paziente rappresenta un obiettivo razionale ma ancora difficile da raggiungere. Inoltre potrebbero essere trattati i pazienti con una vera allergia multipla ad Acari, Pollini, Epiteli Animali, Muffe.

È molto probabile che l'uso dei vaccini ricombinanti o adiuvanti ridurrà drasticamente il numero delle iniezioni necessarie per somministrare in maniera adeguata l'immunoterapia allergene specifica per via sottocutanea (SCIT); ma altre proprietà non vengono riconosciute, attualmente a questo tipo di vaccini per il trattamento delle malattie allergiche IgE mediate.

Questi trattamenti saranno utilizzati quando sarà dimostrata una efficacia comparabile alla SCIT tradizionale.

Per quanto riguarda il trattamento dell'allergia alimentare IgE mediata con l'immunoterapia specifica, un approccio che sembrava fino a poco tempo fa di difficile attuazione, rischioso per i pazienti, o inefficace, si sta dimostrando come una valida opzione terapeutica.

Per quanto riguarda specificamente l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) la sperimentazione delle compresse idrosolubili o della vaccinazione settimanale (come per l'allergia ad inalanti) potranno essere molto utili in quei piccoli pazienti che non raggiungono spontaneamente entro i 5 anni di età una tolleranza spontanea.

Bibliografia essenziale

- Vrtala S. *From allergens genes to new forms of allergy diagnosis and treatment*. Allergy 2008;63:299-309.
- Agostins F, Foglia C, Landi M, et al. *The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children*. Allergy 2008;63:1637-9.
- Cramer R, Rhyner C. *Novel vaccines and adjuvants for allergen specific immunotherapy*. Curr Opin Immunol 2006;18:761-8.
- 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.
- Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, et al. *A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE mediated cow's milk allergy*. Allergy Asthma Proc 2009; in press.

Sabato 18 aprile 2009 - ore 11.00-13.00

SALA ORANGE II

Simposio

Il buon senso e l'EBM, le infezioni respiratorie ricorrenti e gli immunostimolanti

CONDUCONO

M. Calvani, G. Pingitore

Il bambino con infezioni ricorrenti: meccanismi immunologici

A. Plebani, A. Soresina, S. Bolognini, V. Lougaris

Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Le infezioni delle vie aeree rappresentano una delle cause più frequenti di visita pediatrica. Di solito i genitori riferiscono che il loro bambino è sempre malato: tosse, febbre, bronchite, rinite sono i quadri



clinici di più frequente presentazione. Nella quasi totalità dei casi si tratta di una condizione "parafisiologica" legata all'immaturità delle varie componenti del sistema immunitario che richiedono, per svolgere la loro attività protettiva, di venire attivate. L'attivazione avviene in seguito all'incontro con il microrganismo: il primo incontro provoca malattia, ma serve per conferire protezione nei confronti dello stesso patogeno qualora l'individuo ne venga in contatto una seconda volta. Se consideriamo l'elevato numero e varietà di microrganismi che popolano l'ambiente in cui viviamo, si comprende perché il ricorrere di infezioni delle vie respiratorie possa essere considerato un evento parafisiologico. All'interno di questa condizione si possono includere bambini che presentano quadri clinici di gravità differente anche rilevante, pur senza presentare un quadro immunologico compatibile con una condizione ben caratterizzata di immunodeficienza. Questa osservazione ha indotto a ricercare spiegazioni patogenetiche più esaurienti sul perché alcuni bambini ammalino più di altri., facendo riferimento di volta in volta a nuove acquisizioni sui meccanismi immunologici coinvolti nella difesa dalle infezioni. In quest'ottica sono stati chiamati in causa, in una sequenza temporale che rispecchiava le conoscenze del momento, vari parametri immunologici:

1. I livelli delle immunoglobuline sieriche. Questi maturano gradualmente con l'età fino a raggiungere valori protettivi simili a quelli dell'adulto attorno ai 4-9 anni a seconda dell'isotipo di immunoglobuline considerato¹. Le immunoglobuline sieriche contribuiscono all'eliminazione dei batteri mediante la fagocitosi che viene operata dal frammento Fc delle IgG.
2. I livelli delle IgA secretorie. Questi maturano gradualmente fino a raggiungere valori simili a quelli dell'adulto attorno ai 5-7 anni e infatti l'incidenza delle infezioni diminuisce a quest'età e è sovrapponibile a quello della popolazione adulta². Le IgA secretorie rivestono come una vernice asettica le superfici mucose riducendo l'adesione batterica.
3. I livelli del complemento. Anche i livelli sierici del complemento, ma soprattutto l'attività funzionale (misurata mediante il CH50), aumentano gradualmente con l'età³. Il complemento, oltre che a contribuire al controllo delle infezioni mediante la capacità litica delle sue componenti nei confronti dei batteri, vi contribuisce anche mediante l'incremento della chemiotassi operata da alcune componenti (es. C5a, C3a) che derivano dalla sua attivazione.
4. I livelli di mannose binding lectin (MBL). Questa proteina sierica è una componente dell'immunità innata e ha la capacità di legare un ampio spettro di microrganismi e di ucciderli utilizzando la via di attivazione del complemento. Bassi valori di questa proteina possono predisporre ad una maggiore incidenza di infezioni (es. da *Streptococcus pneumoniae*) soprattutto nei primi 3 anni di vita⁴. In seguito, la maturazione dell'immunità adattiva consente di bypassare questo difetto. I livelli sierici della MBL dipendono da varianti polimorfiche presenti nel gene che codifica per questa proteina. In particolare, bassi livelli sierici di MBL sembrano essere legati alla presenza delle varianti alleliche D, B, e C presenti nell'esone 1 del gene codificante.
5. I toll-like receptors. I Toll like receptors (TLRs) sono una componente dell'immunità innata e svolgono un ruolo cruciale nella difesa contro le infezioni. Nella famiglia dei TLRs sono stati identificati 10 recettori differenti che riconoscono sequenze specifiche di componenti della parete cellulare dei vari microrganismi (es. la flagellina dei batteri è riconosciuta dal TLR5, il lipopolisaccaride dal TLR4, i lipopeptidi dal TLR2, ecc.). Questi recettori sono espressi sulla superficie delle cellule dendritiche e una volta legati al rispettivo ligando, attivano una serie di meccanismi che portano alla produzione di varie sostanze (es. INF- γ , TNF α , IL-12, IL-1 β , IL-6, ecc.) che giocano un ruolo importante nella difesa contro le infezioni. Difetti genetici che impediscono la sintesi di proteine di specifici TLRs o che comportano la sintesi di una proteina non funzionale possono portare

a una vera e propria forma di immunodeficienza. Al contrario la presenza di alcune varianti alleliche degli stessi, può condizionare l'efficacia della risposta immunitaria spiegando, almeno in parte, la ragione per cui alcuni soggetti possono ammalare più di altri.

Conoscere le varie componenti del sistema immunitario che contribuiscono alla difesa dalle infezioni rappresenta indubbiamente un utile ausilio per cercare di capire il perché alcuni bambini ammalano più di altri. Tuttavia, al fine di evitare inappropriate, e forse anche inutili, valutazioni immunologiche, dovremmo meglio definire l'incerto confine tra infezioni fisiologiche e non; argomento questo di non facile soluzione come dimostra il fatto che, da trent'anni a questa parte, costituisce un tema di discussione nei vari convegni. Forse dovremmo prestare più attenzione ad alcuni aspetti riguardanti l'ambiente in cui i nostri bambini si trovano a vivere, che, più delle alterazioni del sistema immunitario, possono condizionare la ricorrenza delle infezioni.

Bibliografia

- ¹ Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, et al. *Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso*. 2ª ediz. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 1995.
- ² Burgio GR, Lanzavecchia A, Plebani A, et al. *Ontogeny of secretory immunity: levels of secretory IgA and natural antibodies in saliva*. *Pediatr Res* 1980;14:1111-4.
- ³ Notarangelo LD, Chirico G, Chiara A, et al. *Activity of classical and alternative pathways of complement in preterm and small for gestational age infants*. *Pediatr Res* 1984;18: 281-5.
- ⁴ Ruskamp JM, Hoekstra MA, Rovers MM, et al. *Mannose-binding lectin and upper respiratory tract infections in children and adolescents*. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:482-6.
- ⁵ Hornef MW, Henriques-Normark B, Normark S. *The function and biological role of Toll-like receptors in infectious diseases: an update*. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21: 304-12.

Gli immunostimolanti – un uso motivato

S. Miceli Sopo

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Policlinico Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Si parte dalla Cochrane Library (CL)

Ci partono tutti, perché non dovrei? E poi, la Revisione Sistemática (RS) c'è, perché non sfruttarla? È quella di Blanca Del Rio Navarro et al.¹, del 2006. Blanca e i suoi nuovi amici, sempre messicani, ci dicono che:

- hanno reputato includibili, e metanalizzabili, 34 studi clinici randomizzati e in doppio cieco, per un totale di 3.877 partecipanti;
- in confronto con il placebo, l'utilizzo dell'Immuno Stimolante (IS) consente una riduzione media di 1.3 IR, corrispondente ad una riduzione relativa del rischio pari a 39,7%;
- la qualità metodologica degli studi clinici è scarsa ed è evidente un alto livello di eterogeneità statistica.

Ora, tra i 34 studi metanalizzati, Blanca e i suoi non ci mettono quello di Collet et al. del 1993², né quello di Shaad et al del 2002³, che pure lei stessa, in altre pubblicazioni sull'argomento^{4,5}, aveva giudicato tra i pochi di buona qualità metodologica. Ci si mette, invece, lei del 2003 (Del Rio Navarro BE et al., *Allergol Immunopathol* 2003), uno studio che aveva escluso dall'analisi finale dei dati ben il 26% dei randomizzati, percentuale che, come voi tutti ben sapete, rende i risultati altamente inaffidabili. Altre inclusioni opinabili ve le risparmio.

Insomma, voglio dire che non è detto che aggregare i dati (quello che si fa con la metanalisi) è sempre cosa buona e giusta, a volte si aggregano cose troppo diverse tra loro e il risultato ne soffre invariabilmente. In tutta onestà, gli autori di RS della CL ammettono che, a causa della importante eterogeneità e della scarsa qualità metodologica, i risultati positivi di questa metanalisi devono essere interpretati con cautela. Cosa vorrà dire "con cautela"? Cambia la nostra decisione clinica se interpretiamo i risultati di Blanca con audacia o con cautela?

In ogni caso, io ne assolverò 4 di studi, un riassuntino di ciascuno di essi lo trovate di seguito.

Collet et al.⁶

Popolazione. 416 bambini, età 6-36 mesi, frequentanti asili nido. Una infezione respiratoria veniva definita dalla presenza di nuovi sintomi delle vie aeree per almeno 2 giorni che richiedevano una qualunque terapia.

Intervento. OM-85, 1 capsula al giorno per 10 giorni al mese, per 3 mesi, con follow up senza trattamento per altri 4,5 mesi.

Risultati. Il 27,7% dei trattati ha presentato > 4 episodi di infezione delle vie aeree superiore (IR) rispetto al 33,8% del placebo durante l'intero periodo di studio ($p =$ non significativo). Durante i soli 3 mesi di trattamento il 9,5% del gruppo attivo ha presentato > 3 IR vs. il 18,3% del gruppo placebo; $p < 0,05$, NNT = 11,3

Jara-Perez et al.⁷

Popolazione. 200 bambine, età 6-13 anni, abitanti in un orfanatrofio, con almeno 3 IR nei 6 mesi precedenti. Una infezione respiratoria delle alte vie veniva definita dalla presenza di almeno 1 tra rinorrea, mal di gola o tosse; una infezione delle basse vie da rantoli crepitanti, sibili, stridore, cianosi per oltre 48 h; l'otite media acuta era definita come otalgia acuta con iperemia e diminuita mobilità della membrana timpanica.

Intervento. OM-85, 1 capsula/die per 10 giorni/mese per 3 mesi, follow up per altri 3 mesi.

Risultati. Le bambine del gruppo attivo presentarono mediamente 1 episodio di IR vs. 3 episodi di IR nel gruppo placebo, $p < 0,001$. L'80% delle bambine del gruppo attivo ha avuto < 3 IR vs. il 20% di quelle del gruppo placebo, $p < 0,001$, NNT = 2.

Gutierrez et al.⁸

Popolazione. 54 bambini, età = 1-12 anni, con una media di 12 IR nell'anno precedente. Una infezione respiratoria delle alte vie veniva definita dalla presenza di almeno 1 tra rinorrea, mal di gola o tosse; una infezione delle basse vie da rantoli crepitanti, sibili, stridore, cianosi per oltre 48 h; l'otite media acuta era definita come otalgia acuta con iperemia e diminuita mobilità della membrana timpanica.

Intervento. OM-85, 1 capsula al giorno per 10 giorni al mese per 3 mesi, trattamento ripetuto in modo analogo dopo 6 mesi.

Risultati. Nel gruppo attivo sono state osservate, in media, 5 IR per bambino e per anno, nel gruppo placebo ne sono state osservate 8, $p < 0,001$. Il 70% dei bambini del gruppo attivo ha avuto < di 6 IR vs. il 30% del gruppo placebo, $p = 0,001$, NNT = 2,5.

Schaad et al.⁹

Popolazione. 232 bambini, età = 3-8, con > 3 infezioni respiratorie (IR) delle alte vie nell'anno precedente. Una IR veniva definita dalla presenza di almeno 2 tra rinite, faringite, tosse, febbre oltre 38,5°C.

Intervento. OM-85, 1 capsula al giorno per il primo mese seguita da 1 capsula 10 giorni/mese dal 3° al 5° mese. Durata dello studio = 6 mesi, l'ultimo mese l'OM-85 non veniva dunque assunto.

Risultati. La media delle IR nell'intero periodo di 6 mesi è stata pari a 2,1 nel gruppo attivo e a 2,5 nel gruppo placebo, $p < 0,05$. Stratificando per il numero degli episodi febbrile nell'anno precedente, una riduzione maggiore si verificava in quelli con 6 o più episodi infettivi (il risparmio arriva a 0,56 episodi di IR) rispetto a quelli con 2-5 (il risparmio scende a 0,28 episodi di IR e perde di significatività statistica). Percentuale di bambini con > 3 IR nei primi 5 mesi dello studio (periodo in cui l'OM-85 è stato somministrato): gruppo attivo = 25,6%, gruppo placebo = 40,4%, $p < 0,05$, NNT = 7. Percentuale di bambini con > 3 IR in tutti e 6 i mesi: gruppo attivo = 35,9%, gruppo placebo = 46,5%, $p =$ non significativo.

Prendi e porta a casa

Non ci sono evidenze sufficienti per affermare definitivamente che gli IS da banco, globalmente considerati, riducano il numero degli episodi infettivi delle vie aeree in bambini a rischio di IRR in maniera clinica-

mente rilevante e facilmente generalizzabile. Due tra i 4 studi metodologicamente robusti (che tutti hanno riguardato un unico IS, l'OM-85) o non evidenziano una differenza statisticamente significativa tra IS e placebo per il numero di IR nel periodo di studio (Collet 1993), o, se sì, essa è clinicamente irrilevante (risparmio di 0,4 IR/bambino in 6 mesi) (Schaad 2002). I rimanenti 2 mostrano un effetto clinicamente rilevante, ma uno di essi ha un'ambientazione insolita (un orfanatrofio, Jara-Perez 2000) che comporta uno stile di vita e una promiscuità difficilmente riproducibili, l'altro (Gutierrez 2001) riguarda una popolazione molto selezionata, bambini con più di 12 IRR l'anno.

Però, però ... bisogna tener conto che questi presidi hanno quasi tutti un basso costo economico e in effetti avversi. E si potrebbe timidamente dedurre che, almeno per quanto riguarda l'OM-85, l'effetto protettivo si espliciti principalmente fintanto che il trattamento venga assunto (Collet 1993, Schaad 2002), sia maggiore per quei bambini che hanno un numero elevato di IRR (Gutierrez 2001, Schaad 2002). Questa osservazione può-dovrebbe costituire, a mio parere, una ipotesi di lavoro da verificare con uno studio ad hoc. Sarebbe quindi augurabile una valutazione su un popolazione di bambini con un numero elevato di IR (per esempio: > 6-8/anno), di rilevanza clinica e "familiare", ben definite, adoperando somministrazioni più frequenti (quotidiane?) e di più lunga durata (6 mesi?). Quest'ultimo punto mi viene sollecitato dall'osservazione della strategia terapeutica adottata da Schaad et al.⁹ che almeno per il 1° mese, hanno somministrato una capsula di OM-85 al giorno. È una strategia off-label, quanto meno in Italia, e ciascuno se ne dovrebbe assumere la responsabilità, non mi pare impossibile, confesso che io l'ho già fatto. E, se non se può fare che uno di studio (per ragioni economiche, di tempo, di risorse umane), proprio l'OM-85 cercherei di sperimentare ancora, è l'IS con le evidenze scientifiche più robuste dalla sua parte, al momento.

Una valutazione tramite uno studio sperimentale sarebbe fortemente augurabile, quindi. Nel frattempo ne giustificherei l'uso nella pratica clinica quotidiana purché siano rispettate le suddette condizioni.

Bibliografia

- 1 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. The Cochrane Collaboration 2006.
- 2 Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. *Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers*. The Epicreche Research Group. *Pediatric Infect Dis J* 1993;12:648-52.
- 3 Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H, BV-Child Study Group. *Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study*. *Chest* 2002;122:2042-9.
- 4 de la Torre Gonzales C, Pacheco Ríos A, Escalante Domínguez AJ, et al. *Metanálisis comparativo de los inmunostimulantes utilizados en pediatría en México*. *Revi Al Méx* 2005;52:25-38.
- 5 Berber A, Del Rio Navarro B. *Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:235-46.
- 6 Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. *Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers*. The Epicreche Research Group. *Pediatric Infect Dis J* 1993;12:648-52.
- 7 Jara-Perez JV, Berber A. *Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a doublemasked, placebo-controlled clinical trial*. *Clin Ther* 2000;22:748-59.
- 8 Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. *Safety and efficacy of two courses of om-85 bv in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months*. *Chest* 2001;119:1742-8.
- 9 Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H, BV-Child Study Group. *Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study*. *Chest* 2002;122:2042-9.



Prevalenza della sensibilizzazione alle sieroproteine bovine in un campione selezionato di pazienti pediatrici

C. Alessandri, E. Scala, D. Zennaro, R. Ferrara, M.L. Bernardi, A. Zaffiro, D. Quaratino, P. Palazzo, C. Rapaiani, D. Pomponi, A. Mari
Centro di Allergologia Clinica e Sperimentale, IDI, IRCCS Roma

Premessa: è a tutt'oggi controverso che l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), in particolare alle sieroproteine bovine (SPB): Bos d 6, Bos d 7, Bos d Lactoferrin, imponga una dieta priva di carne vaccina (CV).

Obiettivo: valutare la prevalenza di sensibilizzazione a SPB in un campione di pazienti pediatrici con sospetta APLV e verificare la possibile presenza di allergia alla CV.

Metodo: studio retrospettivo su 434 pazienti pediatrici (226 maschi, 208 femmine; età media 4 anni e 10 mesi, rapporto M/F 1,09) giunti al nostro Centro per sospetta APLV e sottoposti a dosaggio delle IgE specifiche (ISAC, Immuno Solid Allergen Chip, VBC-Genomics, Vienna, Austria) per dieci proteine allergeniche naturali purificate del latte vaccino: Bos d 4, Bos d 5 A, Bos d 5 B, Bos d 6, Bos d 7, Bos d 8, Bos d 8 alphaS1, Bos d 8 beta, Bos d 8 kappa, Bos d Lactoferrin (Tab. I). Sono state selezionate 35 cartelle cliniche di pazienti con almeno uno dei seguenti criteri di selezione: anamnesi di sospetta allergia alimentare (AA), dermatite atopica (AD), positività allo SPT e/o alle IgE specifiche verso estratti delle PLV, positività ISAC ad almeno una SPB.

Risultati: 26/35 pazienti a dieta priva di PLV tolleravano CV; 9/35 tolleravano PLV e CV. 14/35, sensibilizzati alle SPB, mangiavano CV senza problemi; 7/35 con anamnesi suggestiva di allergia alla CV, positivi ad almeno una determinazione ISAC per SPB, a dieta senza PLV e CV, furono sottoposti a test di provocazione orale (TPO) in aperto con latte parzialmente scremato e a TPO con CV ben cotta. Nessuno dei 7 reagì all'assunzione di CV ben cotta (Tab. II).

Discussione: la prevalenza di APLV è del 2-3% nei primi tre anni di vita¹ e si riduce allo 0,3% dopo il terzo anno di vita.

Bos d 7, Bos d Lactoferrin e Bos d 6 sono molecole termolabili. In uno studio solo il 20% (5/25) dei pazienti affetti da dermatite atopica (DA) e APLV accusava sintomi per lo più localizzati alla cute dopo ingestione di CV ben cotta, mentre il 73% (8/11) dei pazienti con allergia alla CV e DA grave aveva APLV², percentuale che sale al 92% in un altro studio³.

Conclusione: la nostra casistica dimostra che l'allergia alla CV in età pediatrica è raramente osservabile. L'allergia alla CV e alle PLV sono due entità distinte; non è necessaria una dieta priva di CV in bambini con APLV. La dieta va consigliata solo in casi selezionati, per lo più affetti da grave DA, supportati dall'evidenza di una reattività severa alla CV molto cotta, dimostrata tramite test di provocazione orale.

Bibliografia

- Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas-when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy* 2004;59(Suppl 78):45-52.
- Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:293-300.
- Martelli A, De Chiara A, Corvo M, et al. Beef allergy in children with cow's milk allergy: cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6 Suppl 1):38-43.

TAB. I.

Intera popolazione con singole % di sensibilizzazione alle PLV.

Sintomi	Pazienti*	Bos d 4*	Bos d 5 A*	Bos d 5 B*	Bos d 6*	Bos d 7*	Bos d 8*	Bos d 8 alphaS1*	Bos d 8 beta*	Bos d 8 kappa*	Bos d Lactoferrin*
AA	262	28	19	15	71	46	14	12	6	7	23
DA	172	13	9	11	35	18	6	6	5	4	10

* numero assoluto; * percentuale

TAB. II.

Pazienti con anamnesi suggestiva di allergia alla carne vaccina.

Sintomi	Bos d 4	Bos d 5 A	Bos d 5 B	Bos d 6	Bos d 7	Bos d 8	Bos d 8 alphaS1	Bos d 8 beta	Bos d 8 kappa	Bos d Lactoferrin	TPO LV	TPO CV
AD	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
AA	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-
AA	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
AA	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
AA	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-
AA	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
AD	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-

Validità dell'Asthma Control Test come strumento di monitoraggio nel management dell'asma

E. Anastasio, M. Aloe, M.G. Magnolia, M. Rubino, P. Chiarello, D. Zicchinella, N. Severini

Cattedra di Pediatria, Università "Magna Graecia", Catanzaro

L'Asthma Control Test (ACT) rappresenta attualmente un importante ausilio, indicato nelle recenti Linee Guida per il monitoraggio e la gestione del trattamento terapeutico del paziente asmatico¹⁻³.

Il questionario è composto da sette domande, rivolte sia ai bambini che ai genitori, relative alla limitazione delle attività quotidiane, alla presenza di sintomi diurni e notturni ed all'uso dei farmaci di emergenza. Ad ogni domanda è attribuito un punteggio compreso tra 0 e 5 che consente di valutare il livello di controllo dell'asma: un punteggio totale, uguale o superiore a 20, corrisponde al risultato di un controllo completo della malattia nelle ultime 4 settimane. In uno dei più importanti studi sulla validità del questionario ACT è stato riscontrato un valore predittivo negativo dell'85%: ciò significa che l'85% dei pazienti con un punteggio ACT ≥ 20 era correttamente classificato come ben controllato¹.

Scopo dello studio: valutare la validità del questionario somministrato ad una coorte di bambini asmatici giunti alla nostra osservazione negli anni 2007-2008, attraverso il calcolo di sensibilità e specificità.

Materiali e metodi: sono stati reclutati 312 bambini, 163 M e 149 F, con età media di 11 aa e 5/12 (range 5-17 aa). Alla prima visita i bambini sono stati inquadrati secondo la Classificazione di Gravità GINA⁴. Alle successive visite, in accordo con le Linee Guida GINA è stato somministrato come strumento per la valutazione del livello di controllo della malattia l'ACT e sono state eseguite le prove di funzionalità respiratoria per valutare il grado di ostruzione delle vie aeree. Fin dalla prima visita, è stato richiesto, inoltre, un diario giornaliero delle eventuali manifestazioni cliniche, quale valutazione reale dello stato di controllo dei sintomi.

Risultati: la sensibilità del test, calcolata come rapporto tra il numero di bambini con punteggio ACT < 19 sul totale dei bambini che risultavano non controllati, era pari all'87%, mentre la specificità, data dal rapporto tra il numero dei bambini con punteggio ACT > 20 sul totale dei bambini che risultavano controllati, era del 98%. Il valore predittivo positivo era dell'82%, mentre quello negativo era del 98,5%, il che sta ad indicare che il 98,5% dei bambini con un punteggio ACT ≥ 20 era effettivamente ben controllato e che l'82% dei bambini con un punteggio ACT ≤ 19 era non ben controllato, come confermato dai dati clinici e strumentali presi in esame.

Conclusioni: alla luce dei risultati del nostro studio, in accordo con le Linee Guida GINA e NHBG e come evidenziato da altri studi, si evince come l'ACT sia uno strumento che, correlato ai dati clinici e strumentali, consenta al medico di valutare il reale livello di controllo e lo stato di salute del bambino asmatico e, di conseguenza, variare opportunamente la terapia al fine di ottenere il livello di controllo ottimale.

Bibliografia

- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.

Lenoir M, Williamson A, Stanford RH, et al. *Assessment of asthma control in a general population of asthmatics*. Curr Med Res Opin 2006;22:17-22.
 Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. *Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:817-25.
 www.ginasma.it, 2007

Asma-obesità: indagine conoscitiva in una popolazione pediatrica

E. Anastasio, M. Aloe, M.G. Magnolia, M. Baserga
 Cattedra di Pediatria, Università "Magna Græcia", Catanzaro

Obesità e asma sono condizioni che colpiscono milioni di persone nel mondo. Negli ultimi 20 anni si è verificato un rapido aumento della prevalenza di entrambe e molti studi epidemiologici concordano per un'associazione tra le due patologie. L'obesità può interferire sulle manifestazioni asmatiche attraverso fattori meccanici, immunologici, genetici, endocrinologici ed ambientali ¹.

Scopo dello studio: valutare l'effetto dell'obesità sulla funzionalità respiratoria e sul controllo della malattia asmatica in una coorte di bambini giunti presso la nostra Unità Operativa negli anni 2006-2007.

Materiali e metodi: sono stati reclutati 86 bambini, 59 M e 27 F, con range di età pari ad 8 anni $\pm$ 3 ed età media pari a 7 anni e 2/12. Sono stati effettuati: anamnesi immuno-allergologica familiare e personale, prick test e dosaggio IgE totali e specifiche, prove di funzionalità respiratoria, assetto nutrizionale e profilo lipidico, controllo cardiologico. Sono stati valutati inoltre: l'accrescimento staturale, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, le eventuali complicanze dell'obesità (epatomegalia, scoliosi, valgismo del ginocchio). Sulla base del body mass index (BMI), sono stati definiti due gruppi di studio: 31 M e 14 F sovrappeso/obesi ($> 85^{\circ}$ pc), 28 M e 13 F normopeso ($< 85^{\circ}$ pc). Infine, per valutare il controllo dell'asma e la percezione dei sintomi nei bambini, è stato somministrato il questionario "Asthma Control Test" (ACT) ^{2,4}, come affidabile ausilio per il monitoraggio e l'impostazione del trattamento terapeutico.

Risultati: le prove di funzionalità respiratoria hanno evidenziato una lieve riduzione dei livelli di FEV1% nei bambini sovrappeso/obesi di entrambi i sessi, con valori pari a 80,1 nei M e 80,3 nelle F, rispetto a 95,3 nei M e 91,2 nelle F normopeso. In entrambi i gruppi i dati sono risultati statisticamente significativi ($p < 0,005$), mentre dal confronto dei valori di FEV1% tra M e F sovrappeso/obesi, non è emerso alcun dato statisticamente significativo per attribuire la differenza tra i due gruppi al sesso. L'analisi dei dati del questionario Asthma Control Test ha mostrato una correlazione significativa tra i valori del FEV1% ed il punteggio dell'ACT: solo il 22% dei bambini sovrappeso/obesi (23% M e 21% F) aveva un punteggio ACT ≥ 20 , contro il 78% dei bambini normopeso (79% M e 77% F).

Conclusioni: i risultati ottenuti consentono di confermare come l'obesità in età pediatrica abbia un ruolo definito nell'indurre modificazioni della funzionalità respiratoria, in particolare in termini di riduzione dei volumi polmonari, e quindi nel ridurre il controllo della malattia asmatica, come si evince dai dati del questionario ACT. La prevenzione e la tempestiva diagnosi rimangono i cardini dell'intervento sia per l'asma che per l'obesità, quando questa sia legata a fattori ambientali. Tali patologie, singolarmente ed ancor più se associate, rappresentano due evenienze invalidanti che interferiscono sulla qualità di vita del bambino.

Bibliografia

- Perino A, Galimberti M, Cadario G, et al. *Obesità ed asma nella popolazione infantile*. Not Allergol 2004; 23: 51-6.
 Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. *Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:817-25.
 Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:59-65.
 Lenoir M, Williamson A, Stanford RH, et al. *Assessment of asthma control in a general population of asthmatics*. Curr Med Res Opin 2006;22:17-22.

Trattamento dell'asma: applicazione dell'algoritmo PRACTALL in una coorte di bambini asmatici di età > 2 anni

E. Anastasio, M. Aloe, M.G. Magnolia, M. Rubino, N. Severini, P. Chiarello
 Cattedra di Pediatria, Università "Magna Græcia", Catanzaro

Studi internazionali mostrano che attualmente l'asma non è ben controllato: la maggior parte dei pazienti presenta sintomi respiratori frequenti ed importanti limitazioni dell'attività giornaliera, fa un uso elevato di farmaci sintomatici, utilizza poco la terapia di fondo ¹. PRACTALL è un protocollo clinico per la gestione ed il trattamento del bambino asmatico che propone di classificare l'asma in 4 fenotipi basilari ².

Scopo dello studio: applicazione del protocollo PRACTALL in una coorte di bambini asmatici giunti alla nostra osservazione nell'anno 2008.

Materiali e metodi: sono stati reclutati 148 bambini, 78 M e 70 F, con età media di 8aa (range 3-16aa). Secondo il PRACTALL, abbiamo definito 4 diversi fenotipi: il 27% (20 M e 20 F) aveva un asma indotto da infezioni virali, il 54% (48 M e 32 F) un asma allergico, il 12% (10 M e 8 F) un asma da sforzo, il 7% (10 F) un asma di natura incerta. L'individuazione dei fattori scatenanti ha consentito la realizzazione di un programma personalizzato, tale da consentire un'ottimale gestione della malattia. Per ciascun fenotipo, alla prima visita si è valutata la Gravità, secondo le Linee Guida GINA ³. Ad ogni visita successiva è stato compilato il questionario Asthma Control Test (ACT) per definire il livello di controllo.

Risultati: tutti i bambini con asma indotto da infezioni virali (età media 4aa 2/12, range 3-5aa) presentavano asma intermittente alla prima osservazione. Tutti hanno ricevuto terapia con montelukast come trattamento di prima scelta. Dopo un mese, l'80% raggiungeva un livello di controllo ottimale ed il 20% un controllo parziale. L'aggiunta del fluticasone ha consentito di ottenere il controllo anche in questi ultimi. Tra i pazienti con asma allergico (età media 7aa, range 6-15aa) il 57% aveva un asma lieve persistente ed il 43% un asma intermittente. La terapia con fluticasone ha consentito di ottenere il controllo nel 60% dei bambini, mentre nel rimanente 40% è stato necessario aggiungere il montelukast. In tutti i bambini con asma da sforzo (età media 9aa 10/12, range 9-12aa) l'asma era intermittente. Questo fenotipo è stato trattato con fluticasone e beta2 agonista short-acting, usato prima dell'attività fisica. Nei fenotipi finora esaminati, il programma educativo e il corretto utilizzo della terapia hanno consentito di ottenere il pieno controllo della malattia. I bambini con asma di natura incerta avevano un asma persistente lieve. Il trattamento di prima linea con fluticasone ha fatto raggiungere il controllo solo nel 10%, mentre nel restante 90% si è resa necessaria l'aggiunta del montelukast.

Conclusioni: i risultati dello studio dimostrano come la corretta applicazione del protocollo PRACTALL sia in grado di garantire la gestione ottimale dei pazienti asmatici mediante fenotipizzazione clinica e conseguente piano terapeutico individualizzato, con miglioramento della qualità di vita del bambino e dei suoi familiari.

Bibliografia

- ¹ Rabe KF, et al. *Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma in America National population survey*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:58-64.
² Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy 2008;63:5-34.
³ www.ginasma.it

Allergia al mango: descrizione di un caso

F. Antonelli, M. Aschettino, P. Siani
 UOS Allergologia, UOC Pediatria, Dipartimento Materno Infantile,
 AORN A. Cardarelli, Napoli

Le segnalazioni di allergia al frutto di mango sono molto rare. In letteratura sono stati segnalati solo 4 casi. Descriviamo il caso di una bambina di 12 anni con reazione anafilattica al mango. La paziente dopo pochi minuti dall'ingestione del frutto ha presentato angioedema delle labbra e della lingua, e successivamente anche modificazioni del timbro della voce e tosse disfonica. Condotta al più vicino pronto soccorso ha praticato terapia con antiistaminico e cortisonico per via parenterale con remissione dei sintomi.

Giunta al nostro servizio di allergologia pediatrica è stato praticato prick by prick con polpa di mango che ha dato esito positivo con diametro medio di 8 mm. Anche le IgE sieriche specifiche per il mango sono risultate positive. Sono stati inoltre testati pistacchio ed anacardio che sono risultati negativi. Lo SPT con estratto commerciale per latex è risultato negativo. Il pannello per i più comuni allergeni inalanti ha evidenziato solo positività per pollini di parietaria.

Sulla base della storia clinica e della positività dei test cutanei e sierologici è stata posta diagnosi di allergia al mango. Non è stato praticato il test di provocazione alimentare per il concreto rischio di reazione anafilattica grave.

Il mango (*Mangifera indica* Linnaeus) appartiene alla famiglia delle anacardiacee insieme al pistacchio e all'anacardio.

Non è stata ancora isolata la proteina responsabile della reazione allergica al mango, ma la cross-reattività tra mango, polline di artemisia e di betulla, sedano e carota fanno pensare ad un allergene correlato a Bet v 1 e Art v 1.

Inoltre la cross-reattività con le altre anacardiacee è stata trovata tra anacardio





e pistacchio con il seme di mango ma tale cross-reattività non si estende alla polpa di mango.

È nota, infine, la cross-reattività tra il latex ed alcuni frutti tra i quali il Mango. Nel nostro caso la paziente non ha mai presentato sintomi legati ad allergia al latex ed anche lo SPT con estratto commerciale di latex è risultato negativo.

Bibliografia

Paschke A, Kinder H, Zunker K, et al. *Characterization of cross-reacting allergens in mango fruit*. *Allergy* 2001;56:237-42.

Hegde VL, Venkatesh YP. *Anaphylaxis following ingestion of Mango Fruit*. *J Invest Clin Immunol* 2007;17:341-4.

Asma cronica in grave anafilassi da allergia al pollo: ha diritto alla vaccinazione antinfluenzale?

M.C. Artesani, K. Pellegrino, L. D'Urbano*, L. Nicolosi, I. Saponara**, A. Sotgiu, G. Cavagni

UOC Allergologia Pediatrica e CEMUVAR; *Laboratorio di Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; **Pediatria Libera Scelta, Roma

La vaccinazione antinfluenzale è il metodo più efficace per la prevenzione dell'infezione da virus dell'influenza, pertanto è raccomandata nei soggetti ad alto rischio di gravi complicanze influenza-correlate e patologie severe, inclusi i bambini di 6-59 mesi¹. L'allergia alle proteine dell'uovo pone un carico addizionale nei programmi di vaccinazione poiché i vaccini antinfluenzali sono ricaviati da embrioni di pollo inoculati con specifici tipi di virus influenzali e pertanto possono contenere misurabili quantità di proteine allergeniche dell'uovo². Tuttavia i dati della letteratura dimostrano che i bambini allergici all'uovo possono essere sottoposti a vaccinazione antinfluenzale somministrandola in via precauzionale in 2 dosi (1/10 e poi 9/10 di dose a distanza di 30")³. Lo scopo del nostro lavoro è valutare se in un soggetto asmatico cronico con spiccata allergia all'uovo e pollo e pregresso shock anafilattico, la vaccinazione è altrettanto sicura.

Romina è una bambina allergica alle proteine dell'uovo che ha presentato episodi di angioedema del volto ed asma bronchiale entro pochi minuti dall'ingestione di pollo. Il primo episodio si è presentato allo svezzamento assumendo per la prima volta un omogeneizzato di pollo, il secondo all'età di 5 anni quando inconsapevolmente ha assaggiato un brodo ottenuto da carne anche di pollo.

All'età di 9 anni Michela giunge alla nostra osservazione per un inquadramento allergologico. Vengono effettuati SPT risultati positivi per tuorlo (8 mm), albume (8 mm) e pollo (5 mm). Il dosaggio delle IgE specifiche (ImmunoCAP, Phadia, Uppsala, Sweden) è risultato positivo per tuorlo (60,1 kUa/l), albume (> 200 kUa/l), ovalbumina (70,6 kUa/l), ovomucoide (92,9 kUa/l) e pollo (9 kUa/l). Il dosaggio delle IgE specifiche con microarray proteomico (ImmunoCAP ISAC, Phadia, Uppsala, Sweden) ha confermato i risultati per le proteine dell'albume (Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3) e per la proteina del tuorlo presente anche nella carne del pollo (Gal d 5).

Il test di provocazione orale (TPO) con uovo di gallina è risultato positivo, mentre il TPO con carne di pollo non è stato effettuato per il mancato consenso dei genitori.

Romina che soffre anche di grave asma cronico, quindi da sottoporre a vaccinazione antinfluenzale secondo le raccomandazioni ministeriali, è stata vaccinata (pbp negativo) con una singola dose di vaccino antinfluenzale (VAXIGRIP®, Sanofi-Pasteur, Lyon, France) presso il nostro centro multidisciplinare per le vaccinazioni a rischio (CEMUVAR) dove è rimasta in osservazione per 3 ore; consegnato ai genitori un diario su cui annotare ogni reazione avversa osservata entro i successivi 30 giorni. Romina non ha presentato reazioni né immediate né ritardate. Con riferimento alla letteratura a nostra conoscenza questo è il primo caso di vaccinazione antinfluenzale in bambino allergico all'uovo con una concomitante documentata grave ipersensibilità immediata anche alla carne di pollo. In via collaterale segnaliamo anche che questo è il secondo caso di un bambino allergico alla carne di pollo senza sensibilizzazione ai derivati del pollo (per es. le piume)⁴.

Bibliografia

¹ CDC. *Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. 2007. MMWR 2007;56(No. RR-6).

² O'Brien TC, Maloney C, Tauraso NM. *Quantitation of residual host protein in chicken embryo-derived vaccines by radial immunodiffusion*. *Appl Microbiol* 1971;21:780-2.

³ James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. *Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy*. *Pediatrics* 1998;133:624-8.

⁴ Martínez Alonso JC, Domínguez Ortega FJ, Fuentes Gonzalo MJ. *Angioedema por sensibilización a carne de gallina*. *Allergol Immunopathol* 2003;31:50-2.

Studio su scala genomica dei determinanti genetici dell'asma allergico in età pediatrica

A. Astolfi, G. Ricci*, F. Cipriani*, L. Spanti*, S. Formica, D. Remondini**, M. Francesconi***, A. Pession*, M. Masi*

Centro Interdipartimentale di Ricerche sul Cancro "G.Prodi", *Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, **Dipartimento di Fisica, ***DIMORFIPA, Università di Bologna

Introduzione: l'asma è un disordine complesso ad eziologia multifattoriale in cui vari geni, che presi singolarmente non sono sufficienti a produrre alterazioni patologiche, possono determinare effetti fenotipici importanti quando agiscono in combinazione tra loro e in un contesto ambientale permissivo.

Obiettivi: questo studio si propone di identificare i tratti genetici che predispongono allo sviluppo del fenotipo asmatico in una popolazione di pazienti pediatrici con sintomi allergici respiratori.

Metodi: È stato effettuato uno studio di associazione caso-controllo su scala genomica per identificare le basi genetiche dello sviluppo di asma. Sono stati raccolti 300 campioni di DNA da pazienti di razza caucasica, di età compresa tra 4 e 18 anni, con asma e/o rinite allergica. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, asmatici e rinitici; ciascun gruppo è stato poi ulteriormente diviso in quattro pool. Lo studio delle frequenze alleliche è stato condotto mediante Mapping 500K SNP array (Affymetrix) che analizzano 500.000 marker polimorfici sul genoma, su tre repliche indipendenti di ciascun pool. Le frequenze alleliche differenziali fra i due gruppi sono state calcolate filtrando gli SNP per *minor allele frequency* e *average absolute difference* (MAF < 0.1; aad < 0.25) e calcolando la significatività della differenza fra casi e controlli mediante *t* test corretto con il metodo di Bonferroni.

Risultati: l'analisi dei dati di SNP array ha individuato 27 SNP con frequenze alleliche significativamente diverse fra asmatici e rinitici, di cui 9 sono localizzati in regioni introniche o nel 3'UTR della sequenza codificante. Fra questi i più significativi sono rs3814309, rs1474663, rs4580655, localizzati rispettivamente sui cromosomi 1p13.3, 1p31.1 e 4q24. I geni associati svolgono funzioni potenzialmente correlate con la patogenesi dell'asma: GSTM3 ha un ruolo nella detossificazione di inquinanti ambientali e prodotti dello stress ossidativo; PTGER3 è il recettore delle PGE; TACR3 è implicato nei meccanismi di vasodilatazione e broncocostrizione.

Conclusioni: lo studio di genotyping su scala genomica di pool di campioni è risultato un valido approccio nell'identificazione di polimorfismi responsabili di un maggior rischio di sviluppare il fenotipo asmatico in pazienti pediatrici geneticamente predisposti alle malattie allergiche. Gli SNP identificati saranno ulteriormente validati mediante genotipizzazione dell'intera casistica in esame.

Possibile influenza della sensibilizzazione all'alternaria sull'andamento clinico dell'asma

B. Bendandi, F. Cipriani, A. Giannetti, F. Bellini, G. Ricci, M. Masi

Dipartimento "Salute della donna, del bambino e dell'adolescente", Università di Bologna

Obiettivi: l'Alternaria è una muffa prevalentemente degli ambienti "outdoor", considerata allergene importante nello sviluppo di asma severo nel bambino. La sensibilizzazione per Alternaria in età pediatrica è risultata essere un fattore prognostico negativo per la persistenza di asma in età adulta¹.

La concentrazione di spore nell'aria è massima in tarda estate e inizio autunno, in condizioni di alta umidità e temperatura. Nella scorsa stagione primaverile/estiva, in seguito all'alta umidità dovuta alle forti precipitazioni, si sono registrati picchi di spore nell'aria già a partire dal mese di maggio. Obiettivo di questo studio è quello di valutare la correlazione tra sensibilizzazione all'Alternaria e controllo dell'asma.

Metodi: sono stati studiati bambini con asma allergico visti presso il nostro Ambulatorio di Allergologia pediatrica nel periodo primavera-estate 2008 e sensibilizzati per Graminacee e/o Alternaria (IgEs: UNICAP, Phadia, Sweden-Skin Prick test: Lofarma, Milano). Il livello di controllo dell'asma è stato valutato facendo riferimento alle linee guida GINA 2007.

Risultati: sono stati studiati 133 bambini: 70 (53%) monosensibilizzati per Graminacee, 50 (37%) anche per Alternaria e 13 (10%) solo per Alternaria. L'asma era ben controllata dalla terapia di fondo in 42 dei 70 (60%) pazienti monosensibilizzati per Graminacee, mentre nei pazienti sensibilizzati anche all'Alternaria soltanto in 15 su 50 (30%) come pure per quelli solo per Alternaria in 4 su 13 (31%) con una differenza statisticamente significativa ($p = 0,004$). Di contro si aveva un numero maggiore di pazienti non controllati in presenza di sensibilizzazione per Alternaria isolata (23%) o associata a graminacee (28%) rispetto ai monosensibilizzati alle graminacee (7%).

In 8 su 63 (12%) dei pazienti con positività delle IgE specifiche per *Alternaria a.*, gli Skin Prick test sono risultati negativi nonostante il riscontro di elevata positività sierica (media geometrica IgEs 6,6 kU/l).

Conclusioni: nei pazienti con sensibilizzazione ad *Alternaria*, le riacensioni asmatiche sono state imprevedibili e significative, nonostante la buona compliance alla terapia di fondo; probabilmente ciò si verifica per l'aumento improvviso della concentrazione di spore che si ha in particolari condizioni atmosferiche, a differenza di ciò che accade per i pollini di graminacee che tendono a presentarsi con una concentrazione in pressoché costante crescita nel periodo primaverile.

Mentre per le Graminacee positività cutanea e IgEs concordano nel 100% dei casi, per l'*Alternaria* nel 12% dei pazienti sono stati osservati test cutanei negativi, nonostante valori significativi di IgEs e sintomi suggestivi.

Bibliografia

- 1 Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. *Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study.* Lancet 2008;372:1058-64.

Anafilassi severa da uva in età pediatrica: case report

M. Berardi, E. Damiani*, E. Nettis*, A. Ferrannini*, I. Chinellato, A. Dellino, T. Tronci, F. Cristofori, M.S. Loffredo, V.P. Logrillo, L. Armenio, F. Cardinale
*Clinica Pediatrica S. Maggiore, Università di Bari; *U.O. di Allergologia ed Immunologia Clinica, Università di Bari*

La *Vitis vinifera* cresce in un clima temperato, specialmente intorno al Mediterraneo e il suo frutto, l'uva, è consumato come frutta fresca o vino. Nella popolazione pediatrica sono riportati casi di orticaria-angioedema, SOA e anafilassi dopo l'assunzione di questo alimento. In alcuni casi è stata osservata un'associazione tra l'allergia all'uva e quella alla pesca e alla ciliegia e ed è stato descritto un caso di rinocongiuntivite ed asma causati da polline di vite. Pastorello et al. avrebbero individuato in Immunoblotting come maggiori allergeni dell'uva l'endochitinase 4 A di 30 kDa, che è anche l'allergene del vino, una LTP (lipid-transfer protein) di 9 kDa, che cross-reagisce con il maggiore allergene della pesca, e una thaumatin-like protein di 24 kDa, che presenta un'omologia con il maggiore allergene della ciliegia. In Immunoblotting sono stati identificati in età pediatrica ulteriori allergeni responsabili di allergia all'uva, quali proteine di 100, 94, 60, 34, 31, 28, 24, 17 kDa.

Di seguito descriviamo un caso di anafilassi pediatrica da ingestione di uva. Il piccolo PA all'età di 6 anni ha presentato un episodio di orticaria e angioedema del volto, associati ad edema della glottide, dolori addominali e diarrea, dopo circa 30' dall'assunzione di uva bianca Nazionale.

In anamnesi viene negata la precedente assunzione di uva o vino e vengono riferiti un episodio di orticaria-angioedema del volto, dopo ingestione di crostacei, e una rinite allergica perenne.

Gli SPT sono risultati positivi per lenticchia (4x4 mm), soia (4x4 mm) e riso (8x6 mm), olivo (6x5 mm), graminacee (6x4 mm), D. Pteron. (10x5 mm) e D. Farinae (5x5 mm). Il prick by prick è risultato positivo per la polpa (4x4 mm) e la buccia (4x4 mm) dell'uva. Il CAP-RAST ha confermato la positività per uva (3.21 kUA/l).

Successivamente è stato eseguito l'Immunoblotting utilizzando gli estratti di polpa e di buccia dell'uva bianca Nazionale. L'esame ha rilevato la presenza nel siero del paziente di IgE dirette contro una proteina di 27 kDa presente sia sulla polpa che sulla buccia dell'uva.

In conclusione, l'identificazione dei principali allergeni proteici causa delle reazioni IgE-mediate all'uva e al vino risulta particolarmente importante perché può spiegare la frequente associazione dell'allergia all'uva con quella ad altri frutti, quali pesche e ciliegie, che potrebbero fungere da sensibilizzanti primari.

Markers dell'infiammazione polmonare durante un attacco acuto d'asma nel condensato dell'aria espirata

E. Calcinai****, M. Corradi*, C. Povesi Dascola*, L. Terracciano***, A. Flocchi****, C. Caffarelli*

Dipartimento dell'Età evolutiva e ** Dipartimento di Medicina Clinica, Nefrologia e Scienze Cliniche dell'Università di Parma; * Ospedale Macedonio Melloni, Milano*

Introduzione: il dosaggio dei markers di flogosi delle vie aeree nei soggetti asmatici può essere utile per determinare la diagnosi precoce e per monitorare nel tempo la malattia. La raccolta del condensato è una metodica non invasiva e di facile esecuzione, essendo sufficiente congelare l'aria espirata e raccoglierla in un contenitore sterile.

Scopo dello studio: lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare le modificazioni di pH, H2O2 e 8-isoprostano durante un attacco acuto di asma e di monitorare il loro cambiamento dopo terapia.

Materiali e metodi: sono stati arruolati 21 bambini con attacco acuto di asma. Ogni bambino è stato sottoposto ad accurato esame clinico, ad una prova di funzionalità respiratoria e a prick test cutanei. È stata eseguita la raccolta del condensato, il giorno del reclutamento e dopo 7 giorni di terapia., quando è stato ripetuto anche un esame clinico e spirometrico.

Risultati. *Caratteristiche cliniche, demografiche:* dei 21 bambini, tra i 6-14 anni (6F e 14M), tutti presentavano un attacco acuto d'asma. Cinque hanno eseguito terapia con salbutamolo per via inalatoria, 8 hanno con salbutamolo + ipratropio bromuro e 8 hanno eseguito terapia broncodilatatrice associata a steroide per via inalatoria o per os. Tutti sono risultati positivi ad almeno un allergene. È stata riscontrata una normalizzazione dell'obiettività polmonare in 13 dei 21 pazienti (61%). Il FEV1 mostrava un miglioramento in tutti i pazienti dopo i 7 giorni di terapia. *Markers dell'infiammazione:* la media del pH nei campioni ottenuti durante l'attacco acuto d'asma è di $7,65 \pm 0,58$, quella nel post terapia è di $7,94 \pm 0,21$. Il pH mostra un alcalinizzazione in 19 dei 21 pz tra pre e post-terapia ($p < 0,000$). Si nota anche una correlazione del pH con l'indice di Tiffenau ottenuti post terapia ($p < 0,001$).

La media della H2O2 nei soggetti pre-terapia è di $0,461 \mu\text{M} \pm 0,38$ e post-terapia è di $0,462 \mu\text{M} \pm 0,37$, non mostrando una differenza significativa dopo il trattamento dell'episodio acuto.

La media dell'8-isoprostano su 17 campioni pre e post-terapia risulta essere di $30,21 \text{ pg/ml} \pm 31,63$ e $22,01 \text{ pg/ml} \pm 16,40$ rispettivamente, non mostrando una differenza significativa dopo la terapia.

Si evidenzia invece una correlazione ($p < 0,01$) tra l'indice di Tiffenau ed i valori di 8-isoprostano raccolti pre-terapia.

Conclusioni: possiamo quindi suggerire che:

- il pH sia un indicatore sensibile della malattia asmatica e che possa diventare uno strumento utile anche nel monitoraggio della terapia;
- l'H₂O₂ e l'8-isoprostano, pur essendo markers dell'infiammazione polmonare, necessitano di ulteriore standardizzazione delle metodiche di analisi e di ulteriori studi per poter meglio definire il ruolo nella patogenesi e nel monitoraggio della malattia asmatica.

Vaccino triplo Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) e allergia. Analisi dello scenario peggiore

L. Calzone

Ambulatorio e Day Hospital di Allergologia Pediatrica, Ospedale di Vaio, Azienda U.S.L. Parma

Introduzione: le vaccinazioni stesse possono essere iniziate e/o completate in una struttura adeguatamente attrezzata per far fronte a ogni eventuale emergenza (ambiente protetto) nei casi in cui esiste la possibilità di insorgenza di un evento avverso da vaccino (EAV) o di una reale controindicazione alla vaccinazione. La necessità di ricorrervi dovrebbe essere valutata dal medico vaccinatore attraverso un attento bilancio tra i rischi e i benefici.

Obiettivi dello studio: valutare i motivi dell'invio in ambiente protetto dei bambini per effettuare la vaccinazione MPR, per i quali era stato dato parere favorevole da parte del pediatra di famiglia e che già avevano effettuato le precedenti vaccinazioni nell'ambulatorio vaccinale territoriale senza presentare reazioni avverse.

Materiali e metodi: sono state individuati 121 giunti in ospedale dal Luglio 2005 a fine dicembre 2008, riesaminate le anamnesi vaccinali e le relazioni di accompagnamento del medico vaccinatore.

I risultati sono elencati nella Tabella I.

A tutti i bambini è stato somministrato il vaccino MPR.

Nessun bambino ha avuto sintomi immediati e/o ritardati da riferire alla suddetta vaccinazione.

Per 24 bambini era la seconda dose di MPR (la prima era già stata effettuata o in ambulatorio vaccinale, o in ambiente protetto, senza alcuna reazione avversa).

Dei 121 bambini esaminati, il 98% è stato indirizzato in ambiente protetto dallo stesso collega vaccinatore che opera sui vari ambulatori vaccinali del distretto.

Conclusioni: l'allergia, in particolare quella all'uovo, rappresenta una dei motivi prevalenti di invio in ospedale per effettuare la vaccinazione. Una cattiva gestione della prima dose dell'MPR può influenzare negativamente l'approccio alle successive vaccinazioni e creare ansia nella famiglia.

TABELLA I.

Analisi delle motivazioni per l'MPR in ambiente protetto	N° casi
Familiarità per atopica, (diarrea con il latte)	1
DA (dermatite atopica), (a dieta libera)	15
DA, SPT (prick test) e/o IgE + per uovo, (a dieta senza uovo)	3
DA, SPT e/o IgE + per uovo, (a dieta libera con uovo)	6
DA, SPT e/o IgE + per uovo, (dieta con solo i derivati)	17
Solo SPT e/o IgE + per uovo, (a dieta senza uovo)	10
Solo SPT e/o IgE + per uovo, (a dieta libera o solo con derivati)	15
Solo SPT e/o IgE + per uovo, (uovo non ancora introdotto)	9
Test alternativi + per uovo, (a dieta libera)	3
Test alternativi + per uovo, (mangia solo il tuorlo)	1
Test alternativi + per uovo, (mangia solo quelle di quaglia)	1
Dermatite periorale e/o strofalo	9
Pregressa allergia all'uovo (seconda dose di vaccino)	8
Pregressa orticaria e/o allergia ad inalanti	8
Orticaria fisica e/o "sospetta allergia a farmaci"	7
Orticaria con uovo crudo (mangia i derivati)	1
Allergico all'uovo (orticaria)	2
La sorella ha avuto orticaria con l'MPR	1
Prurito cutaneo se mangia molto uovo	1
Eczema, intollerante al latte, mangia il latte di capra	1
Intollerante al lattosio, mangia regolarmente l'uovo	1
Sospetta allergia all'uovo durante l'allattamento al seno, SPT (negativi)	1
Totale	121

Il vaccino MPR è sicuro come ogni altro vaccino. I bambini con forme lievi di allergia all'uovo possono essere vaccinati con sicurezza e senza precauzioni aggiuntive.

Uno dei compiti importanti dello specialista allergologo che accoglie il bambino in ambiente protetto è senza dubbio quello di intervenire quando il vaccino può indurre un reale rischio di eventi avversi, dare il proprio contributo a rispondere alle preoccupazioni e alle perplessità dei genitori, collaborare costantemente con i colleghi vaccinatori alla correzione di problemi specifici per rafforzare l'impegno nella prevenzione delle malattie infettive, ma può incidere poco sulle altre cause.

Bibliografia

Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg-allergic children. Clin Exp All 2000;30:288-93.

Azzari C, et al. La vaccinazione in ambiente protetto. RIAP 2004;5:18-22.

Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni. 4° edizione Dicembre 2008.

Sindrome da enterocolite indotta da proteine alimentari: un'allergene insolito

S. Capanna, B. Roman, G.F. Rondanini

U.O.C. Neonatologia, Pediatria e Adolescentologia, P.O. Vimercate, A.O. di Desio e Vimercate

La sindrome da enterocolite indotta da proteine alimentari (FPIES) è una rara manifestazione allergica non IgE mediata, caratterizzata dalla comparsa di vomito profuso e diarrea con possibile disidratazione acuta e letargia, che insorge a distanza di 2-4 ore dall'ingestione della proteina allergizzante.

Il latte vaccino e la soia sono gli alimenti generalmente in causa nel lattante e nei paesi europei.

Descriviamo il caso di un bambino, giunto alla nostra osservazione all'età di 6 mesi per FPIES.

Il bambino era allattato con latte formulato, dal 4° mese aveva introdotto mela e pera e dal 5° mese la pappa composta da brodo vegetale di patata, carota e zucchina, crema di riso, carne di pollo, tacchino o vitello, parmigiano e olio di oliva. Per la comparsa di importante dermatite al volto e vomito, all'età di 5 mesi ½ era stata sospesa tale dieta, sostituita con dieta semielementare (idrolisato di caseina), con completa risoluzione delle manifestazioni cutanee. Il dosaggio delle IgE specifiche per latte vaccino, uovo, soia e riso era risultato nella norma.

Dopo breve periodo di benessere, veniva riproposta la pappa con brodo di patata, crema di riso e olio extravergine di oliva, con comparsa dopo qualche ora di vomito e dermatite al volto. Il dosaggio delle IgE specifiche e i prick test per gli alimenti ingeriti dal bambino risultavano ancora negativi.

Si decideva pertanto di proseguire la dieta con idrolisato e testare la tolleranza dei singoli nutrienti, iniziando con una pappa elementare composta da crema di riso e acqua, a cui aggiungere progressivamente altri alimenti. Dopo 2 ore dall'ingestione, il piccolo presentava ripetuti episodi di vomito, pallore cutaneo e breve periodo di iporeattività; successivamente compariva la dermatite al volto.

Nei giorni successivi veniva quindi proposta pappa con crema di mais e tapioca, cui si aggiungeva nei giorni seguenti patata, olio di oliva e carne di coniglio, ben tollerati. Dopo circa 2 settimane veniva reintrodotta anche il latte formulato, anch'esso tollerato.

In conclusione, ricordiamo che anche un alimento generalmente ben tollerato e considerato ipoallergenico, può essere causa di reazioni allergiche importanti e che, soprattutto in presenza di una negatività degli esami allergologici, è fondamentale un accurato challenge per identificare l'alimento responsabile.

Bibliografia

Hojak I, Kijoić-Turkaj M, Misak Z, et al. Rice protein-induced enterocolitis syndrome. Clin Nutr 2006;25:533-6.

Nambu M, Shintaku N, Ohta S. Rice allergy. Pediatrics 2006;117:2331-2.

Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. Pediatrics 2009;123:e459-64.

La gestione dell'anafilassi da vaccino nell'ambulatorio del pediatra di famiglia

M. Cappuccilli, A. Giurgola, M. Carrà, B. Marangoni, B. Tschumperlin, M.E. Di Cosimo

Pediatria di gruppo Paderno Dugnano; *Pediatria di gruppo Cantù; **Pediatria di gruppo Bergamo; ***Pediatria di gruppo Bollate

Tra i compiti del Pediatra di famiglia vi è la promozione e l'esecuzione delle vaccinazioni.

L'APeG (Associazione Pediatri in Gruppo), ha tra gli obiettivi l'elaborazione di proposte sull'organizzazione della professione.

Coloro che somministrano i vaccini debbono essere in grado di riconoscere e trattare le reazioni avverse, soprattutto quelle gravi, compresa l'anafilassi pertanto nell'ambulatorio vaccinale debbono essere disponibili tutti gli strumenti e i farmaci necessari per il trattamento immediato delle suddette reazioni.

Nel giugno 2006 è stato avviato il Progetto Centri Vaccinali. Si tratta di un progetto sperimentale che prevede l'implementazione di alcune reti di pediatri distribuiti su un territorio, che condividono la promozione e centralizzano l'esecuzione delle vaccinazioni, attenendosi ad un modello di riferimento culturale e gestionale mirato principalmente alle vaccinazioni facoltative.

A tale scopo, nell'organizzare i centri vaccinali, ci si è dotati di una serie di strumenti di cui fa parte un poster, che rende visibili e immediatamente fruibili le informazioni necessarie nel momento inevitabilmente caotico dell'emergenza.

L'anafilassi è la più grave delle reazioni avverse, anche se per fortuna raramente sembra essere mortale (0,6-5% dei casi verificatisi in ambiente non protetto) ed è un evento altamente stressante per il paziente, ma anche per l'operatore che si trova a gestirlo.

La diagnosi di anafilassi da vaccino è altamente probabile quando l'esordio è rapido (minuti o ore dalla somministrazione).

Più è rapido l'esordio, più la reazione è grave.

Il livello di gravità si stabilisce in base all'apparato più gravemente interessato.

Nella sua forma più comune i primi segni e sintomi sono cutanei e respiratori. Nei casi più gravi, successivamente ai primi sintomi o come quadro d'esordio, si manifesta ipotensione, pallore, perdita di coscienza.

Un episodio di perdita di coscienza dopo una vaccinazione in un bambino piccolo deve far fortemente sospettare una reazione anafilattica.

Il poster è diviso in tre parti, distinte da colori diversi, per una più facile consultazione:

1. nella prima, "Sintomi e segni", sono visualizzati sotto forma di tabella i parametri vitali del bambino nelle varie fasce d'età e lo score di gravità della reazione anafilattica;
2. nella seconda, "Come intervenire", viene descritta una sequenza di intervento nelle varie fasi della reazione anafilattica e si visualizza in maniera grafica la sequenza delle manovre rianimatorie del PBLs (Paediatric Basic Life Support);
3. nella terza, "Farmaci", vengono riassunti dosaggi e preparazione dei farmaci nell'emergenza.

Reazione sistemica da puntura di medusa

M. Chiappa, L. Pertici*, F. Berni*, D. Biani*, L. Malandra*, R. Dell'Ira*, M. Pinna*, L. Rizzo*

Allergologia Pediatrica Portoferraio, *Pediatría di base, **Ospedale di Portoferraio, U.O. di Pediatria

Riassunto: descriviamo 2 casi clinici di bambini che hanno presentato una sintomatologia sistemica a seguito di puntura di medusa.

Casi clinici: Lucia, anni 6, affetta da asma e D.A. allergica ad inalanti (dermatofagoides, pollini, pelo di cane e gatto) in seguito a puntura di medusa agli arti, in 2 occasioni presentava, oltre alla reazione locale anche una reazione sistemica a distanza di 6 ore la prima volta, 4 ore la seconda volta. Sintomi: malessere generalizzato, crisi d'asma. In entrambi i casi la sintomatologia si è risolta con la somministrazione di: salbutamolo per via inalatoria, betametasone e cetirizina per os. Ipotizzando che ad una successiva esposizione a puntura di medusa la sintomatologia fosse più grave, veniva consigliato oltre al trattamento locale, la somministrazione immediata di betametasone e cetirizina per os; la somministrazione di salbutamolo per via inalatoria subito e successivamente ogni 4 ore nelle prime 12 ore. Non si è più verificato alcun problema a successivi contatti con medusa.

Niccolò, anni 7, affetto da crisi di laringospasmo ed asma, IGE totali 200, prick e RAST negativi per inalanti ed alimenti, in seguito a puntura di medusa all'arto superiore, ha avuto dopo 20 minuti una reazione sistemica caratterizzata da: malessere, orticaria, angioedema, risoltasi con l'immediata somministrazione di 20 mg di metilprednisolone e.v. praticato dal medico del 118 in spiaggia.

Discussione: le meduse appartengono al Phylum dei Celerati. Nel Mediterraneo sono presenti: Rhizostoma pulmo, Cotylorhiza Tubercolata, Pelagia Noctiluca (la più urticante). Gli effetti tossici delle meduse sono dovuti alla scarica di tossine contenute nelle nematocisti, organelli citoplasmatici presenti sulla superficie inferiore del corpo della medusa ed in particolare sui tentacoli. Generalmente le lesioni sono localizzate e autorisolvibili, anche se in rari casi è presente una compromissione sistemica (cefalea, malessere, vertigini, vomito, addominalgia, dispnea, cardiopalmo, crampi, parestesie). Alcune specie presenti nell'Atlantico e in Australia possono causare morte da shock anafilattico, arresto cardiorespiratorio, IRA.

Conclusioni: in caso di puntura da medusa porre attenzione alle possibili reazioni sistemiche in particolare in pazienti allergici.

Bibliografia

- 1 Il Dermatologo anno XXII N. 6/7 giugno 2000.
- 2 Kokelj P, Burnett JW. Treatment of a pigmented lesion induced by a Pelagia noctiluca sting. Cutis 1990;46:62-4.
- 3 Kokelj P, Burnett JW. Reazioni inusuali indotte dal contatto con la medusa Pelagia noctiluca. Presentazione di tre casi. G It Dermatol Venereol 1988;123: 501-3.
- 4 A. Giannetti. Trattato di dermatologia. Vol.II/CAP 45, 2001.

FAS-Ligando solubile, IL-10 e Double Negative CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ + T cells: markers diagnostici specifici dell'ALPS associata al deficit funzionale di FAS

I. Chinellato*, L.M. Sterpeta*, F. Cardinale*, M. Berardi*, F. Cristofori*, S. Muro*, A. Dellino*, T. Tronci*, P. Fanelli*, F. Rieux-Laucat*, L. Armenio*

*Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Università di Bari; **INSERM Unité 768, Università di Parigi

Introduzione: la Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS) è una complessa patologia da disregolazione dell'omeostasi linfocitaria, conseguente ad un deficit dell'apoptosi. I parametri comunemente utilizzati per la diagnosi sono: percentuale di Double Negative CD4-CD8- TCR $\alpha\beta$ + T cells (DNTCs) nel sangue periferico e di cellule apoptotiche al test funzionale in vitro. Sulla base del gene mutato all'analisi molecolare e della eventuale associazione di un deficit dell'apoptosi linfocitaria indotta da FAS si distinguono 7 forme: O, Ia, Ib, II, III, IV e Im. Le forme O e Ia, in particolare, sono caratterizzate da un gene FAS mutato e un deficit dell'apoptosi; nel sottotipo Im (presenza di una condizione genetica di mosaicismismo somatico di FAS) non si osserva alcuna alterazione funzionale dei linfociti T. Al contrario genitori di pazienti affetti, portatori di un gene FAS mutato (Mutation-Positive Relatives o MPRs), pur non presentando alcuna manifestazione clinica tipica dell'ALPS, mostrano un deficit funzionale dei linfociti T. I pazienti ALPS O, Ia e Im presentano generalmente un fenotipo clinico severo che può rapidamente condurre all'exitus, se il paziente non viene sottoposto a TMO. Pertanto risulta di fondamentale importanza identificare markers non invasivi di malattia che consentano di formulare precocemente la diagnosi.

Obiettivo dello studio: misurare i livelli di FAS-Ligando solubile (sFAS-L) e

interleuchina 10 (IL-10) nel plasma e delle DNTCs nel sangue periferico di pazienti affetti da ALPS con deficit funzionale di FAS.

Materiali e metodi: oggetto di studio sono stati: un gruppo di 66 pazienti ALPS (tot. n. 54 = n. 3 ALPS O, n. 41 ALPS Ia, n.10 ALPS Im), un gruppo di genitori degli individui affetti, di cui 24 MPRs e 41 portatori del gene FAS wild-type e un gruppo controllo di 21 soggetti.

Risultati: in tutti i pazienti affetti da ALPS, portatori di un gene FAS mutato (ALPS di tipo O, Ia e Im) sono stati rinvenuti livelli di sFAS-L e DNTCs significativamente più elevati rispetto agli individui controllo. La concentrazione plasmatica dell'IL-10 è anche risultata significativamente più elevata nel 100% dei pazienti ALPS O e Im e nell'86% dei pazienti appartenenti al sottogruppo Ia. Livelli moderatamente elevati di sFAS-L, IL-10 e DNTCs sono stati osservati nei pazienti con fenotipo clinico tipico dell'ALPS, ma senza mutazioni a carico del gene FAS (gruppo ALPS-like) e in alcuni MPRs. Le concentrazioni di sFAS-L, IL-10 e DNTCs, inoltre, si sono sensibilmente ridotte dopo il trattamento con farmaci immunosoppressori con notevole miglioramento anche della malattia (es. remissione delle manifestazioni autoimmuni, limitazione della linfoproliferazione, etc).

Conclusioni: il presente studio ha dimostrato per la prima volta che i livelli delle DNTCs, di sFAS-L e IL-10 rappresentano tre markers specifici sia per la diagnosi precoce delle forme di ALPS associate a mutazioni del gene FAS che per il monitoraggio non invasivo della malattia.

Happy Air®: una strategia valida e riproducibile per tutelare la salute del bambino con asma

L. Chini, M. Borruto*, M. Chianca, S. Corrente, S. Graziani, R. Iannini, M. La Rocca, R. Silenzi, M.L. Yammine, G. Visconti*, S. Roscioni*, A.F. Russo, D. D'Errico, A. De Stefano*, V. Moschese

Centro Interdisciplinare di Pediatria Specialistica, Immunologia ed Allergologia, Policlinico di Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; * Servizio di Medicina Preventiva ASL RM B; ** Azienda Ospedaliera Policlinico Tor Vergata

Il programma sanitario-scolastico e psico-educazionale Happy Air® (HA), con il fine di tutelare i bambini con asma, è stato brevettato dagli Allergologi Pediatrici del Centro di Pediatria Specialistica del Policlinico di Tor Vergata, e attuato fin dall'anno scolastico 2004 in alcune scuole di Roma, in collaborazione con il servizio di Medicina Preventiva del IV distretto della ASL RMB e dell'Associazione Volontari Policlinico Tor Vergata.

L'analisi dei risultati ottenuti nell'ultimo anno scolastico 2007-2008, ed il confronto con quelli già descritti e ottenuti nel corso degli anni scolastici precedenti (2004-2005, 2005-2006, 2006-2007), hanno dimostrato la validità e la riproducibilità della strategia HA®; in particolare anche nell'ultimo anno i questionari di screening proposti ad una popolazione scolastica di 700 bambini, hanno avuto una percentuale di risposta superiore al 90%, in linea con i dati degli anni precedenti.

Ciò permette di confermare l'efficacia del programma di sensibilizzazione ottenuta grazie ad una accurata cooperazione tra la struttura specialistica, il territorio e la scuola.

La validità della strategia HA® è anche riconfermata dalla percentuale dei bambini diagnosticati come asmatici, pari al 4,4% del totale, e delle nuove diagnosi, pari al 2% del totale, dati questi sovrapponibili a quelli degli anni precedenti.

Inoltre, come già in precedenza, l'80% dei bambini con asma ha aderito all'intero programma sanitario-scolastico e psico-educazionale. Tutti hanno avuto sia un miglioramento dell'autostima e della percezione del sé, sia un miglioramento dello score clinico.

In conclusione, l'analisi dei risultati ottenuti in diverse scuole ed in diversi anni ci permette di affermare che HA® è una strategia riproducibile ed efficace sia per l'identificazione di nuovi casi di asma sia per una migliore gestione terapeutica ed educativa dei bambini affetti.

Quindi, l'attivazione di tale programma anche in altri distretti permetterebbe non solo una migliore diagnostica della patologia asmatica in età scolare, ma soprattutto garantirebbe un miglioramento della qualità della vita e della salute del bambino con asma.

Bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale: livelli elevati di eosinofili in circolo marker prognostico della malattia?

A. Cio, V. Pellino, C. Cio, E. M. Laurito

A.O.R.N.Santobono, Pausilipon Napoli

La Bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) ha un decorso favorevole





ad andamento monofasico con peggioramento iniziale cui segue progressivo miglioramento clinico nell'arco di alcuni giorni. Numerose segnalazioni in letteratura hanno attribuito alla risposta immunologica più che alle caratteristiche del virus la gravità del quadro clinico. Livelli elevati di MIP-alfa, proteina infiammatoria dei macrofagi, nel liquido di lavaggio bronco-alveolare sono stati riscontrati in bambini con forme severe di bronchiolite direttamente commisurati con la concentrazione plasmatica di proteina cationica degli eosinofili (ECP); ulteriori studi hanno confermato come la presenza di ECP e di eosinofili in circolo sia correlata alla gravità della malattia stessa^{1,2}. Scopo del nostro lavoro è identificare marker biologici di severità prognostica che possano rivelarsi utili nella pratica clinica, in primo luogo, ad un corretto approccio terapeutico se si considera che nel 3-8% dei casi si deve far ricorso alla ventilazione assistita. Dall'indagine sono stati esclusi i soggetti con patologie preesistenti associate a prognosi peggiore (prematurità, cardiopatie congenite, immuno-deficit, pneumopatie croniche, patologie neuromuscolari). Tutti i pazienti osservati nel trimestre preso in esame, 01.12.08-26.02.09, in numero di 53 con prevalenza del sesso femminile e della fascia di età 6-13 mesi, hanno seguito identici protocolli terapeutici in conformità con le linee guida aziendali. I criteri di gravità presi in considerazione sono stati espressività clinica significativa (poli/dispnea, rientramenti, cianosi/pallore, depressione del sensorio), durata della degenza > 5 giorni e valori bassi di sat.O2 (in a.a. < 90%) superiori ai 3 giorni. Dall'analisi di tali criteri abbiamo identificato 21 soggetti su 53 con una forma grave di bronchiolite e nel loro ambito ben 17 con un'eosinofilia periferica in assenza di storia familiare positiva per atopia e con prick test negativi ad esclusione di uno con APLV. In conclusione la presenza di livelli elevati di eosinofili in circolo nella bronchiolite da VRS potrebbe rappresentare un marker prognostico importante della malattia da affiancare a quello clinico ed emogasanalitico.

Bibliografia

- 1 Pifferi M, Ragazzo V, Caramella D, et al. *Eosinophil cationic protein in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis: predictive value for subsequent development of persistent wheezing*. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:419-24.
- 2 Ehlenfeldt DR, Cameron K, Welliver RC. *Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus Bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease*. *Pediatrics* 2000;105:79-83.

Malattie allergiche respiratorie: sensibilizzazione allergica in ambiente urbano e rurale

F. Cipriani, G. Ricci, P. De Nuntiis*, P. Preti**, A. Giannetti, P. Mandrioli*, M. Masi Dipartimento "Salute della donna, del bambino e dell'adolescente", Università di Bologna; *Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima, ISAC-CNR di Bologna; **Pediatria, Ospedale Maggiore, AUSL di Bologna

Introduzione: è ancora poco chiaro il ruolo dell'ambiente sullo sviluppo di sensibilizzazione allergica, alcuni studi hanno messo in luce una maggior sensibilizzazione e una maggior prevalenza dei sintomi allergici nei bambini delle aree urbane¹.

In questo studio è stata analizzata e messa a confronto la sensibilizzazione di pazienti provenienti da aree urbane e rurali, alla luce della concentrazione di aeroallergeni.

Metodi: sono stati presi in esame bambini con asma allergico o rinocongiuntivite di età tra 6 e 14 anni provenienti dalla provincia di Bologna, nati dal 1993 al 2001. La sensibilizzazione allergica è stata valutata sulla base delle IgEs (UNICAP, Phadia, Sweden) e degli Skin Prick test (Lofarma, Milano). Sono stati reclutati i pazienti con IgEs > 0,7 kU/l per almeno un aeroallergene outdoor. Per la classificazione si è fatto riferimento alle linee guida GINA e ARIA. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base all'area di residenza: urbana, intermedia (area compresa nel raggio di 10 km attorno alla città) e rurale. I dati ambientali, considerati come sommatoria delle concentrazioni giornaliere di ciascun aeroallergene (particelle/m³), sono stati rilevati nelle tre aree dalle stazioni di Bologna, S. Giovanni in Persiceto e S. Pietro Capofiume dal 1993 al 2007.

Risultati: dei 322 pazienti reclutati, 176 (54%) provenivano dall'area urbana, 76 (24%) dall'intermedia e 70 (21%) dalla rurale. La percentuale di pazienti asmatici è risultata del 53%, 42% e 60% nei tre gruppi, con buon controllo clinico (i pazienti con asma controllato nelle tre aree erano 90%, 91% e 88%). Nelle tre aree, la media geometrica delle IgEs e la percentuale di pazienti sensibilizzati per i diversi allergeni outdoor non differiscono significativamente. Diverse invece sono risultate la percentuale dei sensibilizzati e le IgEs per *Alternaria a.* (29% con IgEs 13,8 kU/l area urbana vs. 19% con IgEs 6,5 kU/l area rurale; $p < 0,05$) e la percentuale di pazienti sensibilizzati per l'acaro

della polvere (47% area urbana vs. 30% area rurale per *D. pt.* e 50% vs. 30% per *D. f.*; $p < 0,05$).

I dati ambientali hanno messo in rilievo differenze di concentrazione tra le aree urbane e rurali solo per le spore di *Alternaria* (9103 vs. 26393 spore/m³).

Conclusioni: mentre non sono state rilevate differenze cliniche tra i pazienti dei tre gruppi, si osserva nei pazienti dell'area urbana una sensibilizzazione minore verso gli acari della polvere e maggiore verso *Alternaria a.*, nonostante la concentrazione di spore sia maggiore in ambiente rurale.

Bibliografia

- 1 Majkowska-Wojciechowska B, Petka J, Korzon L, et al. *Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children*. *Allergy* 2007;62:1044-50.

Caratterizzazione immuno-allergologica *in vitro* di una coorte di pazienti monosensibili all'acaro della polvere

S. Corrente, V. Pacciani*, S. Graziani, M. Chianca, R. Iannini, M. La Rocca, R. Silenzi, M.L. Yamine, V. Moschese, F. Angelini*, L. Chini Centro Interdisciplinare di Pediatria Specialistica, Immunologia ed Allergologia, Policlinico di Tor Vergata, *Pediatria, Università di Roma Tor Vergata

La conoscenza dei meccanismi molecolari responsabili dello sviluppo e del mantenimento dell'infiammazione allergica rappresenta uno degli obiettivi principali della ricerca attuale in ambito allergologico, al fine di identificare nuovi potenziali bersagli terapeutici.

In quest'ottica, dato il ruolo fondamentale delle cellule dendritiche (DC) nell'iniziare la risposta allergica, abbiamo voluto analizzare e caratterizzare, in una coorte di bambini monosensibili all'acaro, sia la proliferazione *in vitro*, sia la produzione di citochine Th2 (IL-5 e IL-13) da parte di cellule T stimulate con DC autologhe pulsate con Derp2. Il Derp2 è uno degli allergeni maggiori di House Dust Mite (HDM) ed è il principale responsabile di manifestazioni allergiche in pazienti monosensibili.

Sono stati selezionati 45 pazienti (24 M e 21 F) di età compresa tra 3 e 26 anni con monosensibilità allergica ad HDM, diagnosticata mediante Skin Prick Test (SPT) e/o IgE specifiche.

Nello studio sono stati inclusi, quali controlli, 10 soggetti sani (5 M e 5 F), con anamnesi personale e familiare negativa per malattie allergiche, di età compresa tra 3 e 17 anni.

La proliferazione è stata espressa come Indice di Stimolazione SI (rapporto tra proliferazione in cpm delle cellule T stimulate con DC autologhe, pulsate con Derp2 (Dp2-DC), e la proliferazione in cpm delle cellule T stimulate con DC autologhe immature (IDC)). Sono stati definiti responder pazienti con un SI superiore o uguale alla media di SI+2SD ottenuta stimolando cellule T di controlli sani con Dp2-DC autologhe. Il cut-off di SI è stato stabilito pari a 1,4.

I nostri risultati dimostrano che, nei bambini allergici, la capacità proliferativa delle cellule T stimulate dalle Dp2-DC è significativamente superiore a quella dei controlli (valore medio $\pm$ SD di SI di $3,9 \pm 3,8$ e di $0,9 \pm 0,2$ rispettivamente).

In linea con quanto descritto in letteratura, l'80% dei nostri pazienti allergici mostra una risposta proliferativa T Derp2-specifica (pazienti responder).

Inoltre, tra gli allergici, l'entità della positività al Prick Test è risultata statisticamente superiore nella popolazione responder rispetto ai non-responder ($p = 0,045$).

Abbiamo infine osservato, nella coorte dei bambini allergici, una correlazione diretta, statisticamente significativa, tra produzione di IL-5 e proliferazione SI ($p = 0,007$).

In conclusione, questa è la prima evidenza che DC autologhe pulsate con Derp2 stimolano efficacemente una risposta Th2 allergene-specifica in pazienti HDM, ma non nei controlli sani.

Variazioni dei livelli di proteina cationica eosinofila (ECP) fecale nei pazienti con sospetta allergia alimentare (AA) e sintomatologia gastrointestinale in corso di test di provocazione orale (TPO)

L. Cosenza, V. Ciccarelli, L. Rapacciolo, R. Nocerino, A. Braucci, M. Di Costanzo, A. Passariello, G. Terrin, S. Ruotolo, M. Tardi, G. De Marco, R. Troncone, R. Berni Canani

Dipartimento di Pediatria e Laboratorio Europeo per la Ricerca delle Malattie Indotte da Alimenti, Università di Napoli "Federico II", Napoli

La diagnosi di allergia alimentare (AA) si basa sul risultato del test di provocazione orale (TPO). L'interpretazione del TPO non è sempre agevole in presenza

di sintomi lievi o soggettivi. L'utilizzo di marcatori non invasivi, come il dosaggio dei livelli fecali di proteina cationica eosinofila (ECP), potrebbe essere utile per interpretare correttamente il risultato del TPO.

Scopi: valutare le variazioni dei livelli di ECP fecale in corso di TPO in pazienti con sospetta AA utilizzando un nuovo Kit ELISA.

Metodologia: sono stati arruolati 25 pazienti di età compresa tra 1-36 mesi con sospetta AA e sintomatologia gastrointestinale. Sono stati raccolti campioni di feci (1 g) dopo almeno 4 settimane di dieta di esclusione e dopo 48 ore dal TPO o contemporaneamente alla comparsa dei sintomi. Per comparazione sono stati valutati i livelli di ECP fecale in una popolazione di soggetti sani senza familiarità per patologie allergiche. Tutte le determinazioni di ECP fecale sono state effettuate mediante un Kit commerciale (ECP-ELISA-KIT®, Dasit, Milano).

Risultati: nei soggetti sani (50% maschi, media età $15,3 \pm 11,8$ mesi) il valore medio di ECP fecale era $0,88 \mu\text{g/g}$ feci, 95% CI $0,7-1,1$. Tali valori non differivano a seconda dell'età, del sesso e del tipo di allattamento. Nei soggetti con sospetta AA (52% maschi, media età $16,2 \pm 11,9$ mesi) il valore di ECP fecale pre-TPO rientrava nel range di normalità: $0,7 \mu\text{g/g}$ feci, 95% CI $0,1-1,3$. Nei 10/25 pazienti con sospetta AA e TPO positivo è stato riscontrato un aumento significativo dei livelli di ECP fecale: media $1,40 \mu\text{g/g}$ feci, 95% CI $0,1-3,0$ ($p < 0,001$). In tali pazienti i valori di ECP fecale post-TPO non erano influenzati dal tipo di meccanismo allergico (IgE o non IgE-mediato), dal tipo di allergene (6 PLV, 4 uova) e dal tipo di sintomatologia.

Conclusioni: la determinazione dei livelli di ECP fecale con metodica ELISA è potenzialmente in grado di facilitare l'interpretazione del TPO nel paziente con sospetta AA e sintomatologia gastrointestinale.

Analisi molecolare del polimorfismo Asp299Gly del gene TLR4 in bambini con otiti ricorrenti

C. Cuppari, C. Di Bella, V. Procopio, A. Amorini, G.E. Calabrò, F. Pugliatti, A. Salpietro, P. Rossi, B. Cammarere, L. Rigoli

Background: la prima linea di difesa del sistema immune è realizzata da un gruppo di molecole definite recettori Toll-like (TLRs), che riconoscono patterns molecolari associati ai patogeni e che partecipano attivamente nell'attivazione del segnale della risposta adattativa specifica. In particolare, la molecola TLR4, espressa sulla membrana cellulare di diversi tipi cellulari implicati nell'infiammazione, è implicata nella risposta cellulare all'endotossina (LPS), anche se interagisce con altri ligandi endogeni ed esogeni. Recentemente, nell'esone 4 del gene TLR4 in posizione +896, è stata identificata una variante allelica (896A/G), definita Asp299Gly. Essa, determinando un'alterazione nel dominio extracellulare, sembra associata ad una diminuita responsività, con diminuita produzione di citochine, in risposta al LPS ed agli altri ligandi.

Pazienti e metodi: sulla scorta dei recenti dati abbiamo ritenuto utile analizzare la frequenza genotipica ed allelica del polimorfismo Asp299Gly del gene TLR4 in bambini con otiti ricorrenti. Nel contesto dei pazienti afferenti all'ambulatorio delle IRR dell'UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, inquadrati secondo le linee guida della SIAIP, abbiamo selezionato 34 bambini di età compresa tra anni 3 e 4/12 ed anni 5 e 2/12, 18 maschi 16 femmine, con un anamnestico positivo per otiti purulente (> 3 nell'ultimo anno). Dopo uno studio immunologico ed allergologico abbiamo escluso dalla casistica 4 pazienti con deficit di IgA e 5 con aumento delle IgE e positività dei prik per allergeni ambientali. Nei rimanenti 25 gli indici immunoallergologici erano nella norma. Il gruppo di controllo era costituito da 27 bambini sani dello stesso range di età. La genotipizzazione del polimorfismo Asp299Gly del gene TLR4 è stata effettuata mediante PCR e successivo sequenziamento automatico.

Risultati e conclusioni: una differenza statisticamente significativa della frequenza genotipica è stata riscontrata fra i casi (6/25 bambini, 24%) ed i controlli (2/27, 7,4%) ($p = 0,09$; OR 3,94; CI 95% 0,7-18,9). Anche la frequenza allelica era significativamente differente fra i casi (0,12) ed i controlli (0,03) ($p = 0,03$; OR 3,40; CI 95% 1,07-10,7).

I risultati preliminari del nostro studio sottolineano il possibile ruolo del polimorfismo Asp299Gly del gene TLR4 nell'aumentata suscettibilità alle otiti ricorrenti.

Mastocitosi, bassa statura, microtia e ipoacusia conduttiva (OMIM 248910): descrizione del terzo caso

C. Cuppari, S. Briuglia, M.C. Cutrupi, R. Gallizzi, C. Munafò, L. Rigoli, V. Ferrai, G.E. Calabrò, D.C. Salpietro

Le mastocitosi sono un gruppo di condizioni a eziologia ignota caratteriz-

zate da un accumulo eccessivo di mast-cellule a livello di diversi organi e tessuti dell'organismo. Descriviamo il caso di una ragazza giunta alla nostra osservazione all'età di 16 anni per mastocitosi diagnosticata nei primi anni di vita e confermata dall'esame biptico a cui si associavano bassa statura, microcefalia, ritardo mentale lieve, microtia, camptodattilia del V dito della mano destra. Terzogenita, era nata a termine da gravidanza fisiologica esitata in parto spontaneo da genitori non consanguinei. Anamnesi familiare negativa PN Kg 3,050 (25th centile), LN 55 cm (50th centile), CC 32 cm (-2SD). L'esame fenotipico evidenziava peso di 33 kg (< 3 . Centile), altezza 160 cm (25. Centile), OFD 52,5 cm (3° centile), diffusa iperpigmentazione con macule e papule al tronco e agli arti. Il viso, il cuoio capelluto, il palmo delle mani e la pianta dei piedi erano risparmiati. La facies era triangolare con fessure palpebrali oblique verso l'alto, radice nasale ampia con naso lungo e prominente, ipoplasia delle narici, labbra carnose, palato ogivale, micrognatia, microtia bilaterale (-2SD), camptodattilia del V dito della mano destra, piedi piccoli e asimmetrici (piede destro $>$ sinistro di 2 cm). Gli esami di laboratorio, compresi lo studio metabolico, epatico, renale tiroideo, l'ecografia addominale, la valutazione cardiologica, oftalmologica e audiologica erano nella norma. L'analisi del cariotipo standard era normale. Il quadro clinico era compatibile con sindrome "Mastocitosi, bassa statura, microtia e ipoacusia conduttiva" (OMIM 248910), sindrome sporadica e molto rara descritta da Wolach et al. nel 1990 e successivamente da Hennekam and Beemer, nel 1992. I casi descritti sono sporadici ed è ipotizzabile una probabile trasmissione autosomica recessiva.

Febbri ricorrenti ed eredità oligogenica

C. Cuppari, R. Gallizzi, M. Amorini, G. Lo Giudice, D. Romeo, D. Comito, P. Vicchio, A. Famiani, D.C. Salpietro

La febbre familiare Mediterranea (FMF) è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da febbre, peritonite asettica, pleurite e artrite. Gli attacchi sono spesso accompagnati da una risposta infiammatoria acuta e dal deposito a livello tissutale di siero amiloide A che spesso conduce ad una amiloidosi sistemica fatale. È causata da mutazioni di entrambi gli alleli del gene MEFV che codifica per una proteina detta pirina.

La Sindrome da Iper-IgD (HIDS) è un disordine autosomico recessivo caratterizzato da episodi febbrili da 3 a 7 giorni, che si ripetono ogni 4-8 settimane associati in tutti i casi alla persistenza di elevati livelli sierici di IgD (> 100 IU/ml) ed in alcuni casi di IgA. Altri sintomi sono linfadenopatia, brividi, cefalea, artralgia, disturbi gastrointestinali, rash cutaneo, splenomegalia e/o epatomegalia. Essa è dovuta a mutazioni del gene MVK che codifica per l'enzima mevalonato chinasi coinvolto nella processo biosintetico del colesterolo.

In questo studio presentiamo il caso di una ragazza siciliana di 21 anni pervenuta alla nostra osservazione con tipici sintomi di FMF, ma allo screening molecolare del gene MEFV è risultata solo portatrice della mutazione ricorrente V726A. Vista la sovrapposizione fenotipica che spesso si riscontra nelle febbri ricorrenti abbiamo deciso di effettuare l'analisi mutazionale anche del gene MVK. Il risultato ha rivelato l'alterazione di entrambi gli alleli, ciascuno dei quali porta rispettivamente le mutazioni V377I e P228L. La P228L è inoltre una nuova mutazione missenso che comporta il cambio di una prolina (CCA), altamente conservata nei mammiferi ed uccelli, con una Leucina (CTA).

Dal pattern genetico è chiaro che la probanda è affetta da una inusuale forma di HIDS (IgD non dosabili). I dati ottenuti incoraggiano la nostra ipotesi circa la trasmissione triallelica delle sindromi associate con le febbri periodiche, sulla base dell'identificazione di 3 alleli mutati in 2 differenti geni. La terza mutazione nel gene MEFV potrebbe giocare un ruolo epistatico, modificando lo spettro sintomatico delle HIDS. L'approfondimento di questo caso attraverso lo studio di una popolazione più ampia di HIDS e FMF è importante per chiarire l'eterogeneità genetica di questa famiglia di sindromi, ma anche per stabilire un nuovo approccio diagnostico e terapeutico di questi pazienti.

Dermatite atopica: studio epidemiologico

I. D'Amico, S. Tajè, N. Tovaglieri, A. Pedrazzini, L. Nasetti, L. Nespoli
Clinica Pediatrica Università dell'Insubria c/o Ospedale di Circolo Fondazione Macchi, Varese

La dermatite atopica (DA), malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico recidivante, è tra le più comuni affezioni della pelle in età infantile. Abbiamo voluto valutare l'incidenza nella popolazione pediatrica locale, età media alla diagnosi, esami effettuati, malattie correlate e schemi terapeutici utilizzati. Abbiamo analizzato fattori ambientali (allattamento al seno, fumo in



gravidanza e passivo nel primo anno di età) per valutarne eventuali correlazioni.

Sono stati contattati tra Gennaio e Maggio 2008 i genitori di 879 bambini nati presso il nostro ospedale tra il 2003 e il 2006, per un questionario telefonico. L'età media degli 879 bambini (458M, 421F) è risultata di 3.02 anni (DS $\pm$ 0.93). Tra questi abbiamo rilevato 107 casi di DA (61 M, 46 F), pari al 12,1% del totale.

704 (80,1%) dei casi totali sono stati allattati al seno, contro 86 (80,4%) del gruppo con DA, durata media dell'allattamento 9.6 mesi nel tot (DS $\pm$ 6,72) e 10.8 mesi (DS $\pm$ 6,82) nei casi di DA.

Le madri che avevano fumato in gravidanza sono risultate 62 (7%) del campione totale, mentre 3 (2,8%) nel gruppo di bambini con AD. I piccoli esposti a fumo passivo nel primo anno di vita sono stati 62 (7%) su 879, contro 15 (14%) del gruppo con AD.

In 100 casi (93,5%) la diagnosi di DA è stata posta dal Pediatra di libera scelta, mentre in 7 casi (6,6%) da altri Specialisti (Dermatologi, Allergologi, Pediatri ospedalieri), mediamente entro il primo anno e mezzo di età. In 25 pazienti (23%) sono stati eseguiti: Prick test in 9 pazienti (36%), RAST in 4 (16%) e test allergici non specificati in 12 (48%). 12 pazienti (11%) sono stati sottoposti a visita dermatologica e in 2 casi (1,8%) di un omeopata.

82 bambini con DA (77%) sono stati sottoposti a terapia: farmacologica in 78 casi (95%) e omeopatica in 4 casi (4,9%). La terapia farmacologica più utilizzata è risultata essere creme idratanti e cortisoniche in 22 pazienti (28%), in 17 (22%) solo creme idratanti, in 12 (15%) solo creme cortisoniche, in 11 casi (14%) antistaminici orali, creme idratanti e cortisoniche, in 3 casi (3,8%) solo antistaminici orali, in 2 (2,6%) casi antistaminici orali e cortisonici topici e in altrettanti antistaminici orali e creme idratanti. In 4 casi (5%) sono state utilizzate altre terapie non specificate. Al momento dell'indagine 50 pazienti (46,7%) avevano sospeso la terapia, la cui durata in media è risultata di 21,8 mesi (DS $\pm$ 0,88).

In 17 casi (16%) la DA è stata associata ad altre patologie. In 10 casi (59%) a bronchite asmatica, in 5 casi (29%) a intolleranza alle proteine del latte vaccino (IPLV).

Conclusione: il nostro studio evidenzia un'incidenza della DA sovrapponibile ai dati della letteratura internazionale e sottolinea l'eterogeneità della terapia instaurata.

Allergia alimentare al latte vaccino e all'uovo: utilizzo del component-based allergen microarray nella pratica clinica, nuovo test predittivo?

L.E. D'Urbano, M.C. Artesani*, K. Pellegrino*, R. Luciano**, C. Riccardi*, A. Tozzi***, L. Ravà***, M. Carloni***, F. De Benedetti, G. Cavagni*

Laboratorio di Reumatologia, *UOC Allergologia Pediatrica, **UO Laboratorio di Analisi, ***UOC Epidemiologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Background e obiettivi: attualmente la diagnosi di allergia alimentare è basata sulla storia clinica, sulla ricerca della presenza delle IgE specifiche (IgEs), utilizzando allergeni naturali per test *in vivo* ed *in vitro* e sul test di provocazione orale (TPO), che rappresenta il gold standard diagnostico. Scopo del lavoro è stato quello di definire la performance clinica del component-based allergen microarray (ISAC) in bambini con sospetta allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) e dell'uovo (APU), al fine di valutare se questa nuova metodica, integrata con le metodiche tradizionali, possa predire il risultato del TPO.

Pazienti e metodi: abbiamo arruolato 104 bambini di cui 58 con sospetta APLV e 46 con sospetta APU, che avevano in anamnesi uno o più dei seguenti sintomi insorti entro 2 ore dall'assunzione dell'alimento sospetto: prurito diffuso; orticaria/angioedema; rinite; congiuntivite; asma; diarrea/vomito; edema labiale/periorbitale; shock anafilattico. In questi bambini abbiamo eseguito sistematicamente Skin Prick Test (SPT) (Lofarma), dosaggio delle IgEs con metodica immuno CAP® e ISAC® e il TPO in aperto. Sono stati analizzati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e negativo (NPV) degli SPT e delle due metodiche per il dosaggio delle IgEs rispetto al risultato del TPO. È stata inoltre effettuata un'analisi delle curve ROC per stimare il cut off ottimale dei test ISAC. Un modello di regressione logistica è stato applicato al fine di determinare i test associati a TPO+.

Risultati: il TPO è risultato positivo in 32/58 dei pazienti con sospetta APLV e in 22/46 dei pazienti con sospetta APU. Nei pazienti con APLV, sono risultati associati con TPO+ solo le IgEs per Bos d 8 (*caseina*) ($p = 0,006$) e marginalmente le IgEs per latte analizzate con metodica CAP ($p = 0,092$). Combinando

i due test si ottiene un AUC pari a 0.95. L'applicazione del CAP latte con cut-off > 15 kU/L (Sampson et al¹) e la successiva utilizzazione delle IgEs per Bos d 8 nei pazienti con IgEs per latte < 15 kU/L risulta in un PPV di 0.93 e un NPV di 0.82.

Nei pazienti con sospetta APU l'analisi logistica evidenzia un'associazione tra TPO+ e IgEs per Gal d 1 (*ovomucoide*) ($p < 0,001$) e Gal d 3 (*ovotrasferrina*) ($p = 0,04$). Nell'analisi della curva ROC, la combinazione dei due test produce un AUC pari a 0,89.

Conclusioni: nei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino o allergia all'uovo, la determinazione delle IgEs con microarray identifica Bos d 8 (latte) e Gal d 1 (uovo) come gli allergeni maggiormente coinvolti. L'uso del test ISAC possiede una buona capacità di predire il risultato del TPO. I nostri dati suggeriscono inoltre che nell'APLV l'utilizzazione sequenziale dei test CAP e ISAC identifichi la gran parte dei pazienti con TPO positivo e potrebbe quindi rappresentare un approccio diagnostico in vitro che conduca ad una significativa riduzione dell'indicazione al TPO.

Bibliografia

Sampson HA. Food allergy - accurately identifying clinical reactivity. Allergy 2005;60 (Suppl 79):19-24.

I disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica. Progetto sperimentale on-line di una U.O. di Pediatria di Secondo Livello

R. De Benedictis, S. Grossi, J. Pagani*, M.A. Aureli, L. Sabino**, R. Tosti***, S. Miano*, M. Pizzoli, A. Procaccini**, M.P. Villa*, A. Pascali*

U.O.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale S. Camillo de Lellis, Rieti; *Centro di Riferimento Regionale per lo studio e la cura dei disturbi respiratori del sonno nel bambino, Ospedale S. Andrea, Università di Roma; **U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale S. Camillo de Lellis, Rieti; ***Specialista in Ortodonzia

Introduzione: i disturbi respiratori nel sonno (Sleep Disordered Breathing, SDB) in età pediatrica sono una patologia di frequente riscontro, spesso sottostimata. La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) ne rappresenta l'espressione più severa. Presso la U.O. di Pediatria dell'ospedale S. Camillo de Lellis di Rieti, stiamo sperimentando un nuovo percorso clinico-assistenziale per i bambini con SDB. Da circa tre anni, effettuiamo la Polisonnografia (PSG) pediatrica, gold standard per la diagnosi dei SDB, mentre da circa un anno è stato attivato l'"ambulatorio del sonno" dedicato alla diagnosi e cura di questi pazienti.

Materiali e metodi: i bambini con SDB vengono gestiti inizialmente e nel follow-up presso l'"Ambulatorio del Sonno", che attua una valutazione plurispecialistica (pediatrica, allergologica, otorinolaringoiatrica, ortodontica). La Pulsossimetria domiciliare viene utilizzata come indagine strumentale di screening. Alcuni pazienti selezionati in base a requisiti previsti dal nostro protocollo vengono sottoposti a PSG. Il tracciato PSG dopo una iniziale rilettura in sede, viene inviato on-line al Centro per lo studio e la cura dei SDB nel bambino dell'ospedale S. Andrea per la refertazione. Il piano terapeutico per ogni paziente viene condiviso tra i vari specialisti coinvolti.

Risultati: in un anno di attività sono stati visitati c/o l'"ambulatorio del sonno": 70 bambini. Dagli accertamenti effettuati è emerso che 5% erano in sovrappeso, 22% presentavano prick test positivi, 47,5% ipertrofia adenotonsillare di III-IV grado, 20% malocclusione.

66 pazienti sono stati sottoposti ad indagini strumentali per DRS (4 non rientravano nei criteri previsti dal protocollo). Sono state effettuate 60 ossimetrie e 26 PSG.

Conclusioni: molti ritengono che i SDB siano una patologia confinata ai bambini adenoidi ma spesso l'adenotonsillectomia da sola non è sufficiente a risolvere il problema poiché alla base vi possono essere altri importanti fattori di rischio. Il modello di percorso diagnostico e terapeutico da noi adottato, prevede due punti di forza: l'approccio multidisciplinare attraverso la realizzazione di un Ambulatorio in cui lavori un'equipe plurispecialistica in grado di garantire un più rapido e corretto inquadramento diagnostico e terapeutico e la collaborazione ON-LINE con un Centro Universitario. Si realizza in tal modo una Multidisciplinarietà moderna e mirata che offre all'Utente un pacchetto di prestazioni sicuramente qualificate e non usuali.

Immunodeficienza comune variabile: una o tante malattie?

R.M. Dellepiane, P. Pavesi, M. Francesca Patria*, A. Girasole, M.C. Pietrogrande Clinica Pediatrica II, Università di Milano, *Dipartimento di Emergenza-Urgenza Pediatrica, Fondazione Policlinico IRCCS, Milano

Le immunodeficienze primitive sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate clinicamente da aumentata suscettibilità alle infezioni e la cui pa-

togenesi è da ricercarsi in un'alterazione dei normali meccanismi di difesa immunitaria.

Diversamente dalla maggior parte delle immunodeficienze primitive che esordiscono nella prima infanzia, la CVID può manifestarsi più tardivamente (in età scolare o più frequentemente tra la seconda e terza decade di vita) e con sintomi a volte non peculiari di immunodeficienza, con conseguente ritardo nella diagnosi. Nella Tabella I sono riassunti i dati clinici relativi a 8 pazienti affetti da CVID seguiti presso la nostra Clinica.

TAB. I.

Paziente	Età inizio sintomi	Età diagnosi	Sintomi esordio	Durata follow-up	Follow-up
M.A.	9 mesi	3 anni 8 mesi	Bronchiti ricorrenti	14 anni	BPC*
A.A.	12 mesi	15 anni 2 mesi	Otiti e bronchiti ricorrenti	1 anno	BPC*
P.J.	6 mesi	6 anni 6 mesi	Bronchiti ricorrenti	9 anni	BPC*
T.D.	13 anni	23 anni 7 mesi	Bronchiti ricorrenti	3 anni	BPC*, sinusite, malattia granulomatosa
P.F.	16 anni	17 anni	Piastrinopenia autoimmune	8 anni	BPC*, MICI*, artrite
G.P.	15 anni	21 anni 7 mesi	Piastrinopenia autoimmune	4 mesi	Bronchiolite
F.C.	2 anni	11 anni 3 mesi	Otiti ricorrenti	2 anni	Sinusiti acute
G.A.	5 anni	13 anni	Pleuropolmonite	2 anni	BPC*

Legenda: * Broncopneumopatia cronica; ** Malattia infiammatoria cronica intestinale

Dalla nostra esperienza è emerso che, pur essendo le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) i sintomi più frequenti di esordio della CVID, in 2 casi la piastrinopenia autoimmune è stata per anni l'unico sintomo. L'età media alla diagnosi è stata 13,9 anni, mentre i sintomi sono iniziati in media intorno ai 6,6 anni. Dall'osservazione dei nostri casi è emerso che la CVID si manifesta in modo subdolo e non sempre riconoscibile e che molto spesso la diagnosi è posta con ritardo (in media di 7,2 anni), il che comporta, nonostante una adeguata terapia sostitutiva, aumentato rischio di insorgenza di broncopneumopatia cronica (6/8 pazienti), evidenziata alla TAC torace (score di Bhalla da 1 a 9).

È importante quindi, non solo di fronte ad un paziente con infezioni respiratorie gravi e ricorrenti, ma anche in soggetti con manifestazioni autoimmuni sospettare la presenza di una sottostante immunodeficienza primitiva, in particolare una CVID. Un attento follow up infine è necessario per monitorare l'insorgenza di complicanze.

L'individuazione di 4 diverse mutazioni geniche in una piccola percentuale di pazienti, associata a fenotipi diversi, ci fa pensare che si tratti non di un'unica ma di più malattie.

Enteropatia eosinofila: un'insolita causa di ascite

R.M. Dellepiane, R. Celano*, P. Pavesi, C. Amoroso*, M.F. Patria*, G. Bertolozzi*, M.C. Pietrogrande

Clinica Pediatrica 2°, * Dipartimento di Emergenza-Urgenza Pediatrica, Fondazione Policlinico IRCCS, Milano

L'enteropatia eosinofila è una patologia molto rara in età pediatrica, da sospettare sempre nei pazienti con dolore addominale, nausea ed eosinofilia periferica. L'eziologia non è nota. L'iter diagnostico può essere molto complesso. Criteri diagnostici sono: 1) presenza di sintomi gastroenterici; 2) presenza di infiltrato di eosinofili (> 15 /HPF) a livello della parete intestinale in uno o più tratti dall'esofago al colon; 3) assenza di infiltrati in altri organi. Descriviamo il caso di Riccardo, 8 anni, giunto alla nostra osservazione per dolore addominale ricorrente da tre settimane, saltuari episodi di vomito alimentare, 3-4 scariche alvine mucose/di. L'addome si presentava lievemente dolente alla palpazione profonda ai quadranti superiori, non epatosplenomegalia. Funzionalità epatica, renale, indici infiammatori e di assorbimento intestinale erano nella norma; si rilevava progressivo aumento degli eosinofili periferici (da 5.132/mmc = 29,2% a 10.770/mmc = 62%). L'ecografia addome + ecocolor doppler rilevava versamento ascitico di discreta entità, anse intestinali con pareti

modicamente ispessite ed iperecogene; fegato di dimensioni ed eco struttura regolare; vena porta e vene sovra epatiche nella norma. La paracentesi evidenziava un essudato con aspetto torbido (albumina 3,2 mg/dl, pH 7,5 PS 1015; GB 6480/mmc prevalentemente neutrofili, assenti cellule atipiche), l'esame colturale era negativo anche per B.Kock. EGDS e Pancolonscopia non mostravano alterazioni macroscopiche delle mucose; biopsie multiple evidenziavano, a livello di esofago, duodeno e grosso intestino rari elementi infiammatori intraepiteliali e della lamina propria con eosinofili ≤ 10 /HPF. La TAC addome con mdc mostrava un esteso ispessimento parietale di tutte le anse del tenue e del colon con abbondante versamento ascitico. Si effettuava laparotomia con biopsie di appendice, intestino tenue e omento che mostravano infiltrato flogistico esteso sino alla sierosa peritoneale con eosinofili > 20 /HPF. Escluse le più note cause di ipereosinofilia (allergie IgE mediate, infezioni batteriche, virali, parassitosi, malattie autoimmuni, malattie tumorali, sindrome ipereosinofila), veniva posta diagnosi di enteropatia eosinofila. Si iniziava terapia con boli di metilprednisolone (15 mg/kg per 3 giorni consecutivi) seguita da prednisone per os alla dose di 1 mg/kg per 4 settimane associata a dieta senza PLV, uovo e frutta secca. Dopo quattro giorni si verificavano scomparsa dei sintomi clinici, riduzione degli eosinofili periferici a 4/mmc (= 0,4%), non più visibili all'ecografia il versamento ascitico e l'ispessimento delle anse ileali. Nel nostro caso la certezza diagnostica è stata raggiunta solo dopo biopsie intestinali in laparoscopia. La terapia con corticosteroidi, come riportato in letteratura, ha determinato, anche nel nostro paziente, una rapida remissione della sintomatologia, tuttavia il rischio di recidive è presente nel 50% dei casi.

Stenosi tracheale congenita come causa di wheezing recidivante in un paziente con trisomia 21: case report

A. Dellino, F. Cardinale, F. De Robertis, T. Tronci, F. Cristofori, I. Chinellato, M. Berardi, L. Spadavecchia, M.S. Loffredo, V.P. Logrillo, L. Armenio
Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Università di Bari

Introduzione: la stenosi tracheale viene definita come un'ostruzione fissa della trachea che determina stridore bifasico. Vengono distinte forme primitive e secondarie; le prime possono essere solo un reperto occasionale o determinare un quadro respiratorio ingravescente legato al ristagno di secrezioni mucose distalmente alla stenosi con frequenti episodi infettivi conseguenti; le seconde sono legate a compressioni estrinseche.

Caso clinico: presentiamo il caso di T.M., bambina di 7 anni, affetta da trisomia 21 già sottoposta ad intervento cardiocirurgico per canale A-V completo all'età di 4 mesi.

In APR riferiti dall'età di 2 anni episodi sporadici di "bronchite asmatiforme" con dispnea e rumore in-espiratorio, trattati a domicilio con terapia antibiotica e broncodilatatori, di severità tale da non richiedere ospedalizzazione.

Giunge alla nostra attenzione in P.S. pediatrico per il persistere di tosse, rumore respiratorio e dispnea da circa 15 giorni.

All'E.O. condizioni generali scadenti, dispnea in-espiratoria con retrazioni al giugulo e diaframmatiche, SaO₂ in aria ambiente 98%, F.C. 60 bpm. All'auscultazione presenza di riduzione diffusa del MV su entrambi gli emitoraci; a livello cardiaco soffio olosistolico 2/VI.



FIG. 1.



Durante la permanenza in P.S. vengono eseguiti esami ematochimici d'urgenza, Rx torace e consulenza cardiologia con esito negativo. Si dispone quindi ricovero c/o il nostro reparto dove viene iniziata terapia antibiotica, steroidea per via generale e broncodilatatrice.

Il giorno successivo viene eseguita TC torace che dimostra restringimento tracheale circonfenziale provocato da anello membranoso in sede sottoglottica, circa 8 mm inferiormente alle corde vocali, con lume residuo di circa 3 mm di diametro (Fig. 1).

Vengono quindi contattati i colleghi della chirurgia toracica che eseguono FBS che conferma la presenza di stenosi a livello del primo anello tracheale. Viene eseguita quindi tracheotomia con accesso verticale e posizionamento di cannula tracheostomica.

Il decorso postoperatorio è stato regolare ed esente da complicanze.

Conclusione: il caso di TM sottolinea l'importanza di una corretta anamnesi nel wheezing prescolare e la necessità di sospettare anomalie congenite delle vie aeree in bambini con wheezing refrattario o patologie sindromiche di base.

Approccio all'Immunoterapia Specifica per il trattamento delle allergie nel bambino: Questionario SIAIP di valutazione su un campione di 208 Pediatri allergologi

M. Duse, M. Minasi, M. Pifferi, G. Scala, L. Terraciano, M. Tosca

Commissione ITS della SIAIP

L'Immunoterapia specifica (ITS) è considerata l'unico trattamento causale delle allergie respiratorie e sembra prevenire l'insorgenza di asma, specialmente nei bambini affetti da rinite allergica stagionale o perenne. Tuttavia la prescrizione e l'utilizzo dell'ITS soprattutto nella popolazione pediatrica è ancora controverso e l'atteggiamento prescrittivo della ITS da parte dei pediatri allergologi sembra essere estremamente eterogeneo. Per conoscere l'atteggiamento del medico pediatra allergologo e per sapere quali siano i termini di valutazione dell'appropriatezza dell'utilizzo della ITS, la Commissione ITS della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha condotto un sondaggio tramite questionario a risposte multiple su un campione di 208 medici pediatri che si occupano di allergologia in collaborazione con ALK-Abellò Italia. L'obiettivo primario è stato quello di valutare l'approccio diagnostico e terapeutico nei confronti delle più frequenti patologie allergiche (rinocongiuntivite, asma, dermatite atopica). Sono stati compilati e di seguito analizzati un totale di 208 questionari.

Risultati: i Pediatri che hanno compilato il questionario, articolato in 10 domande, tendono a trattare autonomamente il 60% dei propri pazienti allergici e solo nel 40% dei casi viene richiesta la consulenza di un centro specialistico ospedaliero o la visita specialistica (allergologica, dermatologica, pneumologica od otorinolaringoiatrica). L'ITS è considerata una opzione terapeutica soprattutto nei pazienti con rinite allergica associata ad asma; il paziente ideale da sottoporre a ITS è considerato quello con scarso o nullo beneficio dopo trattamento con sintomatici o con sintomi giudicati di entità severa. Tuttavia l'obiettivo terapeutico principale viene identificato con la possibilità di prevenire l'asma. La via di somministrazione più comunemente preferita ed utilizzata è quella sublinguale (75% dei bambini trattati); la via sottocutanea è preferita nel 25% dei casi. Lo schema posologico più frequentemente adottato è in dosi giornalieri per tutto l'anno (terapia continuativa), anche nelle allergie stagionali, di durata di 3 anni. I fattori che condizionano la decisione di non iniziare la ITS sono il costo della terapia (77% dei casi), seguito dalla preoccupazione per la presenza di condizioni patologiche che possano controindicare la ITS.

Conclusioni: l'approccio del Pediatra allergologo all'ITS sembra globalmente positivo; questa opzione terapeutica viene utilizzata soprattutto al fine di prevenire lo sviluppo di asma e per il trattamento dei pazienti con un quadro allergologico "complesso" (sintomi e patologie combinate).

Isolamento e caratterizzazione di allergeni cross-reattivi dal polline di *Parietaria judaica*

A. Ferlisi*, F. Ferrara**, La Grutta S**, G. Corsello**, G. Vieggi, A. Bonura, G. Montana, P. Colombo

Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, CNR Palermo; ** Università di Palermo, Scuola di Specializzazione in Pediatria; *** ARPA, Sicilia

La diagnosi e la terapia delle patologie allergiche è effettuata mediante l'utilizzo di estratti crudi. Tali estratti sono costituiti da miscele assolutamente eterogenee, caratterizzate da una composizione estremamente complessa e

difficilmente standardizzabile. L'utilizzo della tecnologia ricombinante ha permesso l'isolamento e la caratterizzazione di numerose molecole ad attività allergenica dalle più diverse sorgenti. Il polline della *Parietaria judaica* (Pj) rappresenta una delle principali sorgenti allergeniche del Mediterraneo; i suoi allergeni maggiori (Par j1 e Par j2) sono stati isolati e caratterizzati. Tali proteine rappresentano gli allergeni "marker" di questa forma di sensibilizzazione. Mediante esperimenti di inibizione crociata sono stati inoltre identificati altri due componenti ad attività allergenica appartenenti alla famiglia delle profiline e delle calcium binding proteins (CBP). Allo scopo di identificare tali nuovi allergeni, è stata analizzata una libreria di cDNA preparata da mRNA estratto da infiorescenze di Pj, utilizzando come sonda la sequenza nucleotidica derivata da una CBP ad attività allergenica isolata da graminacee (Phl p7).

Tale ricerca ci ha permesso l'isolamento di una particella fagica contenente l'informazione genetica per una CBP. In particolare, l'analisi della sequenza nucleotidica ha evidenziato una molecola di cDNA di 480 paia di basi in grado di codificare per una proteina da 87 aminoacidi di circa 9000 Da di peso molecolare. La ricerca di sequenze omologhe effettuata utilizzando le più comuni banche dati ha dimostrato un elevato grado di omologia con altre CBP. Seguendo le linee guida della IUIS tale proteina è stata denominata Par j 4. Le caratteristiche immunologiche di questo nuovo allergene sono state studiate grazie alla sua espressione in *E.coli*. La proteina ricombinante così prodotta è stata utilizzata per esperimenti di Western Blot ed attivazione dei basofili. Inoltre esperimenti di inibizione crociata ci hanno permesso di dimostrare che Par j 4 contiene epitopi IgE altamente cross-reattivi con altri allergeni appartenenti alla famiglia delle CBP. In ultimo, è stato dimostrato che solo una percentuale molto bassa di soggetti allergici alla *Parietaria* selezionati nell'area di Palermo presenta IgE verso questo allergene dimostrando che il Par j4 è un allergene minore.

In conclusione, tale studio ci ha permesso l'isolamento e la caratterizzazione immunologica di un nuovo allergene altamente cross-reattivo la cui espressione e produzione per via ricombinante rappresenta un nuovo strumento per la diagnosi molecolare dell'allergia al polline di Pj.

Malattia di Kawasaki tipica resistente a immunoglobuline e steroidi: uso di Infliximab

A. Ferlisi, M.C. Maggio, A. Liotta, M.C. Sferazza, S. Accomando, F. Cardella, C. Bonacasa, G. Corsello

Dipartimento Universitario Materno-Infantile, Università di Palermo

La malattia di Kawasaki (MK) è una patologia immuno-mediata la cui prognosi a distanza dipende dal possibile coinvolgimento coronarico. Particolarmente severa nei pazienti di età < 1 anno, risponde classicamente alla terapia con Ig e.v. e in seconda istanza a boli di steroidi ad alte dosi.

Descriviamo il caso di un bimbo di 11 mesi, giunto c/o la nostra divisione per la comparsa di febbre da 2 gg. (T.C. 38°C) non responsiva al paracetamolo, vomito ed alvo diarroico da 1g. All'ingresso presenta: p.c. al 3° Centile, lunghezza < 3° Centile, irritabile, iperemia congiuntivale, cheilite, glossite, faringe iperemica, linfadenomegalia, esantema maculo-papulare diffuso al tronco ed al volto; edema del dorso dei piedi. Gli esami ematochimici evidenziano: iponatremia (130 mEq/l), ipoalbuminemia (3,6 g/dl), PCR positiva (> 30 v.la norma), piuria sterile. Un Rx toracico evidenzia due focolai pneumonici; lo studio ecocardiografico non evidenzia coronarite. Data la presenza dei criteri clinici per la MK, viene somministrata una dose di Ig e.v. (2 g/kg/die) ed ac. acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio. Per il persistere dell'ipertermia viene somministrata la seconda dose di Ig a distanza di 72 h. dalla precedente, seguita da rapido sfebbramento e miglioramento delle condizioni generali. In XI giornata di malattia rilievo di coronarite, con dilatazione fusiforme dell'origine della coronaria dx (? max: 4,3mm) e della sn (? max: 3,5mm). Per il ripresentarsi della febbre ed il peggioramento dei parametri clinici e di laboratorio esegue la III dose di Ig ev., con boli di metilprednisolone (30 mg/kg/die per 3 gg). Per il persistere del quadro clinico-laboratorio (gamma-GT: 118; AST/ALT 99/94U/L; fibrinogeno 1065 mg/dl; D-Dimero 1608 ng/ml), ricomparsa della febbre e dell'esantema e per il peggioramento del quadro cardiologico (dilatazione coronaria dx diametro 4,8 mm e dilatazione disc. ant. diametro 3,8 mm) inizia in XXI gg di malattia terapia con Infliximab (5mg/kg) con progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e dei parametri di laboratorio.

Conclusioni: in accordo con i più recenti dati della letteratura l'infusione di Infliximab nelle forme di MK non responder alla terapia con Ig e pulse di steroidi ha determinato nel nostro paziente una remissione della febbre nell'arco delle 24 ore successive alla somministrazione del farmaco e un miglioramento

del quadro cardiologico a breve e a lungo termine. Resta tuttavia da stabilire e approfondire l'ottimale follow-up a distanza tali pazienti.

Ph e livelli di citochine nel condensato esalato di bambini asmatici

F.P. Fiore, R. Miceli, C. Alabrese, L. Antonazzo, G. Tedeschi, L. Brunetti, L. Armenio
C.I.R.I.A.B.E.E., Università di Bari

Introduzione: recenti studi hanno suggerito la rilevanza della misurazione del pH e della concentrazione delle citochine nel condensato esalato (Exhaled Breath Condensate: EBC) nel monitoraggio non invasivo della infiammazione delle vie aeree e nella ottimizzazione della dose di steroidi per via inalatoria nell'asma in età pediatrica.

Obiettivi: obiettivo del nostro studio è stato determinare il pH e la concentrazione di IFN-gamma e IL-4, citochine prodotte rispettivamente dal sottotipo linfocitario T helper Th1 e Th2, la concentrazione di IL-10 nell'EBC di bambini asmatici e nei controlli sani e verificare se i livelli di tali markers negli asmatici subivano variazioni dopo breve trattamento con terapia inalatoria steroidea a basso dosaggio.

Materiale e metodi: sono stati reclutati presso il nostro ambulatorio di Immuno-Allergologia 20 bambini affetti da asma, d'età compresa tra 4 e 13 anni e 20 bambini sani. Tutti i bambini hanno effettuato prove di funzionalità respiratoria e la raccolta del condensato esalato. Nell'EBC sono state dosate mediante metodica immunoenzimatica (ELISA) IFN-gamma, IL-4 e IL-10 ed è stato determinato il pH mediante pHmetro. I pazienti con asma sono stati sottoposti a terapia corticosteroidea inalatoria-ICS- (flunisolide, 500 microg/die, suddivisi in due somministrazioni giornaliere, per due settimane) e successivamente rivalutati spirometricamente e con la raccolta dell'EBC.

Risultati: le citochine sono risultate dosabili nel condensato di tutti i bambini arruolati. Il rapporto IL-4/IFN-gamma è risultato significativamente superiore nei pazienti rispetto ai controlli sani ($9,72 \pm 2,00$ vs. $8,04 \pm 2,6$; $p < 0,001$) con una riduzione dopo trattamento steroideo ($6,4 \pm 5,4$ vs. $9,72 \pm 2,00$; $p < 0,01$). Il valore medio di pH è stato significativamente inferiore negli asmatici rispetto ai controlli ($6,9 \pm 0,2$ vs. $7,4 \pm 0,4$; $p < 0,0001$) con una notevole alcalinizzazione dopo i 7 giorni di trattamento ($6,4 \pm 5,4$ vs. $9,72 \pm 2,00$; $p < 0,01$). Infine abbiamo osservato che l'IL-10 risulta elevata nell'EBC dei pazienti asmatici rispetto a quella dei controlli ($18,8 \pm 8,9$ vs. $4,2 \pm 1,0$; $p < 0,002$) e che non subisce un incremento significativo dopo la terapia con ICS.

Conclusioni: il nostro lavoro conferma che la ricerca di markers infiammatori quali l'IL-4 e l'IFN-gamma nell'EBC può essere un valido metodo per il monitoraggio dell'asma in età pediatrica. I livelli di IL-10, invece, risultano differenti nei bambini asmatici rispetto ai controlli ma non si dimostrano utili nel monitoraggio della terapia con ICS.

Test di provocazione orale nella diagnostica delle reazioni ritardate da ipersensibilità agli alimenti nel bambino

T. Frediani, M. Duse, S. Lazzari, L. Leonardi, F. Monaco, F. Del Balzo, Y. D'Alfonso*, S. Lucarelli*

UO Immunologia e Allergologia Pediatrica, *UO Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università "Sapienza" di Roma

Introduzione: i diversi meccanismi coinvolti nella patogenesi della ipersensibilità agli alimenti sono responsabili della variabilità dei sintomi clinici e delle difficoltà diagnostiche. Lo scopo del presente studio è stato quello di impiegare il test di provocazione orale (TPO) per identificare la reale responsabilità degli allergeni alimentari nelle patologie con reazioni di tipo ritardato e valutare la pericolosità della reintroduzione dell'alimento incriminato in una popolazione pediatrica.

Materiale e metodi: lo studio ha arruolato 134 bambini (78 femmine e 56 maschi) di età compresa tra i 9 mesi e i 14 anni (mediana 4.3 anni) con sintomi cronici e ricorrenti, principalmente per il tratto gastrointestinale, la cute ed il sistema respiratorio. La valutazione clinica dei pazienti consisteva nella storia clinica, l'esame obiettivo, i prick test per alimenti, il dosaggio delle IgE specifiche, la dieta di eliminazione ed il TPO in cieco. I criteri di inclusione erano così stabiliti e osservati: la negatività dei prick test con gli estratti allergenici commerciali e dei prick by prick con l'alimento naturale, i valori normali delle IgE specifiche per gli alimenti, la scomparsa dei sintomi clinici prima dell'inizio del TPO e un adeguato intervallo di sospensione dei farmaci antiallergici. I criteri di esclusione erano: la necessità di somministrazione di farmaci antiallergici, la presenza di malattie croniche sistemiche e infettive. I bambini erano sottoposti

a dieta di eliminazione per 2-4 settimane, nella maggior parte dei casi per le proteine del latte vaccino, dell'uovo, della soia ed il frumento. Il TPO veniva iniziato, in cieco in regime di ricovero di day hospital e continuato in aperto, con osservazione ambulatoriale nelle successive 4-6 settimane. I sintomi sistemici e locali venivano registrati dai genitori con un diario giornaliero.

Risultati: lo studio è stato completato in 106 bambini. La relazione causa-effetto tra l'ingestione dell'alimento e l'inizio dei sintomi clinici era confermata in 20/106 casi (18,8%) che mostravano la presenza di una ipersensibilità ritardata a latte, soia e frumento. La maggior parte dei bambini (13/20) presentavano reazioni multisistemiche (diarrea, vomito, dermatite) nelle prime due settimane dopo il TPO; un isolato arresto dell'accrescimento ponderale era osservato in 4 bambini.

Conclusioni: la responsabilità degli alimenti era confermata con il TPO dopo la dieta di eliminazione nel solo 18.8% dei bambini con sospetta ipersensibilità agli alimenti. I più comuni allergeni alimentari responsabili dei sintomi clinici erano il latte vaccino, la soia ed il frumento. Viene sottolineata la sovrastima della patologia allergica da alimenti che può condurre a diete di esclusione prolungate, spesso inutili e foriere di squilibri nutrizionali e psicologici.

Un caso di vasculite post-varicella zoster

G. Gaiba, L. Pecorari, A. Santullo, S. Ciccone*, R. Faggioli**

Scuola di Specializzazione in Pediatria, *Medico frequentatore Clinica Pediatrica, **Clinica Pediatrica, Università di Ferrara

Il ruolo del virus varicella zoster (VZV) come causa di vasculopatia cerebrale è stato documentato sia nei soggetti immunocompetenti che non. E.G., bambina di 5 anni, è giunta alla nostra osservazione per la comparsa di deficit di forza all'emisoma sn. I sintomi erano insorti da 10 giorni con episodi di deficit di forza alla mano sn e disartria con asimmetria buccale. Successivamente si associava deficit di forza all'arto inf sn con disturbo della deambulazione. Mai cefalea o disturbi della vigilanza. All'ingresso l'esame obiettivo evidenziava una lieve deviazione a sn della rima buccale, "fastidio" alla guancia sn e deficit di forza alla mano sn. Anamnesi patologica irrilevante tranne un'infezione da VZV 3 mesi prima, verosimile riattivazione perché la bambina aveva avuto una prima infezione da VZV all'età di 1 anno. In 1ª giornata di ricovero la bambina ha presentato un episodio caratterizzato da deficit motorio a carico dell'arto sup e inf sn. Viene sottoposta a TAC cerebrale risultata normale. L'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici non ha rilevato lesioni stenotico-ostruttive delle carotidi comuni. Per escludere una patologia vascolare esegue angioRM del distretto vascolare intracranico che ha documentato la presenza di lesioni ischemiche in fase subacuta nel territorio dell'a. cerebrale media dx che appare di calibro nettamente più esile degli omologhi vasi controlaterali. Gli esami di laboratorio risultavano nella norma tranne che per una debole positività degli ANA. Nel sospetto di una vasculite da VZV è stata sottoposta a rachicentesi. Sul liquor si è proceduto alla ricerca di Ig anti-VZV e bande oligoclonali. È stata effettuata PCR per VZV ed Herpesvirus che ha evidenziato la presenza di VZV DNA nel liquor. È stata pertanto posta diagnosi di arteriopatia post-varicella. La bambina ha iniziato terapia eparinica con graduale miglioramento del quadro clinico. L'arteriopatia post-varicella è una delle cause di vasculite in bambini immunocompetenti^{1,2}. Il meccanismo patogenetico della vasculite da VZV potrebbe essere una riattivazione di un'infezione latente o una reazione vascolare immunomediata. La diagnosi viene confermata dalla presenza di DNA virale mediante PCR e di IgG anti-VZV nel liquor^{3,4}. Il decorso è in genere monofasico con occasionale progressione della stenosi vascolare nei primi 6 mesi dalla diagnosi e successiva risoluzione in 48 mesi⁵. A oggi non è ancora possibile definire un protocollo terapeutico; i farmaci utilizzati comprendono anti-erpetici, acido acetilsalicilico, anticoagulanti e steroidi^{2,6,7}. Lo studio di questo caso ci è sembrato interessante per sottolineare l'importanza della infezione da VZV nei casi di stroke in età pediatrica e la necessità di tenere vivo il dibattito sulla vaccinazione contro il VZV vista l'importanza di alcune complicanze della malattia e le possibili sequele a distanza.

Bibliografia

- 1 Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. Arch Pathol Lab Med 2001;125:770-80.
- 2 Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. Stroke 2001;32:1257-62.
- 3 Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000;342:635-45.
- 4 Nagel MA, Forghani B, Mahalingam R, et al. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. Neurology 2007;68:1069-73.
- 5 Lanthier S, Armstrong D, Domi T, deVeber G. Postvaricella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. Neurology 2005;64:660-3.



- ⁶ Hiroyuki Moriuchi, MD and William Rodriguez. *Role of varicella-zoster in stroke syndromes*. *Pediatric Infect Dis J* 2000;19:648-53.
- ⁷ Alehan FK, Boyvat F, Baskin E, et al. *Focal cerebral vasculitis and stroke after chickenpox*. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:331-3.

Un caso complesso di anemia emolitica autoimmune e trombocitopenia nel bambino

L. Gaudi Megnetto, V. Manca, V. Pisano, E. Puxeddu, N. Giagu, S. Barella, R.A. Podda, R. Galanello.
Ospedale Regionale per le Microcitemie, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Cagliari

Una bambina di 4 anni giunge alla nostra osservazione per la comparsa da circa un mese di febbre serotina. L'anamnesi patologica è caratterizzata da infezioni respiratorie ricorrenti sin dall'età di 2 anni. All'esame obiettivo la paziente si presenta in condizioni generali discrete, cute e mucose pallide, soffio sistolico di 2/6 udibile su tutti i focolai cardiaci. Gli esami ematochimici evidenziano un quadro di neutropenia (WBC 4000/mmc, N 100/mmc), anemia emolitica (Hb 7,8 g/dl) con test di Coombs diretto e indiretto positivo; inoltre è presente un deficit selettivo di IgA. Il profilo autoimmunario ed i markers virali risultano negativi. Gli anticorpi anti-granulociti IgG sono positivi, il DNA per l'elastasi (nel sospetto di una neutropenia congenita grave) è negativo. L'aspirato midollare non presenta elementi patologici indicativi per anemia aplastica o sindrome linfoproliferativa in atto. Pertanto si decide di iniziare terapia con prednisone (1 mg/kg/die). Ad un successivo follow up durante la terapia con 0,5 mg/kg/die di prednisone, si rileva piastrinopenia (Plt 11000/mmc) risoltasi con la somministrazione del corticosteroide ad alte dosi. In tale occasione viene riscontrata anche la presenza di anticorpi anti-piastrine. Sulla base della storia clinica della bimba e degli esami di laboratorio è stato possibile porre diagnosi di sindrome di Evans. Un anno dopo la paziente incorre in un episodio di grave linfadenopatia diffusa (mediastinica, ascellare e laterocervicale) per cui si decide di eseguire una biopsia linfonodale che esclude la natura maligna del fenomeno e, nel sospetto di una ALPS, vengono esaminate le sottopopolazioni linfocitarie in cui i linfociti T doppi negativi risultano maggiori del 5%. A causa di importanti riattivazioni dell'anemia (Hb 3,4 g/dl) con splenomegalia, alla terapia con corticosteroidi è stata associata la ciclosporina. La presenza di un alterato numero di linfociti T doppi negativi, il quadro clinico e immunologico concorrono nel sostenere l'ipotesi di ALPS che può essere studiata più approfonditamente solo dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva tutt'ora in atto.

Terapia desensibilizzante specifica: studio prospettico della efficacia clinica e immunologica in 26 bambini monosensibilizzati

G. Giancane, G. De Castro, A. Rugiano, C. Vecchi, F. Soscia, M. Duse
Servizio Speciale di Immunologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Umberto I Policlinico, Sapienza Università di Roma

Background: l'immunoterapia sublinguale (SLIT) rappresenta un trattamento ben tollerato per la prevenzione delle manifestazioni allergiche del bambino. Tuttavia, mancano indicatori immunologici precoci che abbiano utilità predittiva della risposta al vaccino.

Obiettivi: il nostro studio si propone di indagare i meccanismi di tolleranza immunologica coinvolti nella risposta al vaccino desensibilizzante per uso orale e di correlare il fenotipo immunologico alla efficacia clinica. Il protocollo prevede lo studio delle cellule T regolatorie stimulate in coltura e delle citochine prodotte.

Materiali e metodi: da Novembre 2006 a Giugno 2007, sono stati reclutati, secondo criteri di inclusione predefiniti e previo consenso informato, 26 pazienti tra i 6 e i 12 anni affetti da patologia allergica (rinite-asma) ad acaro o graminacee, seguiti per almeno 6-12 mesi presso il nostro Servizio con raccolta dettagliata dei sintomi e dei farmaci utilizzati. Ogni paziente è stato sottoposto a prelievo di sangue al momento della prescrizione del vaccino (Tempo T0) e dopo 1 anno di terapia (Tempo T1). È stata valutata la proliferazione delle cellule T regolatorie specifiche (sia con mAb anti CD4CD25 che come espressione di Foxp3 intracellulare) ed effettuato il dosaggio delle citochine IL-6, IL-10 e IFN-gamma mediante Flex Set, in colture stimulate con l'allergene specifico, in differenti concentrazioni.

Risultati: al tempo T1, si è osservato un significativo aumento dei linfociti T CD4+CD25+Foxp3+ e in particolare della quota di cellule CD25+ *brigh*, rispetto ai valori pre-trattamento (T0). Anche la produzione di IL-6 e l'IL-10 aumenta al tempo T1, mentre l'IFN-gamma non varia in misura significativa.

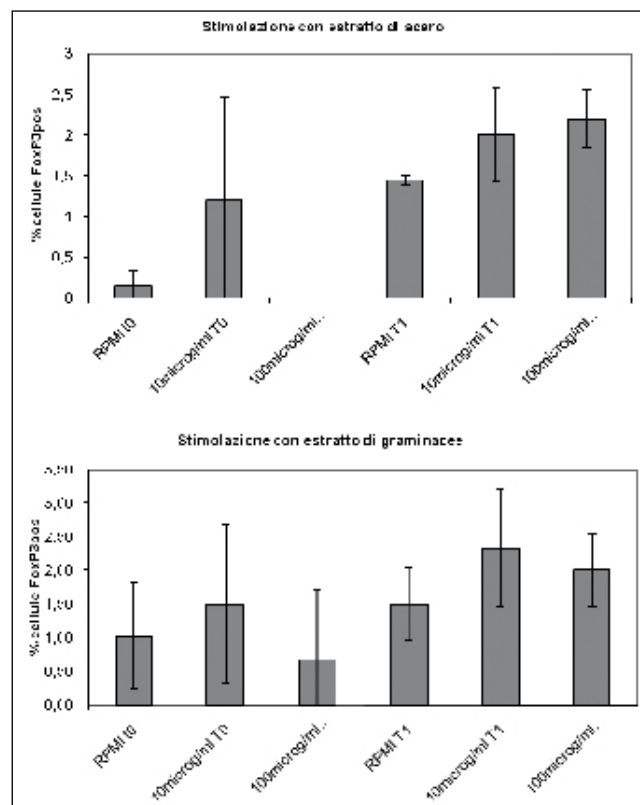


FIG. 1.

Conclusioni: i risultati del nostro studio dimostrano che la SLIT è in grado di indurre la comparsa di cellule T regolatorie già nelle fasi precoci della terapia e la correlazione clinica sembra discreta. La prosecuzione dell'osservazione nei prossimi anni permetterà di valutare la persistenza e la ricaduta funzionale delle nostre osservazioni

Quanto i test allergometrici ci aiutano nel predire l'evoluzione della dermatite atopica nei bambini?

A. Giannetti, G. Ricci, A. Patrizi, B. Bendandi, F. Cipriani, M. Masi
*Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente, * Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Università di Bologna*

Obiettivi: la dermatite atopica (DA), spesso è il primo segno di diatesi atopica che include le malattie allergiche respiratorie (asma e/o rinocongiuntivite allergica). Nel 1993 la pubblicazione da l'European Task Force dello SCORAD index ha contribuito alla standardizzazione della valutazione della gravità della DA. Inoltre dal 1989 la determinazione delle IgE specifiche è passata dal metodo semiquantitativo all'ImmunoCAP™ quantitativo. L'obiettivo di questo studio è quello di determinare se il miglioramento delle indagini cliniche e di laboratorio ci ha permesso di identificare in maniera più precoce i fattori di rischio nei bambini con DA per l'evoluzione in malattie allergiche respiratorie.

Metodi: questo studio include 176 bambini nati tra il 1993 ed il 2002 che al momento della prima visita avevano un'età compresa tra i 9 ed i 16 mesi e avevano effettuato test allergometrici (skin prick test, determinazione delle IgE totali e specifiche per i principali allergeni alimentari ed inalanti). La valutazione del follow-up (media 7,6 anni) è stata effettuata mediante un questionario telefonico.

Risultati: la DA è scomparsa completamente in 84 bambini (48%), l'asma si è manifestata in 30 bambini (17%) e la rinocongiuntivite in 48 (27%). Alcuni fattori sono stati significativamente correlati con la comparsa dell'asma: la familiarità per atopica nei parenti di primo grado ($p < 0,05$), la sensibilizzazione per allergeni alimentari con livelli di IgE sieriche specifiche > 2 kU/l (in particolare latte e uovo; $p < 0,05$), la sensibilizzazione per allergeni inalanti con valori di IgE sieriche specifiche $> 0,35$ kU/l ($p < 0,05$) e livelli aumentati di IgE sieriche totali ($p < 0,05$). La regressione logistica mostra che avere una sensibilizzazione agli inalanti quadruplica (OR = 4,219) la possibilità di sviluppare asma.

Conclusioni: nonostante ci sia una forte associazione tra dermatite atopica e allergia, il naturale corso della malattia non sembra correlato con la sensibilizzazione allergica. Tuttavia l'adozione della valutazione delle IgE con metodo quantitativo ci ha permesso una definizione più precisa dei fattori di rischio per l'evoluzione in asma: in particolare, la sensibilizzazione a latte e uovo è significativamente associata solo con valori di IgE specifiche > 2 kU/l e non inferiori; invece la sola sensibilizzazione per un inalante anche inferiore a 2 kU/l rappresenta un fattore di rischio.

Patologia allergica in soggetti celiaci: analisi preliminare della produzione di una citochina proinfiammatoria, IL-18, coinvolta nell'attivazione Th1 e Th2

B. Giobbi, M.R. Della Penna, T. Gentile, G. Liberatore*, D. Piancatelli*
*Clinica Pediatrica, Ospedale S. Salvatore, *CNR, Istituto per i Trapianti d'Organo e l'Immunocitologia, L'Aquila*

È noto che i soggetti allergici presentano una deviazione della risposta immune verso il fenotipo Th2, mentre in patologie autoimmuni, quali la malattia celiaca, predomina l'attivazione della risposta Th1. Non sono ancora stati sufficientemente analizzati i meccanismi della risposta immune in presenza di patologie associate, Th1- e Th2-mediate, nello stesso individuo. Soggetti con patologie autoimmuni sembrano avere un aumentato rischio di contrarre patologie allergiche, così come è frequente l'insorgenza di patologie Th1-mediate in soggetti allergici.

IL-18 è una citochina proinfiammatoria che induce la produzione di IFN- γ e quindi regola l'attivazione Th1, soprattutto in presenza di IL-12; IL-18 è anche in grado di generare risposte di tipo Th2 ed indurre manifestazioni allergiche. Elevate concentrazioni di IL-18 sono state riscontrate sia in patologie autoimmuni che allergiche.

Nel presente studio sono stati analizzati i livelli sierici di IL-18 in un gruppo di pazienti celiaci pediatrici, affetti e non affetti da patologia allergica ($n = 39$), in pazienti allergici non celiaci ($n = 20$) e in controlli non celiaci/non allergici della stessa fascia d'età. I risultati hanno dimostrato un'alta prevalenza di patologie allergiche nei soggetti celiaci ($> 40\%$). Non sono state evidenziate differenze significative nei livelli sierici di IL-18 tra i gruppi analizzati (celiaci: 197.46 ± 101.29 pg/ml; allergici: 181.80 ± 67.02 pg/ml; controlli: 165.15 ± 55.64 pg/ml) e tra celiaci con e senza allergia (171.13 ± 53.48 pg/ml; 215.78 ± 122.13 pg/ml).

Nei soggetti celiaci era presente una significativa correlazione tra età e livelli sierici di IL-18 ($r = -0.513$, $p = 0.001$), con un significativo aumento di IL-18 nel gruppo di età inferiore a 8 anni (257.13 ± 123.61 pg/ml, $p = 0.006$), anche rispetto al gruppo di controllo comparabile per età ($p = 0.038$). Non sono state riscontrate associazioni tra livelli sierici di IL-18 e parametri allergologici, patologie associate, forme cliniche, anamnesi familiare per allergie o patologie autoimmuni.

Questi risultati dimostrano un'aumentata produzione di IL-18 in età precoce nei soggetti celiaci. IL-18 potrebbe avere un ruolo nell'attivazione immunologica di soggetti celiaci nei primi anni di vita, mentre la presenza di patologie allergiche associate non modifica tale fattore.

La Sindrome da Enterocolite Allergica. Esame di una casistica personale di non indifferente numerosità e conseguenti considerazioni operative

V. Giorgio, R. Onesimo, C. Fundarò, S. Miceli Sopo
Dipartimento di Scienze Pediatriche e Neuroscienze dello Sviluppo, Pol. A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La Sindrome da Enterocolite Allergica (SEA) è una forma severa, cellulomediata di ipersensibilità agli alimenti, caratteristica dell'età infantile e tipicamente causata da latte vaccino o soia. È caratterizzata da vomito e diarrea profusi con progressione fino a disidratazione e shock.

Abbiamo effettuato uno studio osservazionale retrospettivo dei casi di SEA diagnosticati nel Centro di Allergologia Pediatrica del Policlinico Gemelli di Roma dal 2004 al 2008. Abbiamo osservato 20 SEA in 5 anni. Le caratteristiche dei nostri pazienti (12 maschi) sono quelle descritte in letteratura come tipiche: età media alla 1ª reazione = 6,5 mesi; tempo medio di insorgenza dei sintomi = 2,5 ore; numero medio degli episodi prediagnosi = 2,5; età media alla diagnosi = 15,5 mesi; età media all'acquisizione della tolleranza = 44,5 mesi. Solo 1 bambino era atopico (4%). Il latte vaccino è stato l'alimento colpevole in 11 casi (55%), la soia in 1 caso (5%), l'uovo in 3 casi (15%), il pesce in 5 casi (25%). Tutti i bambini con SEA da pesce sono stati sottoposti a Test di

Provocazione Orale (TPO) in aperto con pesci diversi da quello colpevole di SEA e ne hanno tollerato uno o più tipi. Nessuno ha presentato reazioni avverse a seguito dell'ingestione di alimenti diversi da quello responsabile di SEA (durata media del follow up = 2.5 anni). Il vomito, il pallore e la lipotimia sono stati sempre presenti, la diarrea ha interessato il 33% dei casi. Il ristabilimento di buone condizioni generali è avvenuto entro 12 ore dall'esordio dei sintomi. Cinque bambini (25%) sono stati ricoverati in ospedale. Nove bambini (45%) hanno effettuato un TPO (in aperto) con l'alimento sospetto entro 2 mesi dall'ultimo episodio critico (TPO diagnostico): tutti i TPO hanno avuto esito sfavorevole. In 2 casi è stata somministrata adrenalina per via intramuscolare con pronto beneficio.

Non conosciamo i motivi della numerosità della serie, di cui il 52% dei casi osservati solamente nel 2008. Forse si pensa poco alla diagnosi di SEA, la media degli episodi prediagnosi è stata infatti di 2.5. Una delle nostre conclusioni operative è che nei casi con più di un episodio critico nella storia con caratteristiche tipiche il TPO diagnostico venga evitato. Non va infatti sottovalutato che la SEA ha una presentazione severa, per cui un TPO positivo rappresenta un evento pericoloso e traumatico. Dalla nostra casistica non emerge la necessità di eliminare dalla dieta altri cibi oltre a quello incriminato, come invece è stato proposto in letteratura. La diagnosi di SEA da pesce dovrebbe a nostro parere prevedere l'esecuzione di TPO per verificare la tolleranza verso altri pesci, sempre presente nella nostra serie. Riproponiamo l'utilizzo della adrenalina nel trattamento dell'episodio acuto, sono auspicabili studi che lo valutino adeguatamente. Attuare una desensibilizzazione orale ci sembra superfluo dato che quasi tutti i bambini raggiungono la tolleranza entro 5 anni. Abbiamo avviato un progetto per l'instaurazione di un Registro Italiano della SEA per conoscere meglio questa malattia, ancora poco nota.

L'evoluzione clinica di un paziente con diagnosi iniziale di Ipotammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI) da un Difetto selettivo di IgA (slgAD) all'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID)

S. Graziani, S. Ferrari*, L. Chini, G. Di Matteo, S. Di Cesare, M. La Rocca, M.L. Yammine, M. Chianca, S. Corrente, R. Iannini, R. Silenzi, V. Moschese
*Centro Interdisciplinare di Pediatria Specialistica, Immunologia ed Allergologia, Policlinico di Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; *U.O. Genetica Medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

La THI è un disordine eterogeneo caratterizzato da ridotti livelli di IgG nella prima infanzia. Molti pazienti con diagnosi iniziale di THI hanno un decorso clinico favorevole con normalizzazione dei valori di IgG entro i 24 mesi di vita, tuttavia in alcuni persiste un'ipotammaglobulinemia non ben definita, con caratteristiche cliniche ed immunologiche analoghe a quelle di altre immunodeficienze primitive.

Un bambino di 12 mesi è giunto alla nostra osservazione per scarso accrescimento, diarrea cronica ed infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, tra cui 2 episodi di polmonite nei primi mesi di vita. Dall'anamnesi familiare risultava un fratello del nonno paterno deceduto per un'infezione non ben precisata all'età di 10 anni. Al momento della nostra osservazione le indagini immunologiche evidenziavano: bassi valori di IgG (293 mg/dl) con normali valori di IgA ed IgM, una normale distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie, una risposta anticorpale specifica normale per l'*H. Influenzae* ed il Tossoide Tetanico ma ridotta per lo *Pneumococco*. Dopo un anno dall'arrivo presso il nostro Centro il valore delle IgG si era normalizzato, con conferma della diagnosi di THI. Tuttavia, per la persistenza di ricorrenti episodi di gastroenterite febbrile, le indagini immunologiche continuavano ad essere eseguite periodicamente. Questo ci ha permesso di osservare che quando il bambino è in condizioni di benessere i suoi valori di immunoglobuline evidenziano un slgAD, mentre in corso di episodi infettivi i suoi valori di IgG diminuiscono, per aumentare successivamente. In considerazione dell'andamento clinico sono state effettuate indagini diagnostico-molecolari per valutare il TNFR-SF13B (TACI) e ICOS, geni attualmente identificati come possibile causa di CVID. L'analisi molecolare ha evidenziato la presenza di una mutazione di tipo missense in eterozigosi (C104R) nell'esone 3 del gene TACI. Il nostro caso descrive l'evoluzione clinica di un paziente con diagnosi iniziale di THI verso un slgAD in condizioni di benessere e di CVID in corso di infezioni. In conclusione si può affermare che i pazienti con mutazione di TACI possono presentare un'ampia variabilità fenotipica e che una diagnosi iniziale di THI può soffrendere forme più complesse di immunodeficienze, quali il slgAD e/o la CVID.

**Solo una gastroenterite?**

V. Graziani, E. Zamuner, L. Biserna, M. Baldini, I.A. Venturi, L. Loroni
UO Pediatria, Ravenna

B.A. nato a termine da PS. PN 3440g. Divezzamento regolare, anamnesi familiare neg. A 6m: dermatite atopica regredita con cortisone topico. Dal quinto mese comparse lesioni papulovesicolose a mani, piedi, cuoio capelluto; alla biopsia riscontrata flogosi cronica con infiltrato di granulociti e eosinofili (Strofulo).

A 11 mesi due ricoveri per vomito e diarrea senza sangue, né muco, con rilievo di piastrosi e leucocitosi. Coproculture e screening celiachia negativo. Giunge alla nostra attenzione dopo 3 giorni dall'ultimo ricovero, per comparsa di scariche diarroiche con muco e sangue rosso vivo, vomito, irritabilità. All'ingresso in reparto appare pallido, sofferente, apiretico, calo ponderale di 400g con addome poco trattabile. Eseguiti Rx addome a vuoto e Eco addome che escludono un addome acuto. Per il persistere del quadro (scariche muco-ematiche e dolore addominale) si inizia terapia idratante e ceftriaxone. Dopo 10 giorni senza crisi dolorose addominali, pur presentando feci liquide prive di muco e sangue, ricomparsa di addominalgia, vomito e scadimento delle condizioni generali. Si ripetono Rx addome e Eco addome, sempre neg. Coprocultura, ricerca virus, parassiti, leucociti, eosinofili fecali, autoimmunità, screening alimenti-inalanti: negativi. Si inizia dieta senza proteine del latte vaccino, con regolarizzazione dell'alvo e ripresa del peso (+ 300g). EGDS (duodeno discendente con aspetti di "scallop" nelle pliche circolari) e colonscopia (iperplasia linfocitaria della mucosa colica). Il quadro istologico è compatibile sia per malattia celiaca che per enteropatia da intolleranza alle proteine del latte vaccino (IPLV), ma alla luce del miglioramento a dieta senza latte e derivati si prosegue così e con dieta libera per glutine. Bene ai controlli successivi. In corso di Varicella, assume Aciclovir che contiene lattosio con comparsa di coliche addominali notturne di breve durata, senza modificazione delle feci. Attualmente è programmato challenge di alimenti contenenti latte.

Le manifestazioni gastrointestinali dell'IPLV comprendono la diarrea cronica con malassorbimento il reflusso gastroesofageo, l'arresto di crescita, la stipsi. Tutte queste forme sono tipiche del primo anno di vita e, nonostante la storia naturale sia di solito rapidamente favorevole (entro il secondo anno), il mancato riconoscimento e la mancata terapia delle forme più severe, specialmente quelle con malassorbimento, possono portare a quadri clinici molto gravi. Il nostro caso inizialmente è stato considerato come un'infezione gastroenteriale per la concomitanza della febbre, poi l'aggravamento della sintomatologia con segni di malassorbimento e il referto biptico ci hanno imposto di rivedere le ipotesi diagnostiche: IPLV, MICI o celiachia (con antitransglutaminasi neg). In considerazione della risposta clinica alla dieta di esclusione delle proteine del latte vaccino e derivati è stata confermata una IPLV.

Caso clinico di dermatite atopica e psoriasi

A. Gulino, A. Fischer*, F. De Luca*, F.A. Gulino***, F. Privitera****, A.L. Gulino***
*Pediatria di famiglia, *Dirigente U.O. Pediatria Osp. S. Marta Acireale, **Dirigente U.O. Cardiologia Pediatria Osp. Ferrarotto, ***Interno U.O. Pediatria Osp. S. Marta Acireale, ****Pediatria di famiglia Paternò, Catania*

1ª parte

Si intende segnalare un caso clinico di Dermatite Atopica seguita da Psoriasi. Gregorio C., secondo genito, nato a termine da parto eutocico, alla nascita pesava 3170 gr., l. 50 cm., cc 34 cm, indice di Apgar a 5 m. 10. Allattamento artificiale, svezzamento a partire dal 5° mese. Dall'età di 7 mesi ha presentato una dermatite di tipo eczematoso con lesioni localizzate prima al tronco e nell'area del pannolino successivamente al viso, presentava turbe del sonno e successivamente prurito. Posta diagnosi di dermatite atopica viene trattato con terapia corticosteroidica per uso topico con buoni risultati. La malattia ha un andamento di tipo cronico-ricidivante, ma la buona compliance familiare permetteva un buon controllo della sintomatologia.

Dall'età di un anno il bambino presenta frequenti episodi di wheezing e successivamente episodi di asma bronchiale.

Si eseguono:

- ad un anno di età consulenza dermatologica che conferma la diagnosi di Dermatite atopica;
- a 4 anni consulenza allergologica: si consiglia terapia con salbutamolo per via inalatoria al bisogno e terapia con corticosteroidi per via inalatoria a lunga scadenza;
- Prick test positivo per paritaria ed ulivo.

2ª parte

Dal 5° anno le manifestazioni cliniche dermatologiche tendono a modificarsi:

le lesioni tendono a localizzarsi alle superfici estensorie dei gomiti e delle ginocchia, alla regione lombo-sacrale, al cuoio capelluto e alle mani. Le lesioni sono prevalentemente rappresentate da placche di forma rotondeggiante. Al cuoio capelluto le placche tendono a confluire fino a ricoprire quasi completamente il cuoio capelluto. Nonostante l'uso di cortisonici per uso topico e di emollienti la patologia non tende a regredire, anzi le placche tendono a estendersi a tutto il corpo.

Si eseguono:

- consulenza dermatologica che conferma il sospetto di psoriasi generalizzata;
- esame istologico che mostra i segni di paracheratosi con presenza di raccolta di neutrofili (microascessi di Munro-Sabouraud), dilatazione e tortuosità dei capillari, ed infiltrato linfocitario;
- consulenza genetica: anamnesi familiare negativa per psoriasi, positiva per atopica; l'indagine sugli antigeni HLA non ha permesso di identificare aplo tipi comunemente associati con psoriasi e dermatite atopica.

Siamo stati indotti a presentare questo caso in quanto la possibilità che alcuni bambini presentino delle lesioni con caratteristiche cliniche intermedie tra l'eczema e la psoriasi è piuttosto comune; nel nostro caso il paziente ha presentato nella prima infanzia i segni tipici della dermatite atopica ma successivamente il quadro clinico è completamente mutato in psoriasi.

Bibliografia

Bowcock AM, Cookson WO. *The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis*. Hum Mol Genet 2004;13:Spec No 1:R43-55.

Nomura I, Gao B, Boguniewicz M, et al. *Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis*. J Allergy Clin Immunol 2003;112:1195-202.

L'allele GSTP1*B e l'incremento del rischio d'asma in una popolazione pediatrica italiana

R. Iannini, F. Angelini, P. Gravina*, M. Chianca, S. Corrente, S. Graziani, M. La Rocca, R. Silenzi, M. L. Yammine, A. Valentini*, A. Pierantozzi*, V. Moschese, L. Chini, S. Bernardini*

*Centro Interdisciplinare di Pediatria Specialistica, Immunologia ed Allergologia, Policlinico di Tor Vergata, * U.O.C. Laboratorio di Biologia Molecolare Clinica, Università Tor Vergata, Roma*

L'asma è una malattia cronica in cui è stato descritto, tra i vari fattori patogenetici, un aumento dello stress ossidativo causato dalle numerose cellule infiammatorie che producono radicali liberi dell'ossigeno.

La Glutathione-S-Transferasi (GST) rappresenta una famiglia di enzimi coinvolti nella detossificazione dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e potrebbe svolgere un ruolo critico nella patogenesi di questa malattia.

Nel nostro studio analizziamo il contributo del polimorfismo genetico degli alleli GSTM1, T1 e P1 nella patogenesi dell'asma IgE-mediato e non IgE-mediato.

Abbiamo messo a confronto la frequenza del polimorfismo GSTM1 e GSTT1 null, ovvero la totale assenza dell'enzima per una delezione del gene, evidenziata mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) con il polimorfismo GSTP1 rappresentato dalle delezioni aminoacidiche Ile105/Val105 e Ala114/Val114 e quindi la produzione di una proteina malfunzionante, analizzate mediante FRET (Fluorescent Energy Transfer) e ARMS (Amplification Refractory Mutation System) nei casi ambigui.

Abbiamo esaminato una popolazione pediatrica rappresentata da bambini affetti da: asma IgE-mediato (n=64), asma non IgE-mediato (n=46) e come gruppi di controllo bambini allergici non asmatici (n=30) e bambini sani (n=57). I nostri risultati mostrano una significativa associazione dell'allele B del GSTP1 (GSTP1*B) con l'asma non IgE-mediato (OR02.097), ma non con le altre condizioni.

Inoltre la situazione omozigotica del GSTP1*B e l'associazione di questo allele con la delezione del GSTM1 incrementa ulteriormente il rischio di asma non IgE-mediato (OR = 12,4 e OR = 3,1 rispettivamente).

Invece l'allele GSTP1*A, in associazione con la presenza dei geni GSTM1 e GSTT1, sembra rappresentare un fattore di protezione dall'asma e si osserva sia nella popolazione di bambini atopici non asmatici che nella popolazione sana.

In conclusione, il nostro studio conferma l'ipotesi che la famiglia del GST sia coinvolta nella patogenesi dell'asma e che migliori conoscenze riguardo la detossificazione dai ROS e il loro coinvolgimento nella risposta infiammatoria potrebbe contribuire allo sviluppo di nuove ed efficaci terapie antiossidanti.

Scleroderma giovanile: descrizione di un caso clinico e follow-up di 1 anno

M. La Rocca, S. Corrente, R. Iannini, M. Chianca, S. Graziani, R. Silenzi, M.L. Yammine, M.D. Guarino*, V. Moschese, L. Chini

*Centro Interdisciplinare di Pediatria Specialistica, Immunologia ed Allergologia, Policlinico di Tor Vergata, *U.O.C di Reumatologia, Università Tor Vergata Roma*

La scleroderma giovanile, la terza patologia a carattere reumatologico nella popolazione pediatrica, è una malattia a patogenesi autoimmune che comprende la sclerosi sistemica giovanile (JSSc) e la scleroderma localizzata giovanile (JLSc) o morfea.

La JSSc è rara in pediatria ed è caratterizzata da una vasculopatia che coinvolge i piccoli vasi e da lesioni fibrotiche a carico della cute e di altri organi (apparato gastrointestinale, cuore, polmoni, rene ecc...).

La forma localizzata è la variante più frequente e si presenta come una lesione fibrotica della cute che può coinvolgere anche le strutture muscolo-scheletriche sottostanti, gli arti, con conseguente deformità ed in rari casi anche altri organi. Descriviamo il caso clinico di una bambina che all'età di 3^{8/12} anni ha iniziato a presentare una chiazza di alopecia cicatriziale (3x1 cm) con successiva comparsa di un'area lineare di depressione in sede frontale sinistra.

Quando giunge alla nostra osservazione, all'età di 5 anni, la lesione aveva dimensioni di 7,5 x 2,5 cm ed era comparsa astenia. Sono stati eseguiti esami ematici (VES, FR, ANA, ENA ed emocromo) risultati tutti nella norma, un RM del cranio al fine di valutare le strutture nervose sottostanti ed una TC per lo studio delle strutture osteo-muscolari.

Tali indagini mostravano un'alterazione dei tessuti molli del capo, senza coinvolgimento delle strutture nervose con lieve avvallamento della diploe ossea sottostante.

È stata pertanto posta diagnosi di JLSc *en coup de sabre* (ECDS) ed è stata iniziata terapia con: Metotrexate 15 mg/settimana i.m. effettuata per 9 mesi, Lederfolin per os 7,5 mg/settimana e Prednisone al dosaggio di 30 mg/die per 1 mese poi ridotto nei successivi due mesi.

Nonostante la terapia in atto la lesione cutanea è progredita (dimensioni di 7,5 x 3,5 cm), per tale motivo sono state eseguite nuovamente RM e TC cranio di controllo.

Le indagini radiologiche hanno dimostrato la progressione solo della lesione cutanea in assenza di modifiche a livello osseo e nervoso.

Solitamente la variante ECDS della JLSc risponde alla terapia con Metotrexate dopo 2-4 mesi, con un miglioramento o stabilizzazione della lesione.

Nel nostro caso la terapia con Metotrexate in associazione a Prednisone effettuata per 9 mesi non ha determinato un arresto della lesione cutanea, tuttavia non c'è stata progressione a livello osseo e nervoso.

In pazienti affetti da morfea ECDS, è quindi utile effettuare anche esami di diagnostica per immagini per una migliore valutazione della progressione di malattia e pertanto il trattamento farmacologico dovrebbe essere monitorizzato anche con uno stretto follow-up strumentale.

Anafilassi da latte vaccino secondaria a perdita della tolleranza naturale in pazienti con celiachia

M.G. Limongelli, G. Furcolo, C. Parente, G. Vetrano, I. Dello Iacono
Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

R. di anni 13, nulla da segnalare fino all'età di 10 anni, quando inizia a manifestare alito irregolare e dolori addominali, con comparsa, a volte, di prurito, orticaria e difficoltà respiratoria. In seguito a test per intolleranze alimentari, viene messa a dieta priva di numerosi alimenti, tra cui latte ed uova, senza miglioramento della sintomatologia gastrointestinale e con persistenza delle manifestazioni anafilattiche, imputate, ogni volta, alla introduzione casuale degli alimenti esclusi, in tracce. Giunta alla nostra osservazione, per la storia clinica gastrointestinale e per il riscontro di anemia sideropenica, viene effettuato screening per celiachia, risultato positivo: conferma della malattia alla biopsia gastrointestinale. Lo screening allergologico rivela IgEs per LV molto elevate. TPO per uovo risulterà negativo. TPO per LV, in DBPCFC, dopo sei mesi di dieta priva di glutine, rivela la comparsa di anafilassi a 12 ml di alimento.

A., da sempre a dieta libera fino all'età di 8 anni, in pieno benessere, presenta tre episodi anafilattici, i primi due dopo un pasto abbondante di LV ed il terzo, dopo aver mangiato una frittata. Si dimostrano IgEs molto elevate per tali alimenti, che vengono esclusi dalla dieta: non si esegue TPO a causa di episodi anafilattici che ricorrono ogni qualvolta vi è un errore dietetico, anche per alimenti in tracce. All'età di 10 anni improvviso episodio critico che fa porre diagnosi di "epilessia benigna occipitale ad insorgenza precoce". Le indagi-

ni pre-Tac rivelano un'anemia sideropenica ed una ipertransaminasemia. Lo screening per celiachia risulta positivo e la biopsia intestinale conferma la diagnosi. A distanza di 3 anni dall'esordio, A. è ancora a dieta priva di latte ed uovo, poiché sono sufficienti piccole tracce di alimento, nascoste nei cibi, per evocare manifestazioni anafilattiche. In entrambi i casi descritti la diagnosi di allergia alimentare nei confronti di latte ed uovo viene posta in un'età al di fuori di quella abituale. Si potrebbe ipotizzare una perdita della tolleranza a causa del passaggio di epitopi, attraverso una mucosa intestinale resa più permeabile dalla celiachia.

Bibliografia

Saurer L, Mueller C. T cell-mediated immunoregulation in the gastrointestinal tract. Allergy 2009 Feb.

Studio multicentrico sull'impiego del test intradermico con plasma autologo versus siero autologo in bambini con orticaria cronica idiopatica

M.G. Limongelli, C. Parente, E. Varricchio, I. Dello Iacono
Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

L'orticaria cronica (CO) rappresenta un'affezione cutanea caratterizzata dalla presenza di pomfi pruriginosi, ricorrenti, della durata di sei settimane o più. Le indagini che si eseguono allo scopo di individuarne la causa, risultano spesso infruttuose: si parla, in tal caso, di orticaria cronica idiopatica (CIO). Recentemente, in adulti, è stato dimostrato che, approssimativamente, il 40% dei pazienti con CO ha un'orticaria cronica autoimmune (CAO). Non vi sono dati disponibili nei bambini. In pazienti con CIO, l'intradermoreazione con siero autologo (ASST) suscita una risposta immediata eritemato-pomfoide e degranulazione mast-cellulare correlata alla presenza di autoanticorpi circolanti diretti nei confronti di epitopi della catena- α del recettore ad alta affinità (Fc ϵ RI) o nei confronti delle IgE. Tale test viene oggi utilizzato per lo screening della CAO. Sono stati pubblicati pochi ed aneddotici dati sugli autoanticorpi nei confronti dell'Fc ϵ RI nei bambini. Brunetti et al.¹ hanno utilizzato ASST per porre diagnosi di CAO in una popolazione di 93 bambini con CO, dimostrando che tale test è in grado di ridurre la percentuale delle forme idiopatiche dal 52% al 20%. Asero et al.² hanno comparato, in pazienti adulti con CO, l'intradermoreazione con plasma autologo (APST), anticoagulato con Na-citrato e l'intradermoreazione con siero autologo (ASST), dimostrando che APST risulta essere un test di screening più specifico di ASST, incoraggiando, almeno nell'adulto, l'impiego di APST in luogo di ASST come test di screening della CAO.

Obiettivo del nostro studio: stimare, in una popolazione di bambini di età compresa tra 6 mesi-16 anni, affetti da CIO, (diagnosi di esclusione di ogni causa nota di CO, mediante un protocollo specificamente realizzato), la sensibilità e la specificità dell'APST, confrontate con quelle dell'ASST, allo stato attuale test di screening della CAO.

Effettueremo in tutti ASST (gold standard di riferimento) ed APST (test diagnostico in questione), dopo sospensione di terapia antistaminica da almeno sei giorni. Recluteremo, inoltre, bambini atopici senza storia di orticaria cronica, di età compresa tra 6 mesi e 16 anni, in cui eseguire solo APST, quale popolazione di controllo. Si tratta di uno studio multicentrico attraverso il quale, qualora si dimostrasse che sensibilità e specificità APST sono maggiori di ASST, avremmo la prima dimostrazione, in età pediatrica, della possibilità di utilizzare APST come test gold standard per la diagnosi di orticaria cronica autoimmune. Da questo risultato possono derivare importanti implicazioni terapeutiche.

Bibliografia

¹ Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004;114:922-7.

² Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1113-7.

Enterocolite allergica da proteine del latte vaccino o anafilassi gastro-intestinale?

M.G. Limongelli, G. Furcolo, M. Majorana, I. Dello Iacono
Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

S. è un secondogenito con anamnesi familiare e personale negativa per malattie allergiche. A 40 giorni di vita, per una ipogalattia materna, assume integrazione con formula presentando, la prima volta, vomito a getto dopo due ore dall'ingestione di circa 60 ml, senza compromissione dello stato generale e la seconda volta, vomito profuso e "abbattimento" dopo circa tre ore dall'introduzione. La pediatra curante esegue: SPT con lattalbumina, beta-lattoglobulina



e caseina; negativi; Prick by prick latte formulato: negativo. Si orienta per una APLV non IgE mediata e pone il piccolo a dieta con latte di soia. Dopo sei settimane S. giunge alla nostra osservazione. Si conferma la negatività dei test cutanei e delle IgEs per LV e si effettua TPO (0,3 g. di proteine del LV/Kg P.C. in un'ora). Dopo circa 20 minuti dalla dose bolo, S. presenta vomito profuso e ipotensione lieve, risolti rapidamente con infusione di soluzione fisiologica. Nei giorni successivi presenterà diarrea striata di sangue.

S. ritorna alla nostra osservazione dopo 18 mesi di dieta per ripetere TPO.

SPT con lattalbumina e caseina risultano negativi; SPT con beta-lattoglobulina è positivo: 5 mm diametro medio; Prick by prick latte vaccino fresco è positivo: 7 mm; IgEs LV: 10 KUAI. Effettua secondo TPO, seguendo lo schema della graduale somministrazione poiché risulta, allo stato attuale, IgE positivo. Nessuna manifestazione clinica fino alla dose bolo di 100 ml che evoca, in successione: vomito profuso, edema della glottide, stato letargico e shock (PA 50/20). Si somministra adrenalina i.m., cortisonico ed idratazione massiva e.v.

Il caso clinico offre lo spunto per una diagnostica differenziale tra manifestazioni IgE e non-IgE mediate, quando coesistenti nello stesso paziente. Inoltre, in questi rari casi, ci si pone il quesito su quale sia la modalità corretta di esecuzione del TPO e sull'epoca ideale per effettuare tale test, quando volto a valutare l'acquisita tolleranza.

S. attualmente ha tre anni.

È ancora a dieta. È stata prescritta adrenalina autoinieffiva.

Bibliografia

Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.

Effetti del fumo di sigaretta e del fluticasone propionato sull'espressione extracellulare ed intracellulare del recettore TLR4 in cellule dell'epitelio bronchiale.

G. Liotta, V. Malizia*, E. Pace, M. Gjomarkaj, M. Profita, M. Ferraro, G. Corsello*, G. Viegi, S. La Grutta*

Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, CNR Palermo; *Università di Palermo, Scuola di Specializzazione in Pediatria; **ARPA, Sicilia

L'epitelio delle vie aeree partecipa attivamente alle risposte immuni di tipo innato evocate dall'esposizione a insulti ambientali incluso il fumo di sigaretta. Il fumo di sigaretta compromette le risposte immuni innate dell'epitelio sia alterando l'espressione/attivazione dei recettori dell'immunità innata sia provocando la distruzione dei desmosomi e delle tight junctions; questo determina un aumento della permeabilità dell'epitelio agli allergeni, inquinanti e agenti infettanti.

Nei pazienti asmatici l'esposizione al fumo di sigaretta quindi può favorire le esacerbazioni della malattia.

I recettori Toll-like (TLR) giocano un ruolo chiave nella flogosi dell'epitelio bronchiale; infatti, se stimolati inducono la sintesi e il rilascio di mediatori dell'infiammazione e di molecole di adesione. I recettori più studiati nell'ambito della famiglia TLR sono il TLR2 e il TLR4.

Lo scopo di questo studio è di valutare in vitro se il fumo di sigaretta modula l'espressione di recettori dell'immunità innata TLR2 e TLR4 su una linea di epitelio bronchiale (16-HBE) e se il fluticasone propionato, farmaco ampiamente utilizzato nella terapia dell'asma bronchiale, contrasta l'attività del fumo di sigaretta su detti recettori.

È stato possibile dimostrare che il fumo di sigaretta aumenta l'espressione extracellulare ed intracellulare del TLR4 cioè la quota già pronta ad interagire con i ligandi extracellulari nonché i depositi intracellulari. L'incremento dell'espressione del TLR4 è associata ad un aumento del segnale di trascrizione pro-infiammatorio cJUN. La presenza del fluticasone propionato nelle colture cellulari esposte al fumo di sigaretta blocca l'incremento dell'espressione extracellulare ed intracellulare del TLR4 dovuta al fumo di sigaretta. In conclusione, il fumo di sigaretta induce un incremento del recettore dell'immunità innata TLR4 ed un'attivazione pro-infiammatoria della cellula epiteliale bronchiale (cJUN) che può essere impedita dal fluticasone propionato. Questi dati forniscono un'ulteriore conferma sul danno epiteliale indotto dal fumo di sigaretta e sul ruolo terapeutico del fluticasone nel controllare queste alterazioni.

Un adolescente con disagia

M. Mainetti, M. Cappella, C. Host, C. Malavventura, L. Capra*

Clinica Pediatrica, Università di Ferrara; *U.O. di Pediatria ed Adolescentologia, Arcispedale S. Anna, Ferrara

A, 14 a., giunge all'ambulatorio di Gastroenterologia Pediatrica a maggio '08

perché da due anni ha disagia ai solidi e episodi di pirosi retrosternale a cui la famiglia non ha dato particolare importanza. Familiarità positiva per sindrome dispeptica e IBS; nulla di rilievo all'anamnesi fisiologica. Quella di A. è una disagia importante! A marzo '08 ha presentato un episodio di intrappolamento esofageo di bolo di carne con vomiti inefficaci, scialorrea e dolore retro sternale; era stata programmata EGDS, poi non eseguita per emissione spontanea del bolo. Un mese dopo ha un nuovo episodio di disagia acuta durante il pasto con sensazione di intrappolamento di cibo a livello esofageo, scialorrea e dolore retrosternale. L'Rx con m.d.c. dell'esofago cervicale non documenta ostruzione. L'EGDS consente l'estrazione bolo di carne a 22 cm dalla rima buccale; l'indagine rileva una stenosi fra il terzo superiore ed il terzo medio dell'esofago e la presenza di piccolo polipo sessile al terzo inferiore, che viene asportato per via endoscopica. Negativi l'Rx torace e l'ecocardiogramma, eseguiti per escludere cause di compressione esofagea ab-estrinseca; nulla di rilevante alla RM del torace e alla manometria esofagea. L'esame istologico documenta una "mucosa esofagea caratterizzata da iperplasia delle cellule dello strato basale, allungamento delle papille, diffusi spazi dilatati intercellulari e la presenza di più di 25 eosinofili per campo in più punti"; il quadro è suggestivo di esofagite eosinofila, come sarebbe stato giusto pensare fin dall'anamnesi. Viene avviato ciclo terapeutico con Fluticasone per uso inalatorio da deglutire per 8 settimane; data la negatività dei patch test e dei prick test, non viene prescritta una dieta... Perdiamo poi di vista per un po' di tempo A., che torna alla nostra rivalutazione solo 6 mesi dopo; sta bene, ma riferisce ricomparsa del dolore retrosternale al tentativo di sospensione del Fluticasone. Sarà pertanto necessario eseguire EGDS di controllo appena possibile.

L'esofagite eosinofila è una patologia infiammatoria cronica dell'esofago, a patogenesi ancora in gran parte sconosciuta (sembrerebbe non IgE-mediata). L'incidenza è stimata 1:10.000 (M:F 4:1); in età pediatrica sembra presentare un picco di incidenza nei primi anni di vita e poi tra i 10 e i 14 anni. I sintomi comprendono disagia fino a possibile ostruzione acuta da bolo alimentare ("food impaction"). Può esserci (dal 50% al 91% dei casi) una storia familiare o personale di patologia allergica. L'EGDS con biopsie esofagee multiple rappresenta il gold standard per la diagnosi ed è utile nel follow-up. La terapia prevalentemente si avvale dell'uso di steroidi inalatori e di una dieta di eliminazione quando indicata. È nota l'efficacia di diete con formule elementari a base di aminoacidi, ma queste sono poco palatabili e la compliance spesso non è ottimale soprattutto in età adolescenziale. Il caso che abbiamo presentato è un quadro tipico di esofagite eosinofila, ma sottolineiamo l'importanza dell'anamnesi e della presa in carico degli adolescenti che tendono a minimizzare i sintomi o la cui famiglia può essere portata a sottovalutare manifestazioni patologiche attribuendole a comportamenti tipici dei ragazzi (mangi schifezze, mangi in fretta...).

Bibliografia

Lucendo Villarin AJ, De Rezende L. Eosinophilic esophagitis: Review of current clinical and physiopathological concepts. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:234-43.

Test di provocazione orale con alimento: quanto servono gli esami pre- e post-challenge?

S. Mazzoleni, V. Piovani

Pediatria di Camposampiero, Cittadella (PD), Dipartimento Materno-Infantile, AUSL 15 "Alta Padovana", Regione Veneto

Scopo: fare una revisione dei test di provocazione orale (TPO) con alimento eseguiti presso le nostre Unità Operative per valutare il contributo diagnostico degli esami di laboratorio eseguiti pre- e post-challenge.

Materiali e metodi: sono stati analizzati retrospettivamente 65 TPO con alimenti, in aperto, eseguiti in 53 bambini con allergia alimentare sospetta o nota, 30 maschi e 23 femmine, di età compresa fra 2 mesi e 15 anni e 8 mesi (media 22 mesi). 42 bambini hanno eseguito un unico test, 10 bambini hanno eseguito due test, una bambina ne ha eseguiti tre. Gli alimenti utilizzati sono stati: latte vaccino 35, uovo 24, grano 2, arachide 1, nocciola 1, tonno 1, miele 1. Prima di ogni challenge e 6 ore dopo sono stati eseguiti i 4 esami classici [conta dei neutrofili (N) e degli eosinofili (Eo) circolanti, striscio nasale per eosinofili (SNE), ricerca di sangue occulto nelle feci (SOF)] e inoltre la proteina cationica eosinofila (ECP) circolante. È stato analizzato il contributo di questi esami alla interpretazione dei TPO.

Risultati: i TPO positivi sulla base dei segni clinici sono stati 27/65 (41% dei casi); in 4 casi la reazione è stata di tipo anafilattico e in 6 casi di tipo allergico generalizzato (anaflassi lieve della vecchia classificazione). Negli altri 17 casi la reazione clinica all'alimento è stata a carico di un solo organo (sp. cute), di grado lieve-medio. L'età mediana era 25 mesi nei 27 TPO positivi, 17 mesi nei 38 TPO negativi. Nei 27 TPO positivi per clinica i parametri classici sono

risultati positività, solo singolarmente, in 4 casi (N aumentato di 4000/mmc in 2 casi, SNE e SOF da neg a pos in un caso ciascuno); uno o più di essi erano elevati già nel pre-challenge in almeno 14 TPO (Eo > 400 in 11 casi, SNE pos in 11 casi); anche l'ECP era oltre il range dall'inizio in 18 TPO; in nessun caso l'ECP pre-challenge era < 10 microg/l. L'andamento dell'ECP si è dimostrato estremamente variabile, non permettendo alcuna generalizzazione. Nei 38 TPO negativi per clinica nessun caso ha presentato la positività di due parametri (che avrebbe riclassificato il test come positivo); in 6 TPO si è positività un solo parametro (SNE in 4 casi, N o SOF in un caso), il che renderebbe "dubbio" il test. Uno o più parametri erano elevati già nel pre-challenge in almeno 14 TPO (N > 8500/mmc in un caso, Eo > 400 in 9 casi, SNE pos in 10 casi). Anche l'ECP era elevato dall'inizio in 18 TPO ma in 9/38 era < 10 microg/l; l'andamento successivo si è dimostrato estremamente variabile. Nei 9 TPO con ECP pre-challenge < 10 il prick test per l'alimento testato era negativo in 6 casi, positivo in 3.

Commento: in un precedente lavoro è stata analizzata la predittività del prick test e del prick by prick pre-challenge¹. Nella nostra esperienza gli esami di laboratorio pre- e post-challenge aggiungono poco o nulla a quanto evidenziato dal TPO a livello clinico. Nessuno dei 38 TPO clinicamente negativi è stato riclassificato come positivo in base a tali esami; soltanto nel 15% di essi un singolo esame rendeva "dubbio" il TPO. Anche nei 27 TPO clinicamente positivi singoli esami si sono modificati in appena il 15% dei casi. Un ECP pre-challenge < 10 microg/l potrebbe essere predittivo di TPO negativo, anche se il prick test è positivo. Se studi su un numero maggiore di TPO confermassero questa ipotesi l'ECP potrebbe essere utilizzato per selezionare i pazienti con prick test positivo da sottoporre a TPO.

Un "allergy day" dedicato ai bambini: esperienza da proporre alla SIAIP

S. Mazzoleni, G. Policicchio, N. Bragagna, D. Beraldo, V. Piovani, M. Scollo, C. Zorzi
Pediatr. di Camposampiero, Cittadella (PD), Dipartimento Materno-Infantile, AULSS 15 "Alta Padovana", Regione Veneto

Background: da alcuni anni le società scientifiche allergologiche dell'età adulta (AAIT, SIAIC, SIICA) dedicano una giornata a tutti coloro che soffrono di allergia e vogliono combatterla: l'Allergy Day¹. Esso si tiene in primavera nei Centri di Allergologia italiani accreditati del SSN, che per un giorno sono liberamente accessibili a chiunque voglia ottenere informazioni su diagnosi e terapie. Anche in età pediatrica le malattie allergiche costituiscono una vera epidemia del terzo millennio, per cui nella AULSS 15 è stato organizzato un Allergy Day dedicato specificamente ai bambini allergici.

Metodologia: l'Allergy Day è stato realizzato il 31 gennaio 2009 con queste peculiarità:

- è stato preceduto dalla elaborazione di un Dossier² che ha fatto il punto sullo stato di salute della popolazione pediatrica in campo allergologico e sui servizi dell'AULSS per i bambini allergici; sono state identificate dieci aree tematiche;
- i due Centri ospedalieri di Allergologia pediatrica sono usciti sul territorio; l'Allergy Day si è svolto infatti nel Teatro Sociale di Cittadella;
- l'evento si è rivolto ai genitori, svolgendosi un sabato mattina durante l'orario scolastico;
- la pubblicizzazione è avvenuta principalmente mediante le scuole, i comuni, gli ambulatori medici e le parrocchie, oltre che tramite i media locali;
- nell'evento sono stati coinvolti rappresentanti delle associazioni (Argab/Federasma) e dei medici del territorio (PLS, MMG);
- le informazioni sono state fornite sia ai singoli, mediante poster e brochure cartacee, che in plenaria, con diapoconferenze e dialogo interattivo dell'uditore coi relatori;
- per la logistica l'Allergy Day è stato supportato economicamente dal Comune, dall'AULSS e da una Banca del territorio; non sono stati coinvolti sponsor farmaceutici o "di area".

Conclusioni: l'iniziativa ha riscosso l'interesse dei convenuti per la sua interattività e per la spinta all'integrazione ospedale-territorio. La SIAIP potrebbe farsi promotrice, tramite i propri soci, di analoghe iniziative che mettano in sinergia AULSS, associazioni di famiglie/pazienti e (dove c'è) università. L'Allergy Day, anche se promosso a livello nazionale, dovrebbe essere adattato alle realtà locali.

Bibliografia

¹ www.allergyday.it/

² S. Mazzoleni. Dossier: I bambini allergici dell'Alta Padovana. Stato attuale e proposte per un intervento integrato e di qualità. Le dieci sfide. Cittadella-Camposampiero, ottobre 2008.

Reazione allergica al latte vaccino dopo test di provocazione orale negativo per lo stesso alimento

S. Mazzoleni, M. Scollo

Pediatr. di Camposampiero, Cittadella (PD), Dipartimento Materno-Infantile, AULSS 15 "Alta Padovana", Regione Veneto

Caso clinico: R. è terzogenita di genitori non allergici; un fratello era allergico all'uovo. In corso di allattamento materno esclusivo, a 3 mesi, la bambina assume della formula di latte vaccino (LV) e subito dopo presenta una eruzione orticariale. Rimessa in latte materno esclusivo, a 6 mesi esegue prick test che risulta negativo per le frazioni del LV. All'età di un anno un primo TPO con LV risulta negativo (dose totale cumulativa 200 ml circa). All'epoca le IgE specifiche sono negative per le frazioni del LV, positive per albumi d'uovo. Nelle tre settimane successive al test la bambina non assume LV; in seguito, cinque minuti dopo l'ingestione di una piccola quantità di latte (nel quale era stato inzuppato un biscotto peraltro privo di sia di proteine del LV che di uova) la bambina presenta rash al volto ed edema labiale. La ricerca di IgE specifiche eseguita un mese dopo risulta positiva per alfa-lattoalbumina (6,32 kU/l), beta-lattoglobulina (4,31 kU/l) e caseina (0,40 kU/l). La bambina viene rimessa a dieta priva di LV ed allattata al seno fino a 22 mesi (con la madre che segue la stessa dieta priva di LV). A due anni viene ripetuta la ricerca di IgE specifiche, che risulta negativa per le frazioni del LV. Viene eseguito un secondo TPO con LV, che risulta negativo (dose totale cumulativa 220 ml). La bambina assume regolarmente il latte e i latticini senza problemi.

Discussione: si possono fare alcune ipotesi: 1) L'orticaria avuta a 3 mesi non è su base allergica (come potrebbe far pensare la negatività delle prime IgE specifiche); il primo TPO eseguito a un anno è negativo ma ha una funzione sensibilizzante e la successiva assunzione di LV scatena la reazione allergica (in effetti le IgE specifiche si riscontrano solo dopo il TPO). 2) L'orticaria a 3 mesi è su base allergica; il prick test eseguito a 6 mesi di vita, dopo tre mesi di dieta, è falsamente negativo, infatti la sensibilità non è assoluta a quest'età¹; le IgE specifiche pre-TPO sono negativizzate. A un anno il primo TPO evidenzia la tolleranza, che però non viene conservata per l'interruzione di tre settimane del LV. 3) L'orticaria a 3 mesi è su base allergica; a 6 mesi il prick test è già negativo per un precoce raggiungimento della tolleranza a basse dosi (via latte materno) che però viene perduta con le alte dosi di LV del primo TPO non seguito da un immediato mantenimento.

Bibliografia

¹ Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo controlled food challenges. J Pediatr 1990;117:561-7.

La tolleranza agli antibiotici può essere acquisita spontaneamente da un bambino allergico?

Discussione intorno a un caso

S. Mazzoleni

Pediatr. di Camposampiero, Cittadella (PD), Dipartimento Materno-Infantile, AULSS 15 "Alta Padovana", Regione Veneto

Caso clinico: la bambina A., 3 anni, primogenita la cui madre ha presentato un rash cutaneo dopo cefaclor in età infantile, ha una serie di eruzioni cutanee insorte in corso di tre diverse terapie antibiotiche, prescritte per episodi di faringite. A 11 mesi aveva manifestato un'eruzione cutanea generalizzata dopo la 1° dose di amoxicillina-clavulanato. Poco tempo dopo, un rash cutaneo 4 giorni dopo l'inizio di un trattamento con cefaclor. Infine, all'età di 2 anni e 4/12, un rash cutaneo tipo orticaria all'8° giorno di amoxicillina. Il prick test e il patch test con amoxicillina e cefaclor sono risultati entrambi negativi. È stato poi eseguito un TPO con amoxicillina: la b. ne ha assunto 50 mg/kg/die per una settimana senza presentare alcun sintomo nemmeno nel periodo successivo. Il C3, che era ai limiti di norma al 1° e al 4° g., ha iniziato ad abbassarsi al 7° g. ed ha raggiunto il valore minimo dopo 13 gg dall'inizio del ciclo antibiotico, in corrispondenza a lieve positività della proteinuria. Il C4 è oscillato nel range di norma ma si è abbassato anch'esso a valori border-line dopo 13 gg. C3 e C4 sono risaliti al 18° g. Nello stesso periodo gli immunocomplessi circolanti (ICC) sono sempre rimasti entro il range normale (zona bassa del range).

Commento: le eruzioni sono state soltanto una serie di eventi infezione-dipendenti, scollegati tra loro, ma curiosamente somiglianti a una serie di reazioni progressivamente "decelerate" (cioè con intervallo libero via via più lungo al contrario di quanto avviene nelle reazioni simil-malattia da siero) o si è trattato di una progressione verso la tolleranza ai beta-lattamici? È pur vero che solo una piccola percentuale delle reazioni avverse a farmaci riconosce una causa allergica e che nel caso in questione si possono ragionevolmente escludere



ipersensibilità di tipo I e di tipo IV, sia per i tempi clinici sia per la negatività dei test cutanei. La ipersensibilità di tipo III, o da immunocomplessi, che nel caso del cefaclor ha ereditarietà da parte materna, è descritta come "classica" (si manifesta 7-12 gg dopo la prima somministrazione di antibiotico), "accelerata" (1-3 gg dopo la ri-somministrazione) e "immediata" (nei soggetti altamente sensibilizzati). I test cutanei non sono predittivi e gli stessi ICC non sempre risultano positivi, mentre C3 e C4 sono variamente diminuiti e possono scendere a basse concentrazioni intorno al 10° giorno, come nel caso qui descritto. Durante il TPO con amoxicillina la bambina ha mostrato alcuni segni di laboratorio compatibili con reazione tipo III senza manifestazioni cliniche, come se fosse arrivata a tollerare l'antibiotico.

Immunodeficit combinato in lattante con eruzione varicelliforme di Kaposi ed Eczema Atopico severo

G. Menna, A. Fierro, L. Menna*

ISS, Ospedale di Stato, Repubblica di San Marino; * PLS, Animatore di formazione, AUSL, Città di Bologna

Introduzione: la dermatite atopica è caratterizzata da lesioni e prurito ed andamento cronico recidivante che predispongono ad infezioni virali o batteriche a causa di alterazioni strutturali e su base genetica dei sistemi di immunità innata o acquisita della pelle. Ciò permette una maggiore penetrazione di allergeni e predispone di per sé alle infezioni. In letteratura sono segnalate due mutazioni genetiche associate alla DA che coinvolgono la Filaggrina una proteina necessaria all'organizzazione della cheratina in macrofibrille. Le cellule di Langerhans e le dendritiche epidermiche esprimono affinità per i recettori delle IgE e quindi coinvolte nella processazione degli antigeni. I peptidi antimicrobici ed antivirali subiscono una inibizione nella sintesi. La nectina-1 è smascherata nelle cuti atopiche, divenendo un recettore fondamentale per l'herpes simplex virus (HSV) favorendone la penetrazione epidermica.

Metodologia: bambina di 3 mesi di età, alimentata con latte materno, affetta da Eczema Atopico severo e precoce sensibilizzazione cutanea (Lofarma, Milano) e RAST positività (Phadia, Sweden) a latte vaccino e proteine del latte.

A seguito di peggioramento dell'eczema, la piccola è stata sottoposta all'età di 4 mesi a terapia steroidea ed antibiotica per bocca e dietoterapia con idrolisato spinto di soia e remissione globale del quadro clinico per circa un mese a cui è seguita una esplosiva Eruzione di Kaposi a livello genitale con ricovero ospedaliero ed infusione di farmaci retrovirali e gammaglobuline per il riscontro di immunodeficit globale, normale la retante crasi ematica.

Risultati: i test di laboratorio hanno dimostrato una precoce positività alle proteine del latte nonostante l'età, con valori RAST in media per allergeni testati > 5,5 kU/l. Il grado di immunodeficit ha interessato la fascia delle IgG lievemente ai limiti inferiori per età, mentre al di sotto dei valori di norma per età sia le IgM, e le IgA.

Conclusioni: la diagnosi di immunodeficit, è ancora in fase di definizione diagnostica, sicuramente transitoria, per via di esami genetici negativi. Il centro consulente allergologico dell'Università di Bologna di fatto ha associato l'immunodeficit al Kaposi in Eczema Atopico severo, associazione già confermata in letteratura, anche se rara. Il paziente ha presentato rapida remissione del quadro clinico in 10 giorni di terapia con retrovirali. Attualmente mantenuta l'infusione di immunoglobuline con ricorrenza mensile (ottavo ciclo). Questa condizione anche se rara richiede comunque un atteggiamento diagnostico apparentemente aggressivo sul bambino ma che in caso di forme gravi di eczema è consigliabile intraprendere nonostante la diffidenza della famiglia.

Adozione di una nuova formula idrolizzata nelle forme di Eczema Atopico severo

G. Menna, A. Fierro, L. Menna*

ISS, Ospedale di Stato, Repubblica di San Marino; * PLS, Animatore di formazione, AUSL, Città di Bologna

Introduzione: nelle forme di allergia alle proteine del latte vaccino (CMA) le raccomandazioni validate, in corso di atopica clinicamente severa, prevedono la dieta allergene - priva nella nutrice, in caso di bambini con allattamento esclusivo al seno. Nel caso di paziente alimentato con latte di formula, la dieta prevede la sostituzione con formule idrolizzate a vario grado di estensione o a base di soia, in base alle sensibilizzazioni del bambino e dal grado di tolleranza acquisita.

Metodologia: in questo trial clinico abbiamo comparato la tolleranza alla dieta ed i basilari parametri di crescita in pazienti affetti da CMA alimentati con

formule aminoacidiche (Neocate, SHS) rispetto a pazienti alimentati con una nuova formula estesamente idrolizzata senza lattosio con omega 3 (DHA) ed omega 6 (ARA), (Nutramigen AA, Mead Johnson Nutritional).

Sono stati considerati 15 lattanti sotto l'anno di vita in cui è stata formalizzata diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino con eczema atopico severo. In 5 di questi la diagnosi è stata supportata da challenge alimentare, negli altri la diagnosi è stata formalizzata con il sinolo clinico ed anamnestico.

Skin prick test (Lofarma, Milano) ed i RAST (Phadia, Sweden) sono risultati positivi per gli allergeni vaccini solo nel 10% dei pazienti testati. Il trial clinico è durato tre mesi. I parametri di crescita (peso, lunghezza e circonferenza cranica) sono stati valutati ogni 3 settimane mentre le valutazioni cliniche di tolleranza (sintomi, cutanei, respiratori o gastrointestinali) sono state stimate una volta al mese in aggiunta alla valutazione di ingresso allo studio e al rilascio dal trial.

Risultati: tutti i bambini hanno sostenuto il trial per i 90 giorni prefigurati, con buona tolleranza ad entrambe le formule nutrizionali testate. Non ci sono state significative differenze clinicamente significative fra i due gruppi di studio sia per tolleranza clinica che nell'ambito dei parametri di crescita. In entrambi i gruppi sono bastati circa quindici giorni per ottenere un ragionevole controllo clinico dell'eczema.

Conclusioni: il beneficio clinico, la tollerabilità e la palatabilità di questa nuova forma di latte apre la strada ad una ulteriore opzione terapeutica nella dietoterapia di pazienti con CMA severa. L'assenza di lattosio purifica il derivato utilizzato rendendo questo latte una buona alternativa alle formule puramente oligoantigeniche, formule troppo idrolizzate e quindi lontane dalla realtà delle proteine allergologiche del latte in vivo, fornendo forse nei pazienti con buon controllo clinico, la possibilità di recuperare in tempi molto più brevi di quelli indicate dalla letteratura, la tolleranza clinica verso l'alimento offending.

Gestione dell'asma acuto in bambini di età compresa tra i 5 e 10 anni: una piccola esperienza, una evidenza in vivo

G. Menna, A. Fierro, L. Menna*

ISS, Ospedale di Stato, Repubblica di San Marino; * PLS, Animatore di formazione, AUSL, Città di Bologna

Introduzione: le linee guida raccomandano negli asmatici acuti non controllati, opzioni step-up per i cortisonici inalatori (ICSs) o l'aggiunta di β -agonisti long-acting (LABA). Peristono controversie in merito la scelta terapeutica nella pratica clinica. Gli statunitensi raccomandano i beta-agonisti short-acting (SABA) come marker della severità dell'asma. Vari fattori condizionano il controllo dell'asma in acuto, nonostante lo sviluppo della ricerca, resta il continuo incremento di asma in bambini e giovani adulti nelle società occidentalizzate. Rimane indiscusso il ruolo prioritario della terapia inalatoria, ove spesso l'associazione di due principi attivi diversi può garantire migliore efficacia terapeutica.

In Pronto Soccorso in genere si utilizzano nebulizzatori e si riscontra una non corretta conoscenza nell'utilizzo degli erogatori di polvere secca (MDIs). In genere gli effetti collaterali principali degli MDIs sono legati alla coordinazione nella inalazione per cui attualmente i nebulizzatori rimangono ancora i sistemi migliori nella somministrazione di broncodilatatori nell'asma acuto.

Metodologia: sono stati arruolati 37 bambini non atopici tra i 5 ed i 10, con accesso presso il PS pediatrico negli ultimi 12 mesi, per asma acuto. Abbiamo applicato le raccomandazioni riportate nell'Expert Panel Report 3 (EPR3- National Asthma Education and Prevention Program - National Institute of Health 2007). Steroidi e Beta agonisti sono stati somministrati con diversi presidi in considerazione del dosaggio per età e tipologia e gravità dell'attacco del paziente.

Risultati: i vari gradi di severità di asma hanno sotteso differenti risposte al protocollo. In genere nell'asma acuto di moderata severità l'utilizzo dei SABA con il nebulizzatore ha mostrato una migliore risposta anche se nelle forme più severe è stato necessario aggiungere l'utilizzo di steroidi sistemici. Nessuna differenza significativa è emersa tra MDI e nebulizzatori nella somministrazione di steroidi.

Conclusioni: nella maggioranza dei pazienti considerati l'asma è esordita in tenera età, lo scopo della terapia deve essere comunque la riduzione degli episodi e gravità delle recrudescenze. Gli steroidi mantengono il loro ruolo primario nella gestione e controllo nel breve e lungo termine della efficacia terapeutica. La loro efficacia a basse dosi sembra vincolata all'uso contestuale dei SABA mentre anche in forme severe gli alti dosaggi di steroidi sono richiesti. L'efficacia dei presidi strumentali nella gestione in acuto dipende dalla età ma soprattutto dal "profilo del paziente", cioè la capacità reale indipendentemente da altri fattori di gestire indifferentemente nebulizzatori ed erogatori di polvere.

Un caso di anafilassi da sforzo cibo/dipendente (FDEIAN) da formaggio caprino

D. Minasi, L. Praticò, A. Randazzo jr*, E. Pitrolo*, F. Paravati**
 UOC Pediatria-Polistena, ASP di Reggio Calabria; * Facoltà di Medicina e Chirurgia Università di Messina; ** UOC Pediatria ASP di Crotone

Introduzione: descritta per la prima volta nel 1979 da Maulitz in un soggetto che aveva assunto crostacei prima di uno sforzo fisico che precedentemente tollerava, l'anafilassi da esercizio fisico cibo/dipendente (FDEIAN) si riscontra con frequenza crescente. In genere, l'assunzione del cibo incriminato avviene da 2 a 4 ore prima dell'esercizio. La FDEIAN può verificarsi in qualunque fase dell'esercizio, dal riscaldamento fino alla fase di recupero.

Caso clinico: Rocco, 10 anni, giunto alla nostra osservazione dal Pronto Soccorso di un altro ospedale perché circa 15 minuti dopo l'inizio di una partita di calcio aveva manifestato orticaria generalizzata, intensa dispnea ed ipotensione che avevano richiesto un immediato trattamento farmacologico (adrenalina, antistaminici, cortisonici), non aveva mai avuto segni di allergia alimentare. L'anamnesi evidenziava familiarità per atopica (la madre soffriva di rinite allergica), una dermatite atopica lieve nei primi due anni di vita, una rinite allergica stagionale (parietaria) dall'età di sei anni e l'assunzione, un paio di ore prima della partita, di un panino al formaggio caprino. Il quadro clinico presentato da Rocco, anche se la storia anamnestica non appariva particolarmente significativa, deponeva per FDEIAN. Decidemmo pertanto di sottoporlo a skin prick test (latte di capra intero 6 mm, caseina di capra 6,5 mm, latte vaccino intero, lattoglobulina e lattalbumina di mucca negativi, caseina di mucca 3,5 mm), e dosaggio delle IgE specifiche (caseina di capra 89 Ku/l), e a test da esercizio fisico mediante treadmill. Fu eseguito preliminarmente un test basale, a digiuno, per escludere l'anafilassi da esercizio fisico. Successivamente, un test effettuato 90 minuti dopo un pasto senza formaggio caprino (negativo) ed infine, dopo qualche tempo, un ulteriore test 90 minuti dopo aver ingerito 80 gr di pane e 60 gr di formaggio caprino. In occasione di ogni test, eseguito sempre al mattino, il bambino non aveva assunto farmaci (antistaminici, cortisonici) nelle due settimane precedenti ed era a digiuno dalla sera prima. Durante i test furono monitorizzate PA, FC, FR, SaO₂. Nel corso dell'ultimo test, dopo circa 20 minuti dall'inizio, la comparsa di prurito, orticaria e di tosse secca ne determinò l'interruzione e l'attuazione di adeguata terapia (cortisonici, antistaminici, β₂ inalatori).

Conclusioni: l'anafilassi da sforzo cibo-dipendente è un'evenienza non frequente nel bambino, tuttavia va sempre considerata tutte le volte che la storia anamnestica ed il quadro clinico siano suggestivi per questa patologia. Nel caso presentato le indagini diagnostiche hanno consentito di identificare l'alimento e di confermare la diagnosi mediante test di provocazione. Nei soggetti che hanno presentato un episodio di anafilassi nei quali non è possibile porre una diagnosi specifica (10%) è comunque necessario attuare un'adeguata prevenzione per evitare il rischio di ulteriori recidive. In ogni caso, per tutti i soggetti che hanno presentato almeno un episodio di anafilassi è indicata la prescrizione di adrenalina autoinieffabile e di un adeguato piano di gestione personalizzato.

Bibliografia

- Tewari A, Du Toit G, Lack G. *The difficulties of diagnosing food-dependent exercise induced anaphylaxis in childhood. A case study and review.* *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:157-60.
- Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, et al. *Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students.* *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1035-9.

Elevata tollerabilità del latte di asina in 62 bambini altamente problematici allergici alle plv: uno studio in vivo e in vitro

G. Monti, S. Pautasso, A. Peltran, F. Cresi, A. Conti, P.A. Tovo
 Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita

La terapia dell'APLV consiste nella totale eliminazione delle PLV dalla dieta. Per i bambini non allattati al seno non vi è consenso sulla scelta della formula sostitutiva: le formule di soia (SF) non sono raccomandate come prima scelta dalle linee-guida europee, ma sono ammesse in casi selezionati da quelle americane e australiane; in alcune forme di APLV e sotto i 6 mesi sono invece controindicate. Per le SF, gli idrolisati estensivi (eHF) e le formule di aminoacidi (AAF) restano aperti alcuni interrogativi nutrizionali; il limite principale di eHF e AAF è inoltre il sapore estremamente sgradevole. La ricerca si è pertanto orientata verso lo studio di latti di altri mammiferi. Il latte di capra è controindicato per l'ampia cross-reattività in vivo e in vitro con le PLV. Il latte equino è stato oggetto di studi in vivo, con buoni risultati in termini di tollerabilità clinica, e

di un nostro studio pubblicato nel 2007, il primo a indagare in vitro e in vivo l'allergenicità del latte di asina (DM) in bambini con APLV accertata. Questo studio è la prosecuzione del precedente, condotto su altri 62 bambini (41 M, età 7,5-121,5 mesi, media 26, mediana 16), per nessuno dei quali era disponibile il LM; il 40% (25/62) era allergico alla soia, che era controindicata per il restante 60%; l'8% (5/62) non tollerava gli eHF; tutti rifiutavano eHF e AAF. Il 97% (60/62) aveva un'AA multipla. Il DM è stato tollerato dal 90,3% (56/62), al challenge e per tutto il follow-up (media 14 m). In nessuno dei 6 challenge positivi al DM si sono verificate reazioni gravi. Il DM è stato tollerato da tutti i 5 bambini con pregressa anafilassi da APLV. Sono stati calcolati ad ogni controllo lo Z-score del peso e della lunghezza/altezza per l'età e le variazioni di Z-score sono state confrontate con paired t-test, con un aumento significativo per entrambi i parametri nel 75% dei casi. In 20/56 sono stati valutati i principali indici nutrizionali, al T₀ e dopo 3-8 mesi di assunzione di DM; si sono osservati una diminuzione significativa di trigliceridi e apo B/A1, un trend positivo di IGF1, prealbumina e ferritina, parametri stabili per bilancio calcio-fosforo, sideremia e saturazione della transferrina. L'immunoblotting con DM sottoposto a elettroforesi in condizioni native (non denaturanti) ha permesso di evidenziare tre bande di reazione tra il siero dei pazienti e il DM, presenti solo negli esperimenti di IB dei soggetti clinicamente allergici al DM. Con la tecnica di spettrometria di massa di tipo MALDI-TOF tali bande immunoreattive hanno dimostrato contenere beta-cas e beta-LG II. Anche in questo studio si confermano elevata tollerabilità, palatabilità e adeguatezza nutrizionale del DM in un gruppo selezionato di bambini con APLV.

Un caso complicato di APLV

G. Nocerino, E. Brigante, P. Montaldo, E. Melillo, M.C. Petagna
 U.O. Allergologia Pediatrica, Fisiologia e Patologia Respiratoria, Ospedale SS. Annunziata, Napoli

La storia: Adele R., età 11 mesi. Segnalata una storia di bronchiti asmatiche ricorrenti (ben cinque episodi negli ultimi quattro mesi di cui tre seguiti da ricovero ospedaliero). La piccola ha risposto bene alla terapia broncodilatatrice e cortisonica ma, ogni volta quest'ultima è stata sospesa, si sono verificate puntualmente ricadute. Un approfondimento anamnestico ha evidenziato che, nei primi due mesi di vita, Adele ha presentato frequenti episodi di rigurgito qualcuno associato a vomito e due episodi di apnea postprandiale. Per questo motivo è stata consigliata terapia antireflusso (latti AR, ranitidina, domperidone) non seguita da alcun apprezzabile miglioramento.

Il ricovero: discrete condizioni cliniche generali. Peso ed altezza nei centili per l'età. Esami ematochimici con funzionalità epato-renale nella norma così come Rx del torace, EEG ed Ecocardio, Rx transito esofago-stomaco. Una pH-metria esofagea ha mostrato un quadro pHgrafico di acidità esofagea di grado moderato. Prick test, prick by prick e RAST alle frazioni del latte nella norma. Durante il ricovero Adele ha continuato a rigurgitare ed a presentare persistentemente broncospasmo.

In relazione alla storia clinica abbiamo valorizzato, osservando la piccola, alcuni aspetti della sintomatologia presentata: gli episodi di wheezing non erano preceduti da rinite, la piccola iniziava a fischiare in pieno benessere durante o subito dopo il pasto, il broncospasmo si risolveva in poco tempo, a volte già durante l'assunzione del latte la piccola impallidiva presentando estremità molto fredde. Nel fondato sospetto di APLV, pur in presenza di "esami allergologici" non sospetti, abbiamo introdotto una formula a base di miscela di aminoacidi. In pochi giorni si è assistito ad un miglioramento critico della sintomatologia che è notevolmente migliorata fino alla scomparsa, in pochi giorni, degli episodi di rigurgito e di broncospasmo. Abbiamo, contemporaneamente, sospeso la terapia antireflusso, mai precedentemente interrotta. La diagnosi di APLV è stata confermata dopo circa sei mesi con test di scatenamento in ambiente protetto. La piccola ha acquisito tolleranza per le PLV dopo circa due anni durante i quali non ha presentato alcuna successiva sintomatologia.

Il messaggio: il RGE è spesso causa di crisi di apnea e di ricorrenti episodi di wheezing nel lattante (microaspirazione di latte vaccino causa di flogosi allergica responsabile di alterata motilità gastroesofagea). In questi casi la sintomatologia respiratoria è, quasi sempre, poco responsiva alla terapia broncodilatatrice ma migliora con la terapia antireflusso.

Appare possibile che lo stesso RGE possa essere causa di APLV e quindi di broncospasmo ricorrente nel lattante. La microaspirazione di latte nelle vie aeree porterebbe infatti, in soggetti predisposti, ad una precoce sensibilizzazione all'alimento con attivazione linfocitaria T e produzione "in loco" di IgE specifiche.



Un GER che non risponde alla terapia dovrebbe essere sempre considerato come secondario ad un'APLV (20-40% dei casi).

Il nostro caso potrebbe essere individuato come una forma di APLV non IgE mediata.

L'approccio diagnostico-terapeutico di fronte ad una clinica suggestiva di RGE-APLV dovrebbe considerare una dieta di esclusione prima d'intraprendere un trial terapeutico farmacologico e di riservare quest'ultimo solo ai casi non responsivi alla dieta di esclusione.

Non escludere "a priori" un'APLV, in casi particolari e suggestivi, anche di fronte ad esami allergologici negativi.

Una bronchiolite a tre anni

G. Nocerino, E. Brigante

U.O. Allergologia Pediatrica, Broncopneumologia dell'Età Evolutiva, Ospedale SS. Annunziata, Napoli

Introduzione: la Mononucleosi Infettiva molto spesso si manifesta con quadri clinici ed inusuali. La frequenza delle manifestazioni atipiche non di rado nei bambini prevale su quelle più comuni particolarmente all'esordio della malattia. Per tali motivi l'infezione da EBV, anche per le frequenti complicanze, è in pediatria una patologia da non sottovalutare.

Caso clinico: Gianni P., età tre anni. Soffre di wheezing ricorrenti, "iniziati da circa tre mesi" dopo un episodio di polmonite, che hanno risposto sempre con difficoltà alle comuni terapie. La madre riferisce che il piccolo "da quella polmonite non è stato mai veramente bene, presenta quasi sempre tosse con fischio, quando corre ha le labbra bluastre". Questa volta Gianni si ricovera per febbre (38,7°), dispnea, tosse secca stizzosa, linfadenomegalia laterocervicale, splenomegalia. All'ascoltazione del torace presenta un reperto di diffusa broncostenosi associato a rantoli crepitanti su tutto l'ambito polmonare. Saturazione in aria 92%. L'Rx del torace mostra un disomogeneo addensamento parenchimale in regione basale dx con diffusa reticolo-nodulazione in entrambi i campi polmonari. La HRCT evidenzia, oltre al focolaio pneumonico, una profonda, diffusa disomogeneità polmonare con contemporanea presenza di aree ipo ed iperdense. A livello di queste ultime viene segnalata una significativa riduzione del numero e del calibro delle diramazioni vascolari. Gli esami praticati hanno escluso patologie causa di polmonite e wheezing ricorrente ed ingravescenze (F.C., TBC, deficit di α -antitripsina, immunodeficienze). Sono risultate aumentate le concentrazioni sieriche delle aminotransferasi (ALT 643 U/L, AST482 U/L), degli indici di flogosi, con significativa positività di EBNVCA per IgG ed IgM. Il piccolo è stato trattato con terapia broncodilatatrice, cortisonica con progressivo, lento, miglioramento clinico. In relazione alla storia clinica, agli esami praticati, al decorso la nostra diagnosi è stata di bronchiolite obliterante ad eziologia virale mononucleosica. Al momento l'imaging TAC mostra una persistenza, anche se associata ad un modesto miglioramento, delle lesioni polmonari.

Conclusioni: la bronchiolite obliterante è una patologia respiratoria a cui bisogna pensare in caso di:

- tosse persistente o wheezing per più di sei settimane dopo una polmonite;
 - wheezing prolungato o rantoli crepitanti dopo un episodio respiratorio acuto;
 - sintomi respiratori gravi, spesso sproporzionati alle anomalie radiografiche.
- Frequentemente idiopatica è stata tuttavia segnalata successiva a malattie infettive con particolare compromissione immunitaria (morbillo, varicella, mononucleosi infettiva).

Nel sospetto clinico il gold standard diagnostico è l'HRCT che, nelle patologie bronchiolari, consente di studiare le vie aeree fino ad 1 mm di diametro.

Valore Predittivo del prick test nei confronti della diagnosi di Allergia alle Proteine del Latte Vaccino con sintomi di tipo immediato. Lo Studio MP4 (Milk Prick Four)

R. Onesimo, D. Rizzo, V. Giorgio, S. Miceli Sopo

Dipartimento di Scienze Pediatriche e Neuroscienze dello Sviluppo, Pol. A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La diagnosi della allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) si avvale della ricerca delle IgE specifiche e del Test di Provocazione Orale (TPO), gold standard al quale si cerca una limitazione perché costoso e soggetto a rischi.

Obiettivo: testare prospetticamente la validità diagnostica del prick test con latte vaccino fresco (LVF) e con estratti di 3 proteine del latte vaccino (PLV), per la diagnosi di APLV con sintomi immediati in età pediatrica. Abbiamo chiamato l'insieme dei 4 test Milk Prick Four (MP4) test.

Popolazione: sono stati arruolati 191 pazienti afferenti all'ambulatorio di Allergologia Pediatrica del Policlinico Gemelli di Roma da maggio 2005 a settembre 2007. 55 con sintomi compatibili con APLV di tipo immediato, 27 con diagnosi precedentemente documentata di APLV di tipo immediato per i quali si è verificata l'acquisizione di tolleranza, 109 afferenti per motivi non correlabili alla APLV (questi ultimi hanno costituito la popolazione di controllo).

Metodi: tutti i bambini sono stati sottoposti a prick test con LVF ed estratti commerciali di caseina, β -lattoglobulina e α -lattalbumina con quantità di proteina per unità di volume nota. Il TPO in aperto è stato eseguito nei pazienti del I e II gruppo, tranne che per 2 bambini, esclusi dal TPO per storia di anafilassi di grado moderato (secondo la classificazione di Sampson 2003) nei 12 mesi precedenti la valutazione clinica. L'analisi statistica è stata condotta con il programma SPSS 15.0.

Risultati: la prevalenza di APLV tra gli 82 bambini con diagnosi sospetta o pregressa di APLV è stata 41,5%. Per 2 pazienti, con prick test negativi e vomito ripetuto al TPO, è stata emessa la diagnosi di Sindrome da Enterocolite Allergica (SEA). La migliore sensibilità è stata data dal LVF (94%). La negatività di tutti i 4 prick test si è associata ad un alto NPV (98%). Escludendo i 2 bambini con SEA, la specificità del MP4 test diventa del 100%. Tutti i bambini con prick test per LVF ≥ 10 mm hanno avuto un TPO positivo. La contemporanea positività dei 4 prick ha un Rapporto di Verosimiglianza (RV) positivo pari a 12.9. tenendo conto della prevalenza di APLV nella nostra popolazione, ciò corrisponde ad un Valore Predittivo Positivo pari al 90%.

Discussione: ci sentiamo di trarre le seguenti conclusioni operative:

- se per un bambino con storia compatibile con il sospetto di APLV di tipo immediato il MP4 test è totalmente negativo, il sospetto può essere escluso salvo che nel caso di sintomi compatibili con la diagnosi di SEA;
- se per un bambino con storia compatibile con il sospetto di APLV di tipo immediato il MP4 risulta totalmente positivo o il prick test con LVF è ≥ 10 mm la probabilità post-test di essere nel giusto aumenta considerevolmente. Se il sospetto è emesso da un "esperto", è molto probabile che essa sfiori il 90%. Che in questa situazione si debba procedere o meno al TPO dipende anche da considerazioni legate alle esigenze del singolo individuo che, naturalmente, variano da caso a caso.

Induzione della tolleranza (SOTI) per l'allergia all'uovo: rischio di esofagite eosinofila?

K. Pellegrino, M.C. Artesani, L.E. D'Urbano*, P. De Angelis*, S. Mancini, F. Russo, G. Cavagni

UOC Allergologia Pediatrica, *Laboratorio di Reumatologia, **UOC Endoscopia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'esofagite eosinofila (EE) è una malattia emergente definita come entità clinica solo negli ultimi anni, la cui patogenesi non è ancora nota. Circa il 70% dei soggetti con EE presentano una storia di allergopatia¹. Alcuni studi hanno dimostrato negli allergici (a inalanti e/o alimenti) overespressione del gene per l'esotassina-3 (eotaxin-3) e la produzione di citochine (IL4, IL5 ed IL-13) coinvolte nella migrazione, proliferazione e attivazione eosinofila. In realtà non tutti i soggetti con SPT e/o IgEs positivi per allergeni alimentari rispondono alla dieta di esclusione, così come non tutti i soggetti che rispondono alla dieta sono positivi ai test allergometrici. Presentiamo un caso di EE in un bambino sottoposto a desensibilizzazione orale specifica (SOTI).

Caso clinico: Michele è giunto alla nostra osservazione all'età di 10 anni per reazione di anafilassi sistemica all'assunzione accidentale di minime quantità d'uovo. Il bambino era a dieta senza uovo dall'età di 10 mesi, quando aveva manifestato orticaria a seguito della sua ingestione. La sensibilità all'uovo era documentata da elevati valori di IgEs per le proteine dell'uovo. Su richiesta della famiglia viene iniziata SOTI come da nostro protocollo. Michele in 4 mesi tollera l'uovo e continua dieta libera con significativa riduzione delle IgEs metodo CAP per albuma (t_0 3,87 kU/l; t_1 2,78 kU/l), tuorlo (t_0 0,64 kU/l; t_1 0,21 kU/l) e delle IgEs metodo ISAC per ovomucoide (Gal d 1 t_0 7,92 kU/l; t_1 1,60 kU/l) e ovalbumina (Gal d 2 t_0 7,38 kU/l; t_1 0,47 kU/l).

In agosto, circa 12 mesi dalla conclusione della SOTI, il bambino ha presentato dispepsia e disfagia principalmente a solidi per cui, in seguito ad una esofagogastroduodenoscopia la biopsia ha evidenziato un quadro istologico compatibile per una "EE", viene nuovamente posto a dieta priva di proteine dell'uovo oltre al trattamento corticosteroideo orale per 4 settimane con normalizzazione dell'esame istologico; quadro che si è riconfermato patologico all'esame biptico ad un mese dalla sospensione della terapia ma in dieta priva di uovo.

Discussione e conclusioni: la ricomparsa del quadro istologico compatibile con EE con la sospensione del trattamento corticosteroideo pur sempre a dieta priva di uovo e la riduzione delle IgEs per ovomucoide (Gald1 = 0.90 ISAC), ovalbumina (negativo ISAC) ci farebbe ritenere che l'assunzione di uovo non sia responsabile dell'EE. In sede congressuale potremo completare l'esposizione dei risultati in corso.

Bibliografia

¹ Noel RJ, Putnam PE, Rothemberg ME. *Eosinophilic esophagitis*. N Eng J Med 2004;351:940-1.

Component-based allergen microarray: l'appropriato percorso dall'anamnesi alla corretta interpretazione. 3 casi emblematici

K. Pellegrino, L.E. D'Urbano*, M.C. Artesiani, S. Mancini, P.L. Koch, L. Varanese, G. Cavagni

UOC Allergologia Pediatrica, *Laboratorio di Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'attuale metodica di dosaggio delle IgE specifiche si basa sulla utilizzazione di estratti naturali allergenici o dell'alimento intero che ovviamente variano notevolmente in composizione e allergenicità. Grazie alla tecnologia dei protein chips, proteine allergeniche ricombinanti o altamente purificate sono state sfruttate per costruire *component-based allergen-microarray* per il dosaggio simultaneo delle IgE specifiche verso 103 allergeni (ImmunoCap-ISAC®, Phadia-VBC Genomics). La miniaturizzazione della metodica consente di dosare le IgE specifiche con piccole quantità di sangue. Dalla nostra casistica, abbiamo selezionato 3 casi clinici esemplificativi dell'applicabilità di questa nuova metodologia diagnostica.

Casi clinici. 1° caso: *Lorenzo*, 20 mesi, manifesta una reazione anafilattica sistemica dopo l'utilizzo di Narlisisim®, un decongestionante topico contenente fenilpropilamina, tonzilamina e lisozima in un bambino con storia di eczema e documentata sensibilizzazione all'uovo che non aveva mai assunto tale alimento nella dieta. 2° caso: *Francesco*, 10 anni, accusa rinite perenne e dermatite atopica, risultava positivo agli SPT ed alle IgEs analizzate con metodo CAP a latte vaccino, albume, carota, mela, arachide, kiwi, pesca, grano, orzo, granoturco, riso, pomodoro, miscela di graminacee, cynodon, olivo, miscela di composite, ambrosia, nocciolo, betulla, cipresso, acari della polvere, parietaria, ed epitelio di gatto. 3° caso: *Giorgia*, 2 anni, ha presentato dispnea ed orticaria a distanza di 45 minuti dall'ingestione di frammenti di nocciola, allergia confermata dalle tradizionali indagini allergologiche. La metodica microarray ha individuato, nel caso n°1 elevati livelli di IgEs verso Gal d 4, il lisozima, contenuto nel Narlisisim® e nell'albume, nel caso n°2 aumento delle IgEs verso il Bet v1, un panallergene comune a molte proteine e responsabile della polisensibilizzazione di Francesco, mentre nel caso n°3 la proteomica è risultata negativa, al contrario dei SPT e delle IgEs testate mediante CAP.

Discussione e conclusioni: i risultati iniziali dell'applicazione clinica di questa metodica innovativa suggeriscono che essa possa fornire un contributo qualitativamente significativo alla diagnostica allergologica. In particolare, la rilevazione di una singola molecola allergenica presente nell'alimento causa di sintomatologia clinica permette una diagnosi meglio circostanziata; l'identificazione molecolare, inoltre, consentirà la scelta dell'immunoterapia specifica più mirata e quindi più efficace nell'allergia respiratoria permettere. Naturalmente un corretto utilizzo dei microarray richiede la correlazione con i dati anamnestici e l'interpretazione dello specialista sulla base della conoscenza della presenza della molecola che si vuole indagare e non limitandosi ad una superficiale acritica "soddisfazione" di indagare ben oltre 100 allergeni!

L'allergia alimentare nel bambino: revisione della casistica (2007-2008) e confronto con innovazioni diagnostiche in vitro

K. Pellegrino, L.E. D'Urbano*, M.C. Artesiani, C. Riccardi, R. Luciano**, F. De Benedetti*, G. Cavagni

UOC Allergologia Pediatrica, *Laboratorio di Reumatologia, **UO Laboratorio di Analisi, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Background e obiettivi: si stima che l'allergia alimentare (AA) colpisca il 2-6%¹ dei bambini, ma la percezione da parte dei genitori è molto più elevata, raggiungendo il 12% dei bambini di età inferiore a 3 anni. Gli alimenti, inoltre, sono la causa più frequente di anafilassi (42-57% dei casi)². La diagnostica allergologica necessita di validare tecniche in vitro alternative al Test di Provocazione Orale (TPO)¹, attuale gold standard. Al termine della validazione tecnica del dosaggio proteomico delle IgEs con allergen microarray (ISAC) da parte

del nostro laboratorio di ricerca, si è proceduto ad una revisione del percorso diagnostico per le allergie IgE-mediate, attraverso la diagnostica tradizionale (SPT e IgEs) e quella proteomica dei microarray a confronto con il TPO (tranne per la frutta secca per motivi etici), in tutti i bambini giunti alla nostra osservazione negli ultimi 2 anni (2007-2008) per sospetta AA.

Pazienti e metodi: sono stati arruolati 255 bambini con sospetta AA: 118 per latte, 86 per uovo, 14 per pesce, 13 per grano, 24 per frutta secca, di cui 81 con documentata storia di reazioni anafilattiche. La diagnostica è stata condotta *in vivo* con SPT (Lofarma), *in vitro* con il dosaggio delle IgEs tradizionale (ImmunoCAP®) e quello proteomico (ISAC®).

Sono stati sottoposti a TPO in aperto ad eccezione dei soggetti allergici alla frutta secca.

Risultati: sono risultati positivi a SPT e/o IgEs metodica CAP® 166/255 pz (65%), mentre 118/255 pz (46%) avevano positive le IgEs analizzate con ISAC. Il TPO ha documentato reazioni immediate in 90/231 (39%).

Conclusioni: 1) si conferma che la diagnostica tradizionale sovrastima la vera AA; 2) la diagnostica con ISAC correla maggiormente con il TPO (vedi altro abstract su predittività microarray); 3) tuttavia nell'attuale panorama diagnostico l'ISAC non è alternativa alle metodiche tradizionali *in vivo* e *in vitro* ma supporto indispensabile ad esse per una diagnostica/terapia specifica.

Bibliografia

¹ Sampson HA. *Update on food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.

² Kuehn BM. *Food allergies becoming more common*. JAMA 2008;300:2358.

Una reazione inattesa

A. Pezzulo, C. Capristo, F. Decimo, M. Miraglia del Giudice, E. Alterio, A.F. Capristo, N. Maiello

Servizio Speciale Autonomo Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infantile "Maurizio Miraglia del Giudice", Dipartimento di Pediatria "F. Fede", Seconda Università di Napoli

Riportiamo il caso clinico di un paziente con accertata APLV che sviluppa reazione anafilattica, clinicamente significativa, all'ingestione di lattulosio.

C.T. - 4 aa e 3 mesi - è affetto da allergia alle proteine del latte vaccino - caratterizzata da gravi reazioni anafilattiche in caso di casuale ingestione di tale alimento o di cibi che lo contengano - ed assume latte di soia; risulta allergico anche all'uovo e al pesce, con reazioni generalizzate al solo contatto ed alla inalazione dei vapori di tali alimenti; nel tempo ha sviluppato sensibilizzazione cutanea verso gli acari della polvere ed asma di tipo intermittente, per il quale è in terapia. Per la comparsa di stipsi ostinata, la madre inizia a somministrare sciroppo a base di lattulosio. Alla seconda assunzione, a pochi minuti dall'ingestione, viene riferita la comparsa di flushing diffuso, starnutazione ed intensa lacrimazione oculare. Effettuiamo test volti a rivalutare la situazione allergologica generale - che confermano la persistenza delle sensibilizzazioni precedentemente rilevate (tra l'altro, IgE specifiche per latte vaccino e caseina - misurate tramite ImmunoCAPsystem - superiori a 100 KUA/l) - e prick by prick con preparazione farmaceutica di lattulosio: il test risulta positivo, con formazione di un pomfo del diametro di 3,5 mm (istamina 3mm).

Procediamo, quindi, ad un test di scatenamento *in vivo*. Predisposte le opportune condizioni di sicurezza (accesso venoso periferico, farmaci, kit-rianimazione) e valutati i parametri cardiaci e respiratori basali, somministriamo per os 2,5 ml di sciroppo di lattulosio. Dopo 3 minuti dall'ingestione, rileviamo la comparsa di intenso prurito e flushing generalizzati, lacrimazione oculare associata a starnutazione e sibili espiratori. Rispetto ai valori iniziali, riscontriamo modesta tachicardia, riduzione della pressione arteriosa (max e min) ed aumento delle resistenze bronchiali, valutate tramite tecnica RINT. Non si evidenziano segni a carico dell'apparato gastrointestinale. Procediamo agli interventi terapeutici necessari con pronta risoluzione del quadro sintomatologico. Nelle 24 ore successive di osservazione clinica, non si verificano ulteriori reazioni. Il caso clinico descritto sottolinea, a nostro giudizio, la necessità di valutare con estrema attenzione l'utilizzo di lattulosio in soggetti fortemente allergici alle proteine del latte vaccino, poiché non è possibile escludere, in tali soggetti, il rischio di reazioni anafilattiche gravi.

Patch test ed identificazione delle reazioni al latte vaccino

C. Povesi Dascola, L. Rinaldi, C. Caffarelli

Clinica Pediatrica, Dipartimento dell'Età evolutiva, Università di Parma

Attualmente il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare è considerato il test di provocazione orale (TPO), un test indagatorio, dispendioso e non pri-



vo di rischi. Per questo motivo i ricercatori stanno cercando un test diagnostico standardizzato per fare una diagnosi certa di allergia alimentare senza il TPO. Al momento i test utilizzati comunemente sono i prick test e il dosaggio delle IgE specifiche, dotati però di un potere predittivo non assoluto. L'unico modo per individuare con certezza una allergia alimentare è eseguire una dieta di eliminazione seguita da un test di provocazione. Diversi studi hanno valutato l'accuratezza diagnostica nelle allergie alimentari dei patch test con esiti contrastanti. Abbiamo quindi voluto verificare la predittività diagnostica dei patch test per il latte vaccino in bambini con possibile allergia al latte.

Sono stati inclusi nello studio 31 bambini (11M, 20F; età media di 4,24 anni) con possibile allergia al latte vaccino, tutti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo, prick test, patch test con latte fresco, e TPO per latte vaccino preceduto da adeguato periodo di eliminazione del latte dalla dieta.

In 19 (61,3%) bambini il TPO è risultato positivo, negativo in 12 (38,7%), in 27 (87,1%) il patch test per latte vaccino è risultato negativo, in 4 (12,9%) positivo. Tra i 27 bambini con patch test positivo, 18 (66,7%) hanno presentato TPO positivo, 9 (33,3%) negativo. Dei 4 pazienti con patch test positivo, in 1 (25%) il TPO è risultato positivo, in 3 (75%) negativo. Abbiamo riscontrato una sensibilità del patch test per latte vaccino del 5%, una specificità del 75%, un VPP del 25% e un VPN del 33%.

I risultati ottenuti mostrano una scarsa accuratezza del patch test nella diagnosi di allergia al latte; per questo il TPO, nonostante la lunga durata, il costo relativamente elevato, e la presenza di un certo rischio per il paziente, rimane il gold standard nella diagnosi dell'allergia alimentare.

Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di valutare la capacità diagnostica del patch test rispetto al TPO, per identificare l'allergia al latte vaccino nei bambini. Gli studi riportano un VPN che va dal 51 al 75% e un VPP che va dal 40 al 95%.

I nostri risultati sono in accordo con la maggior parte degli studi che abbiamo analizzato e che mostrano un VPN e un VPP del patch test per latte vaccino troppo basso per poter essere raccomandato nella pratica clinica quotidiana per la diagnosi di allergia al latte vaccino. Considerato che il patch test viene eseguito in maniera differente dai gruppi di ricerca da cui è stato testato, sono necessari ulteriori studi che confrontino le diverse metodiche utilizzate. Questo consentirebbe di standardizzare la tecnica e di accerterne l'impiego clinico.

Correlazione tra "Asthma Control Test" e test da sforzo: è sufficiente per individuare i pazienti con asma da sforzo?

D. Rapino, A. Palazzo, A. Cingolani, N.P. Consilvio, S. Di Pillo, M. Verini, F. Chiarelli
U.O. di Allergologia e F.P.R., Clinica Pediatrica, Università di Chieti

L'asma è la patologia cronica più frequente in età pediatrica, colpisce circa il 10% della popolazione infantile. Tra i sintomi attribuibili a tale patologia, molto frequenti sono quelli riferibili alla broncostruzione esercizio indotta. Numerosi lavori in letteratura documentano che la prevalenza dell'asma da sforzo nella popolazione pediatrica rappresenta una percentuale consistente, dal 30% al 70% tra i bambini asmatici. Recentemente sono stati introdotti molti questionari autogestiti con lo scopo di ottenere una migliore gestione della patologia mediante un'analisi semplice di pochi sintomi soggettivi. Negli ultimi anni sono stati prodotti molti studi su popolazioni numerose che hanno validato in ambito internazionale l'Asthma Control Test (ACT) per i pazienti con più di 12 anni e il Childhood Asthma Control Test (C-ACT) per i pazienti sotto i 12 anni, composti rispettivamente da 5 e 7 domande. Il punteggio ottenuto con tali questionari ha una buona correlazione con lo score attribuito dagli specialisti al controllo dell'asma, inoltre l'ACT e il C-ACT correlano con un incremento dei valori di FEV1 nel tempo.

Lo scopo del nostro studio è stato valutare se vi fosse una relazione tra lo score ottenuto mediante l'ACT e l'asma da sforzo. Abbiamo preso in considerazione una popolazione di 79 pazienti, tutti valutati tramite ACT o C-ACT e Test di Reattività Bronchiale (TRB) con corsa libera di 6 minuti. I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi: il Gruppo A (ACT > 25) con asma in completo controllo clinico, il Gruppo B (ACT compreso tra 21 e 24) con asma in buon controllo clinico, il Gruppo C (ACT < 20) con asma in scarso controllo clinico.

Analizzando i nostri dati è emerso che i pazienti che risultavano positivi al TRB erano equamente distribuiti nei 3 gruppi (13% nel Gruppo A, 31% nel Gruppo B e 20% nel Gruppo C), non vi è quindi una stretta correlazione tra score ottenuto con l'ACT e positività al test da sforzo.

Anche effettuando il χ^2 Test abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa tra i dati da noi ottenuti e quelli attesi. Concludendo, possiamo affermare che, come indicato dagli studi internazionali, sono indispensabili test

semplici autosomministrabili che aiutino a gestire i pazienti asmatici ma che, secondo i risultati ottenuti nel nostro studio, l'Asma Control Test fallisce nell'individuare i pazienti che presentano asma da sforzo.

Tale risultato può essere spiegato ammettendo che una percentuale importante di pazienti con iperattività bronchiale o asma da sforzo lieve pur essendo in tale condizione non ne hanno la percezione. Il Test di Reattività Bronchiale con stimolo specifico rimane l'unico test in grado di individuare la broncostruzione esercizio indotta associata all'iperattività bronchiale sia sintomatica che asintomatica.

Markers di flogosi nel condensato di aria espirata di bambini con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

D. Rizzi, F.P. Fiore, V.P. Logrillo, I. Colella, M.P. Natale, R. Procacci, G. Tedeschi, C. Pagliarunga, L. Brunetti, L. Armenio
C.I.R.I.A.B.E.E., Università di Bari

Introduzione: evidenze scientifiche hanno dimostrato che citochine proinfiammatorie quali l'IL-6, l'IL-1 ed il TNF- α sono elevate in pazienti con disordini caratterizzati da eccessiva sonnolenza diurna e fatica come la narcolessia, l'ipersonnia idiopatica, l'obesità e la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e potrebbero essere coinvolte nella patogenesi e nelle sequele cliniche di quest'ultima. Recentemente sono stati evidenziati elevati livelli di IL-6 nel condensato esalato di pazienti adulti affetti da OSAS di grado moderato-severo che confermano come la flogosi a carico delle vie aeree correli con la severità della malattia; pertanto tale citochina potrebbe essere utilizzata per monitorare l'infiammazione delle vie aeree in pazienti con OSAS.

Obiettivo: scopo di questo studio è stato valutare il livello di IL-6 nel condensato esalato di bambini affetti da OSAS.

Materiali e metodi: sono stati reclutati 18 bambini (età media di 7 anni) affetti presso il centro dei disturbi respiratori nel sonno (DRS) della Clinica Pediatrica "S. Maggiore" dell'Università di Bari con sospetta OSAS e 6 bambini sani, omogenei per sesso ed età, come gruppo controllo. Tutti i bambini sono stati sottoposti ad un'accurata anamnesi, ad un dettagliato questionario riguardante i DRS, all'esame clinico, all'esame polisinnografico notturno con apparecchio ALICE 4. La mattina successiva è stata eseguita la raccolta del condensato di aria espirata.

Risultati: a tutti i bambini è stata fatta diagnosi di OSAS. La concentrazione dell'IL-6 nell'espirato condensato dei bambini con OSAS è risultata significativamente maggiore rispetto ai controlli [1,87 (1,74-2,091) vs. 1,66 (1,63-1,70) $p < 0,05$].

Conclusione: come già dimostrato negli adulti, anche nel bambino affetto da OSAS sono presenti nel condensato esalato alti livelli di IL-6. Tali dati suggeriscono che l'infiammazione è presente nelle vie aeree dei bambini con OSAS e che l'IL-6 potrebbe essere coinvolta nella patogenesi e nelle sequele cliniche della sindrome; pertanto una precoce diagnosi ed un tempestivo trattamento potrebbero migliorare l'OSAS e prevenirne le sequele cliniche.

Abitudini alimentari e controllo dell'asma in una coorte di 124 bambini asmatici

R. Rubino, F. Cristofori, I. Chinellato, M. Berardi, A. Dellino, T. Tronci, R. Tesse, V.P. Logrillo, L. Spadavecchia, M.S. Loffredo, F. Cardinale, L. Armenio
Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Università di Bari

Introduzione: l'asma rappresenta una delle patologie più frequenti in età pediatrica e, negli ultimi anni la sua incidenza è in continuo aumento. Nelle LG è enfatizzata l'importanza di un buon controllo dei sintomi nel monitoraggio dell'asma. Il Childhood Asthma Control Test (C-ACT) rappresenta uno strumento validato per il controllo dell'asma. Si compone di 7 domande (4 rivolte ai bambini e 3 ai genitori) sulla presenza di sintomi asmatici diurni, sul grado d'interferenza dei sintomi con l'esercizio fisico, sulla frequenza di risvegli notturni per asma e sulla percezione individuale dello stato attuale della malattia. Lo score è compreso tra 0 e 27 con cut-off 19 (> 19 : buon controllo dell'asma).

Obiettivo dello studio è stato ricercare una correlazione fra dieta (consumo di alimenti ricchi di antiossidanti o ad alto tenore lipidico) e controllo dell'asma, in una popolazione di bambini asmatici.

Materiali e metodi: tra marzo 2006 e giugno 2008 sono stati arruolati presso l'Ambulatorio di Allergologia Pediatrica dell'Università di Bari 124 bambini (età 6-16 anni), affetti da asma bronchiale lieve-moderato. I pazienti venivano sottoposti a prove di funzionalità respiratoria, determinazione del FeNO ed esame fisico. Ai genitori veniva somministrato un questionario standardizzato sulla

frequenza (score da 0 "mai/occasionalmente" a 3 "5 o più volte/settimana") di consumo di alimenti come burro, uova, pesce, verdura e frutta; sul tipo di grassi usati per il consumo a crudo o per la cottura dei cibi e sull'uso di sale nella dieta. Il questionario prevedeva inoltre domande, su fattori confondenti (esposizione a fumo, umidità dell'abitazione, ecc), presenza di sintomi nasali allergici recenti, ricorso a farmaci e ospedalizzazione per asma nell'ultimo anno. Infine, veniva somministrato il C-ACT per calcolare il grado di controllo dell'asma.

Risultati: abbiamo osservato una significativa correlazione positiva tra frequenza di assunzione di pesce ($p = 0,026$) e pomodoro ($p = 0,018$) e grado di controllo dell'asma nei pazienti in trattamento con steroidi. Al contrario il consumo di uova e patate e l'ACT erano strettamente ma inversamente correlati ($p < 0,001$). È inoltre emerso un trend di significatività statistica tra ACT e consumo di verdure cotte.

Conclusioni: lo studio ha dimostrato come il consumo di antiossidanti e/o di grassi animali nell'alimentazione possa influire sul livello di controllo dell'asma bronchiale. In particolare, l'assunzione di alimenti ricchi di grassi (uova e patate fritte) sembra influenzare negativamente il grado di controllo dell'asma. Per converso un intake frequente di pesce ed alimenti freschi vegetali, corre la correlazione di livelli superiori di controllo della malattia.

Meccanismi di acquisizione della tolleranza ad antigeni alimentari: studio della risposta immunologica specifica alla beta-lattoglobulina in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino

S. Ruotolo^{***}, I. Vacca^{***}, A. Camarà^{***}, M. Tardi^{***}, R. Nocerino^{***}, R. Troncone^{***}, C. Gianfrani^{****}, R. Berni Canani^{***}

^{*}Dipartimento di Pediatria e ^{**}Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università di Napoli Federico II; ^{***}Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR Avellino

Premessa: i meccanismi fisiopatologici alla base dell'acquisizione della tolleranza immunologica agli antigeni alimentari (aa) non sono del tutto noti. La maggioranza dei dati disponibili deriva da modelli animali, cloni di cellule T allergene-specifiche o linee cellulari. In questo studio abbiamo esaminato comparativamente il profilo della risposta immunologica alla beta-lattoglobulina (bLG) direttamente in cellule mononucleari di sangue periferico (PBMCs) di bambini (b.) con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) IgE- o non-IgE-mediata, in controlli sani ed in soggetti con pregressa APLV e comprovata acquisizione di tolleranza per bLG.

Pazienti e metodi: sono stati valutati 46 b.: 14 controlli sani (età 39.2 m, range 6-81), 11 con APLV IgE-mediata (età 40.4 m, range 10-66), 12 con APLV non-IgE-mediata (età 27.0 m, range 6-89) e 9 (ex-APLV-IgE-mediata) (età 49.7 m, range 19-138) divenuti tolleranti alla bLG. Le PBMCs venivano stimulate con bLG o albumina sierica bovina (BSA), controllo negativo. La produzione di IL-13, IL-10, IL-4, IFN- γ veniva dosata con ELISPOT e ELISA; la proliferazione cellulare veniva valutata con l'incorporazione di 3-H timidina.

Risultati: è stata osservata una risposta immunologica alla bLG, ma non alla BSA, in tutti i soggetti esaminati: i b. con APLV IgE-mediata mostravano aumento significativo della proliferazione cellulare (6.9 ± 5.6 dell'indice di stimolazione - SI) e della produzione di IL-13 (media $\pm$ SD: 1157 ± 909 pg/ml), e ridotta produzione di IL-10 (media $\pm$ SD di IL-10-spot formante unità/2x10⁵ cells SFU912 $\pm$ 510), rispetto ai controlli sani (3.4 ± 2.7 SI; 355 ± 396 pg/ml; 1272 ± 623 SFU, per la proliferazione, IL-13 e IL-10, rispettivamente, $p < 0,05$); i b. con APLV non-IgE-mediata presentavano un aumento di IFN- γ (33.7 ± 54.6 SFU) e una produzione di IL-13 significativamente ridotta (192 ± 362 pg/ml), rispetto sia ai controlli sani (9.5 ± 9.5 SFU, $p < 0,05$) che ai pazienti con APLV IgE-mediata (0.6 ± 0.8 SFU, $p < 0,05$); i b. con pregressa APLV IgE-mediata mostravano produzione di IL-13 (716 ± 1091 pg/ml) e proliferazione cellulare (3.6 ± 3.4 SI) ridotte rispetto ai pazienti con APLV in atto. Non è stato possibile evidenziare aumento di produzione di IL-4 in tutti i gruppi.

Conclusioni: una risposta immunologica specifica alla bLG è evidenziabile nel sangue periferico sia di b. con APLV, che di b. sani o con acquisita tolleranza alla bLG. Nei pazienti con APLV IgE-mediata predomina una risposta Th2: una risposta di tipo Th1 è evidenziabile nei pazienti con APLV non IgE-mediata e nei b. che hanno acquisito la tolleranza. Nei b. sani si evidenziava massiva produzione di IL-10, possibile responsabile della tolleranza immunologica. Ulteriori studi sono necessari per una migliore definizione dei meccanismi della tolleranza agli aa e per definire un approccio innovativo al bambino con APLV, che permetta di valutare la tolleranza *in vitro* senza sottoporre il paziente ai rischi del test di provocazione orale.

Campionamento di particolato indoor e outdoor e impatto su infiammazione bronchiale e funzionalità respiratoria in due gruppi di bambini che frequentano scuole milanesi

M. Sala, M. Mandelli, G. Rettani, G. Banderali, E. Riva, M. Giovannini
Clinica Pediatrica Azienda Ospedaliera San Paolo, Università di Milano

Introduzione: gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità respiratoria sono stati ampiamente descritti, tuttavia pochi sono i dati in merito alla composizione dell'aria in prossimità e all'interno delle scuole nonché alla sua relazione con lo stato infiammatorio polmonare dei bambini.

Metodi: abbiamo selezionato due scuole elementari milanesi: una sita in un parco (scuola 1), l'altra in centro città (scuola 2). Dal 23 settembre al 3 ottobre 2008 in entrambe le scuole è stata valutata la composizione dell'aria (PM1, PM2,5 and PM10, mcg/m3), mediante Optical Particle Counter (OPC 1.107 environcheck e OPC 1.108 dustcheck). È stata confrontata la concentrazione di particolato registrata durante l'orario scolastico (7:30-18:30) con quella del resto della giornata. Sono stati arruolati 232 bambini: 149 dalla scuola 1, 83 dalla scuola 2. Tutti sono stati sottoposti a spirometria e dosaggio della frazione di ossido nitrico esalato (FeNO).

Risultati: è stata riscontrata una maggiore quantità di particolato nella scuola 2 con l'eccezione del PM10 che, durante l'orario scolastico, risulta maggiore nella scuola 1. In entrambe le scuole la concentrazione indoor di PM10 aumenta durante l'attività scolastica, ciò non si verifica per PM2,5 e PM1 (Tab. I). La funzionalità respiratoria è risultata nella norma in tutti i bambini.

TAB. I.
Medie [DS].

		PM1 indoor	PM2.5 indoor	PM10 indoor	PM1 outdoor	PM2.5 outdoor	PM10 outdoor
Scuola 1	Orario scolastico	21 (5,29)	43,3 (17,9)	247,3 (190,5)	22,9 (7,6)	25,6 (8,3)	42,5 (13,0)
	Scuola chiusa	13,4 (3,5)	15,8 (4,2)	21,6 (6,6)	21,2 (6,7)	23,5 (6,7)	35 (9,5)
Scuola 2	Orario scolastico	48 (17,3)	62,7 (20,5)	168,3 (77,4)	43,9 (15,4)	49,2 (16,7)	70,4 (24,8)
	Scuola chiusa	34,8 (16,2)	39,8 (18)	52,9 (31,6)	39,5 (15,3)	44,4 (16,3)	60,2 (24,3)

Sono state registrate differenze significative tra i valori percentuali (media [DS]) di FEV₁, FVC e PEF nelle due scuole (106,1 [11,85] vs. 102,1 [12,87] $p = 0,007$; 100,4 [10,77] vs. 95,84 [11,45] $p = 0,011$; 92,8 [14,62] vs. 88,6 [13,63] $p = 0,31$). La concentrazione media di FeNO (ppb) è risultata normale in entrambi gli istituti (14,5 [9,16] vs. 17,1 [12,7] $p = 0,456$).

Conclusioni: il valore maggiore di PM10 nella scuola 1 e il suo drammatico incremento all'inizio delle attività scolastiche dimostra che la frazione di particolato grossolano dipende soprattutto dalla presenza dei bambini. Il PM10 quindi potrebbe non essere l'indicatore più significativo della qualità dell'aria e dei suoi effetti sulla salute, che andrebbero meglio indagati in relazione a dimensione e composizione chimica del particolato.

Stress ossidativo nelle vie aeree di bambini atopici

M.C. Sferazza, G. Ferrante, E. Pace^{*}, M. Gjomarkaj^{*}, A.M. Montalbano^{*}, A. Bonanno^{*}, G. Corsello, G. Viegi^{*}, S. La Grutta^{**}, M. Profita^{***}

^{*}Università di Palermo, Scuola di Specializzazione in Pediatria, ^{**}Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, CNR Palermo, ^{***}ARPA, Sicilia

Le vie aeree bronchiali e nasali sono coinvolte nell'infiammazione della rinite allergica (AR) e dell'asma. L'infiammazione delle vie aeree inferiori caratteristiche dell'asma bronchiale può essere presente in soggetti con AR senza asma. Tra i fenomeni bio-patogenetici delle malattie allergiche lo stress ossidativo assume un ruolo importante ed è coinvolto sia nell'asma che nell'AR. L'obiettivo di questo studio è stato di valutare l'ossido nitrico esalato (eNO), marcatori di stress ossidativi, il leucotriene B4 (LTB4) e la prostaglandina E2 (PGE2) nel condensato dell'esalato (EBC) di bambini con rinite atopica (Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae) con e senza asma. A tale scopo sono stati misurati l'eNO nasale e orale, l'LTB4 e la PGE2 nell'EBC orale e nasale di bambini con AR (senza trattamento) ($n = 14$), asma intermittente (trattamento con beta2 long acting al bisogno) ($n = 25$), asma lieve-moderata (Fluticasone propionato 250 mg al giorno) ($n = 28$), l'asma severo (Flutica-



sone propionato 500 mg al giorno) ($n = 13$) e un gruppo di controllo costituito da soggetti sani ($n = 13$). I livelli di eNO orale e nasale identificati nei bambini con asma e rinite sono aumentati rispetto ai livelli dei soggetti del gruppo controllo. Le concentrazioni di LTb4 e PGE2 orale e nasale erano aumentate nell'EBC di bambini atopici con rinite e asma intermittente e lieve moderato rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, mentre non erano aumentate nei bambini con asma severo. Questo studio mette in evidenza che marcatori di stress ossidativo sono fortemente coinvolti nell'asma severo e solo elevate dosi di corticosteroidi inalatori orali (ICS) possono controllare la loro produzione nelle vie aeree dei bambini sebbene tra questi l'eNO non è influenzabile dal trattamento. Inoltre, lo studio dell'eNO e dei marcatori biologici non invasivi d'infiammazione nell'esalato del condensato, misurati nelle vie aeree superiori e inferiori, consente sia il monitoraggio dello stato d'infiammazione nei due distretti che la valutazione degli effetti del trattamento con ICS in bambini allergici con AR e l'asma.

Rabdomiolisi in corso di infezione da virus parainfluenzale: descrizione di un caso in età pediatrica

M.C. Sferazza, M.C. Maggio, A. Liotta, A. Ferlisi, S. Accomando, F. Cardella, S. Nicosia, G. Corsello

Dipartimento Universitario Materno-Infantile, Università di Palermo

Presentiamo il caso di una bimba di tre aa., auxologicamente adeguata all'età, giunta alla nostra osservazione per la comparsa di malessere generalizzato ed edema palpebrale in corso di terapia domiciliare con Paracetamolo (dose di 2 g/die per circa due giorni) per febbre persistente (TC max 39,5°C). All'ingresso la paziente si presentava anurica e con ipoprotidemia, per tale motivo ha eseguito consulenza nefrologica con inserimento di catetere vescicale, cui ha fatto seguito fuoriuscita di 50 cc di urine (chetonuria +++, e restanti parametri urinari nella norma) ed è stata esclusa la diagnosi di sindrome nefrosica. La piccola non aveva mai presentato in precedenza episodi di allergia o di reazioni avverse ad antibiotici o a paracetamolo.

Durante il ricovero sono stati riscontrati: iponatremia, iperkaliemia, associata ad un aumento dei livelli di CPK(5088 U/L), mioglobina(182ng/ml), LDH (518 U/L) AST/ALT (221/100 U/L), leucociti (16.890/mm³), e lattato (30.4). È stato eseguito controllo ecocardiografico con riscontro di versamento pericardico senza ripercussione emodinamica. La valutazione ecografica addominale mostrava colecisti con pareti ispessite (8mm circa) e ipoecogene come da colecistite a contenuto biliare denso in sede infundibolare; coesisteva minimo versamento periepatico, modesta ectasia del coledoco(4mm) con VBI dilatate, lieve ectasia delle vene sovraepatiche ed epatomegalia. Durante la degenza inoltre sono state riscontrate IgM positive ad alto titolo per virus Parainfluenzale di tipo I. È stata intrapresa terapia specifica per il riequilibrio idroelettrolitico e antiinfiammatoria con corticosteroidi, con risoluzione progressiva del quadro clinico, laboratoristico e strumentale.

Conclusioni: non è possibile definire a nostro giudizio, con certezza, il meccanismo immunologico alla base dell'insorgenza di questo quadro clinico. È opportuno sottolineare che reazioni da ipersensibilità al paracetamolo sono rare, tuttavia sono segnalate reazioni avverse talora con esito fatale(rabdomiolisi con exitus) in età pediatrica. Si ipotizza un possibile effetto tossico diretto del farmaco o di suoi metaboliti. È opportuno ricordare infine che tra le possibili cause di rabdomiolisi si annoverano: infezioni batteriche e virali, endocrinopatie, malattie autoimmuni. Nel caso da noi presentato non va esclusa la possibilità che tali manifestazioni rappresentino la complicità di un'infezione sostenuta dal virus Parainfluenzale di tipo I. Durante il follow up sono stati riscontrati AMA M2 e ANA(IFI-Hep2: 320 granulare) positivi; per tale motivo rimangono aperte ulteriori ipotesi diagnostiche in ambito immunologico.

Terapia con immunoglobuline per via endovenosa: studio prospettico multicentrico di sorveglianza degli effetti collaterali

A. Soresina, R. Rondelli, I. Quinti, R. Marzollo, C. Agostini, G. Spadaro, S. Martino, M.C. Pietrogrogrande, C. Putti, N. Trizzino, V. Moschese, R. Consolini, A. Plebani, A. Pession, A.G. Ugazio

Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze (CSS ID) AIEOP

Numerosi sono i lavori sulla tollerabilità delle Immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) con diversa incidenza e gravità di eventi avversi (ADR). Obiettivo del nostro studio prospettico multicentrico osservazionale è stato di identificare e quantificare le ADR durante e dopo infusione di un singolo prodotto di IVIG. I criteri di inclusione prevedevano la diagnosi di Immunodeficienza con difetto

anticorpale, primitivo o secondario, di malattie immunomediate del SNC o altre patologie che richiedano terapia con IVIG. I pazienti (pz) sono stati arruolati durante i primi 6 mesi dello studio (Giugno-Dicembre 2005) con successivo follow-up di 12 mesi. A Dicembre 2006 è stata chiusa la raccolta dei dati di follow-up. Tutti i pz hanno utilizzato il prodotto IVIG Kedrion, che rappresenta oltre l'80% del mercato nazionale di IVIG nell'ambito del programma di autosufficienza di emoderivati. Per la raccolta dei dati è stato creato *ad hoc* un agile strumento informatico, la banca dati IGVENA-PMS, strutturata secondo lo schema delle banche dati web-based dell'AIEOP. Sono stati registrati: numero di pz arruolati, numero di infusioni totali e di infusioni associate ad ADR, caratteristiche cliniche e severità delle ADR osservate in 1 anno dall'arruolamento di ogni pz, incidenza di ADR e incidenza di ADR/pz/anno. Durante i 6 mesi di arruolamento sono stati arruolati 192 pz (84 femmine, 108 maschi) da 10/59 Centri: 178/192 pz erano in IVIG prima dello studio e in anamnesi risultava che 32/178 (18%) avevano presentato ADR lievi/moderate alle IVIG ed erano premedicati con steroidi o antistaminici. Considerando i 160 pz non premedicati: 119 pz (74%) sono affetti da IDP, 22(14%) da tumori con difetto umorale e 19 (12%) da altre patologie con deficit anticorpale secondario. A Dicembre 2006 sono stati registrati 1480 trattamenti con un tempo cumulativo di osservazione di 87 anni. Si sono osservate 7 ADR lievi (febbre, cefalea) in 7 pz (4,4%); 3 ADR lievi durante infusione in 3 pz (2 con IDP; 1 con uveite); 4 ADR lievi post infusione in 4 pz con IDP. L'incidenza ADR risulta essere 4,4% e l'incidenza ADR/pz/anno 0,08.

Le IVIG sono ben tollerate e le ADR osservate sono più frequenti nelle 24 ore successive all'infusione piuttosto che durante l'infusione stessa. Questo suggerisce che la sorveglianza degli effetti collaterali deve sistematicamente prevedere il monitoraggio fino a 24 ore successive all'infusione per meglio definire strategie terapeutiche e migliorare il benessere dei pazienti.

Cherato-congiuntivite Vernal: terapie attuali e future

L. Spadavecchia, P. Fanelli, N. Pucci, L. Armenio

*Dipartimento Biomedicina Dell'Età Evolutiva, Clinica Pediatrica Maggiore, Università di Bari; * Clinica Pediatrica II, Ospedale Meyer, Università di Firenze*

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una patologia oculare cronica dell'età pediatrica con riacutizzazione dalla primavera all'autunno, rara, emergente, invalidante, caratterizzata da iperemia congiuntivale, prurito oculare, fotofobia, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, secrezione mucosa, ipertrofia papillare, papille tarsali e limbari, spesso con complicanze e danni permanenti al visus. Ai Centri di Allergologia dell'Ospedale Meyer di Firenze e della Clinica Pediatrica Maggiore di Bari afferiscono complessivamente oltre 700 bambini affetti da VKC, provenienti da ogni parte d'Italia, trattati con Ciclosporina collirio all'1% e al 2% con ottimi risultati. L'efficacia della Ciclosporina e la mancanza di effetti collaterali è riportata da studi controllati come quello pubblicato dal gruppo di Bari su: *Pediatric Allergy and Immunology* il cui obiettivo è stato verificare in 257 bambini con VKC severa l'efficacia del trattamento oculare con Ciclosporina 1%.

Nel 10-15% dei pazienti con VKC grave, resistente alla Ciclosporina collirio, il Tacrolimus (TCR) idrato per via oculare è stato designato dalla Commissione Europea farmaco orfano per il trattamento. Presso i Centri di Allergologia di Firenze e Bari stiamo effettuando in 35-40 bambini, uno studio multicentrico FB-VFKCY-AO6 approvato dall'AIFA. Obiettivi dello studio sono: l'acquisizione di dati clinici, valutabili con metodo statistico, sulla efficacia e la sicurezza, nella VKC, del TCR somministrato per via oculare comparativamente con l'impiego di Ciclosporina in collirio; la valutazione della tollerabilità locale e della qualità di vita dei pazienti. Di ogni paziente vengono valutate le caratteristiche cliniche, in particolare la forma della VKC, il tipo di presentazione, la durata della malattia, la presenza di sensibilizzazione ai comuni allergeni. Ogni paziente è randomizzato a ricevere uno dei due trattamenti in doppio cieco. Lo studio sarà comparativo e cross over della durata di 3 settimane + 3 settimane separate da 7 giorni di washout.

I pazienti che al termine della prima fase saranno risultati significativamente più sensibili al TCR saranno avviati ad un followup in aperto con l'impiego di TCR della durata presunta di 24 mesi durante i quali saranno effettuati controlli mensili oculistici, ematici con dosaggio TCR e compilazione di score. I dati preliminari consentono di prevedere una sostanziale superiorità di efficacia del TCR specie nelle forme cliniche più gravi con lesioni corneali. Per quanto riguarda la sicurezza riteniamo che il disegno dello studio sia adeguato per caratteristiche cliniche e numeriche della popolazione da analizzare e per il metodo comparativo proposto.

Esofagite eosinofila in pediatria

R. Tambucci, L. Di Iorio, N. Cotugno, F. Rea, G. Minò, A. Polito, F.M. Paone
Unità di Gastroenterologia e Endoscopia Pediatrica, Università Tor Vergata di Roma

L'EE è una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago, individuata negli ultimi 10 anni, caratterizzata da un denso infiltrato eosinofilo mucosale. Si manifesta con sintomi gastrointestinali che spesso mimano una MRGE ma che tuttavia non regrediscono alla somministrazione di IPP.

L'EE può considerarsi una patologia di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica.

La diagnosi è esclusivamente istologica e si pone attraverso il riscontro su campione biotipico di mucosa esofagea di > 15 eosinofili per campo ad alta risoluzione (HPF).

Altre manifestazioni patologiche esofagee (compresa la MRGE) possono essere accompagnate da infiltrato eosinofilo mucosale, ma la densità dello stesso non raggiunge mai i 15 EOS per HPF.

In alcuni casi è possibile riscontrare alterazioni macroscopiche endoscopiche con rimodellamento esofageo (fragilità mucosale, trachealizzazione, leucoplasie, solchi longitudinali e stenosi).

Metodi e risultati: da Ottobre 2006 a Dicembre 2008, sono stati sottoposti ad EGDS 163 bambini (tra 8 e 15 anni) con disfagia, dolore epigastrico, pirosi retrosternale e vomito.

In 9 bambini è stato documentato un infiltrato eosinofilo esofageo con > 15 EOS per HPF.

In 2 di pazienti presentavano alterazioni esofagee macroscopiche (trachealizzazione e solchi longitudinali).

Nessuno ha avuto giovamento dalla terapia con IPP.

Tutti sono stati sottoposti ad accertamenti allergologici (Prick test, Patch test, Prist e Rast). In 7 bambini è stata riscontrata una pluri-positività ai test allergologici.

A causa della bassa compliance, solamente 3 bambini sono stati sottoposti a terapia di esclusione mediante dieta elementare, con miglioramento sia della sintomatologia che dell'aspetto istologico all'EGDS di controllo.

7 pazienti sono stati trattati con Montelukast (antileukotrieno), 2 hanno tratto lieve giovamento nei sintomi, ma in nessuno è stata riscontrata una diminuzione della densità eosinofila all'istologia.

3 bambini sono stati sottoposti a terapia corticosteroidica topica con miglioramento dei sintomi e regressione dell'infiltrato istologico, effetti che si ripresentavano alla sospensione del trattamento.

Conclusioni: nell'EE istologia e sintomatologia non sono correlate.

L'assenza di lesioni macroscopiche all'EGDS non esclude il sospetto diagnostico.

La terapia antileukotriena non consente la regressione dell'infiltrato e risulta poco efficace nella riduzione del sintomo.

La terapia corticosteroidica ha mostrato buoni risultati sia sulla sintomatologia che sull'istologia, ma non risulta indicata nella terapia a lungo termine.

La dieta d'eliminazione si è dimostrato il trattamento migliore nella riduzione dei sintomi e nella regressione delle lesioni istologiche, tuttavia tale approccio è fortemente gravato da una bassa compliance soprattutto nel bambino più grande.

Accuratezza diagnostica degli atopy patch test nei bambini con sospetta allergia alimentare e sintomi gastrointestinali

M. Tardi, S. Ruotolo, L. Cosenza, A. Passariello, G. Terrin, C. Puzone, M. Passaro, A. Braucci, R. Troncone, e R. Berni Canani

Dipartimento di Pediatria e Laboratorio Europeo per lo studio delle malattie indotte da alimenti, Università di Napoli "Federico II", Napoli

Introduzione: di recente abbiamo dimostrato che gli atopy patch test (APT) costituiscono un utile strumento diagnostico nei bambini sospetta allergia alimentare (AA) e sintomi gastrointestinali (*Allergy* 2007;62:738-743). L'interpretazione degli APT per alimenti non è ancora completamente definita, essendo soggettiva ed influenzata da errori intra- ed inter-osservatori.

Scopi: definire l'accuratezza diagnostica degli APT nella diagnosi di AA con sintomatologia gastrointestinale. Obiettivo secondario dello studio: verificare l'accuratezza diagnostica degli APT in base alla severità di specifici segni cutanei.

Pazienti e metodi: nei bambini giunti alla osservazione per sospetta AA e sintomi gastrointestinali sono stati effettuati APT usando alimenti freschi (proteine del latte vaccino, uovo e frumento). Finn chambers di alluminio di diametro 12 mm venivano applicate al dorso per 48, e i risultati venivano letti dopo 48 e 72 ore. I segni cutanei venivano letti secondo uno score riportato in letteratura come: eritema, infiltrato e papule. La diagnosi di AA veniva posta con test di

provocazione orale (TPO) per alimenti in doppio cieco contro placebo. Per ciascun segno cutaneo in base al risultato del TPO venivano calcolati sensibilità, specificità e valori predittivi.

Risultati: sono stati eseguiti 117 TPO per alimenti in doppio cieco contro placebo in 99 pazienti (65 maschi, età media 26.6 mesi, $\pm$ 19.25 DS, range 3-48 mesi): 39 TPO positivi per proteine del latte vaccino (PLV), 19 per l'uovo, e 2 per il frumento. I risultati degli APT con alimenti freschi sono stati: 1) PLV: sensibilità 66,7%, specificità 84,1%, valore predittivo positivo (VPP) 78,8% e valore predittivo negativo (VPN) 74,0%; 2) uovo: sensibilità 84,2%, specificità 100%, VPP 100% e VPN 75,0%. In presenza di infiltrazione cutanea evidente e papule, con o senza moderato eritema, il VPP e la specificità per TPO positivo sono stati 95,4% (CI 95%, 77,1-99,9) e 97,8% (CI 95%, 88,2-9,9) rispettivamente, nell'allergia alle PLV.

Conclusioni: l'accuratezza diagnostica degli APT migliora in modo significativo in presenza di infiltrato cutaneo e di papule evidenti. Questi segni cutanei sono altamente predittivi del risultato del TPO. Lo score dei segni cutanei è di ausilio per l'interpretazione degli APT nei bambini con sospetta AA e sintomi gastrointestinali, e ne migliora l'accuratezza diagnostica, riducendo gli errori intra- ed inter-osservatori.

Rinosinusite cronica ed asma: studio longitudinale di parametri clinico-biologici e strumentali in 60 bambini

G. Tedeschi, C. Campanale, L. Antonazzo, F.P. Fiore, O. Amato, V. Tranchino, L. Brunetti, L. Armenio

C.I.R.I.A.B.E.E., Università di Bari

L'esistenza di un'interazione tra le vie aeree era nota dall'antichità, solo recentemente si è affermato il concetto che la rinosinusite e l'asma sono l'espressione di un identico processo patologico di natura infiammatoria in distretti differenti dell'albero respiratorio.

Scopo dello studio è dimostrare il ruolo della rinosinusite cronica nell'induzione dell'asma bronchiale nel bambino, confrontando i dati clinico-biologici e strumentali rilevati al momento del reclutamento (T0) e dopo tre mesi di terapia medica per rinosinusite (T3), valutare l'efficacia, a livello bronchiale, del trattamento farmacologico per rinosinusite dopo un mese dalla sospensione (T4) e valutare la sensibilizzazione allergica nei bambini con rinosinusite cronica.

Sono stati arruolati 60 bambini affetti da asma bronchiale, secondo le linee guida GINA 2006, e rinosinusite cronica in fase di riacutizzazione, secondo Shapiro-Rachelefsky. Sono stati esclusi pazienti con patologie cardiache, fibrosi cistica, deficit immunologici, sindrome di Kartagener.

I pazienti sono stati sottoposti a T0 ad anamnesi ed esame obiettivo, prick test, citologia nasale, spirometria con test di reversibilità, rinofibroscopia. La terapia medica prevedeva lavaggi nasali con soluzione ipertonica, amoxicillina-clavulanata, corticosteroidi per via nasale e cetirizina (nel gruppo dei soggetti allergici). I pazienti sono stati sottoposti, a T3, a rinofibroscopia, spirometria con eventuale test di broncodilatazione e citologia nasale, mentre a T4 a spirometria con eventuale test di broncodilatazione.

17 su 60 pazienti (28,3%) sono risultati sensibilizzati ad almeno un aeroallergene. Tutti i pazienti, a T0, presentavano segni endoscopici di rinosinusite; la rinofibroscopia, a T3, evidenziava una negativizzazione dei segni endoscopici in 54 pazienti (90%). In tutti i pazienti, a T0, il test di broncodilatazione era positivo, il FEV1, FVC ed il FEF25-75, a T3, sono significativamente migliorati rispetto a T0 ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ e $p < 0,0001$) così come si evince un miglioramento statisticamente significativo a T4 rispetto a T0. L'esame citologico nasale a T0 ha evidenziato in 41 bambini (68,3%) la presenza di neutrofili, in 15 (25%) la presenza di neutrofili ed eosinofili ed in 4 (6,7%) soli eosinofili. L'esame citologico, a T3, si è negativizzato in 52 bambini (86,7%).

Pertanto, la rinosinusite costituisce un evento trigger per l'insorgenza della sintomatologia asmatica. Inoltre la terapia medica per rinosinusite determina un consistente e persistente miglioramento dell'asma stesso. Dunque l'adeguata terapia della rinosinusite potrebbe evitare trattamenti antiasmatici superflui.

Efficacia di un dispositivo filtrante nella prevenzione delle patologie respiratorie di bambini in età prescolare

L. Terracciano, E. Calcinai, A. Caddeo, O. Mazzina, B. Bouygue, A. Flocchi
Clinica Pediatrica, Ospedale Macedonio Melloni, Milano

Introduzione: nei paesi occidentali, più del 25% dei bambini entro il primo anno di vita e il 18% di quelli con età compresa fra 1 e 4 anni sono soggetti a infezioni respiratorie ricorrenti (IRR).





Scopo dello studio: lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'andamento delle infezioni respiratorie in bambini frequentanti asili-nido sottoposti al trattamento dell'aria con purificatore d'aria con tecnologia HEPA.

Materiali e metodi: sono stati individuati asilo nido (Doremibaby) che offrono assistenza a più di 30 bambini per 50 ore settimanali suddivise in 5 giorni settimanali. I direttori delle strutture assistenziali sono stati invitati a partecipare allo studio, ed in ciascun asilo è stato promosso un incontro informativo per rendere edotti operatori e genitori dei suoi obiettivi e metodi. L'intervento è consistito nella applicazione in ciascun asilo-nido di Filtro HEPA assoluto (0,3 micron), in grado di filtrare il 99,97% delle particelle da 0,3 micron in su, con ionizzatore in grado di generare 1.230.000 ioni/cm³. In particolare sono stati randomizzati 14 sedi 8 con filtri HEPA attivi e 6 con filtri HEPA inattivati. Ad ogni genitore è stato chiesto di compilare un diario giornaliero in cui venivano riportati i principali sintomi clinici (rinorrea, tosse, ostruzione nasale, raffreddore, tosse) i farmaci prescritti e il ricorso a strutture sanitarie. La misura di outcome principale è stato il report parentale di sintomi in diaria.

Risultati: il numero totale di bambini eligibili era di 423 al 1 gennaio 2008. Di questi, 374 sono stati raggiunti ed hanno compilato il consenso informato, di cui 274 sono risultati valutabili. Si trattava di 149 maschi ed 125 femmine, dell'età media di 2,68 anni. Il gruppo degli asili con filtro era composto da 143 bambini, quello degli asili senza filtro da 131. La presenza di filtro HEPA mostra una diminuzione significativa del sintomo naso chiuso (OR= 0,59) e dell'utilizzo di broncodilatatori (OR 0,66) rispetto al gruppo senza filtro. L'utilizzo del filtro non ha mostrato influenza sugli altri parametri. Raggruppando items di terapia quali antibiotici e broncodilatatori abbiamo invece osservato una riduzione del rischio teorico dal 30,8% al 26,7% con l'uso di HEPA.

Conclusioni: in tutti gli items valutati, nessuno ha dato esito negativo – cioè in nessuna situazione l'uso del filtro peggiora l'elemento valutato – e due hanno dato esito positivo ovvero si è evidenziato una risoluzione del sintomo naso chiuso e utilizzo dei broncodilatatori con l'utilizzo del filtro HEPA. I dati sono compatibili con un effetto del filtro mediato dalla riduzione della esposizione allergenica.

ITS sottocute e sublinguale a confronto: effetti collaterali

G.R. Ursini, S. Celli, C. Calosi, M.R. Della Penna
Clinica Pediatrica, Università dell'Aquila

Introduzione: l'immunoterapia allergene specifica (ITS) consiste nella somministrazione in dosi crescenti della sostanza allergenica con lo scopo di ottenere una minore risposta immunologica e clinica verso quella stessa sostanza. L'ITS, praticata ormai da un secolo, è nata con la via di somministrazione sottocutanea (SCIT); la via alternativa, attualmente più studiata e prescritta, è rappresentata dalla via sublinguale (SLIT). In entrambi i casi si possono verificare, come in tutti i trattamenti medici, effetti indesiderati sia locali (eritema e tumefazione nella SCIT, SOA e dolori addominali con o senza diarrea nella SLIT) che sistemici (asma, rinite, orticaria, anafilassi).

Materiali e metodi: lo studio è stato condotto su una popolazione di 242 soggetti (82F e 160M) di età compresa tra i 4,5 ed i 24 anni (età media di 11,6 anni) nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2008. Sono stati arruolati, rispettivamente:

- 208 pz (70F e 138M) per la SLIT;
- 21 pz (6F e 15M) per la SCIT;
- 13 pz (6F e 7M) per la SLIT + SCIT.

Risultati: è stata riscontrata la comparsa di effetti collaterali in 28 pz (11,5%):

- per la SLIT 27 pz (7 effetti locali e 14 sistemici non gravi);
- per la SCIT 1 pz (edema locale importante).

L'ITS è stata sospesa in 25 pz (10,3%) sottoposti, tutti, a terapia sublinguale, di cui 12 pz per scarsa compliance, 12 pz per effetti collaterali ed 1 per insorgenza di DM.

Di 62 pz affetti da rinite e/o asma e DA (55 che effettuavano la SLIT 6 7 la SCIT), 3 pz (5,4%) in SLIT hanno mostrato peggioramento della DA, che in 1 caso ha indotto alla sospensione dell'ITS, mentre nessuno dei pz in SCIT e/o SCIT+SLIT ha presentato aggravamento della dermatite.

Conclusioni: nella nostra casistica non si sono verificati effetti collaterali sistemici nella somministrazione della SCIT e nessuno dei pz ha sospeso la terapia. Nel gruppo SLIT la sospensione della terapia è avvenuta per scarsa compliance (4,5%) e per comparsa di effetti collaterali non gravi (4,9%). Da questo studio si evince che, probabilmente perché maggiormente seguiti nella somministrazione dell'ITS, la compliance è risultata migliore nei pz che eseguono la SCIT rispetto alla SLIT. Interessante è aver rilevato il peggioramento della DA nei soli pz che eseguivano la SLIT per Acari.

Bibliografia

- Allergen immunotherapy: a practice parameter. Ann Asthma Allergy Immunology 2003;90:1-40.
Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Távora L, et al. Immunotherapy safety: a prospective multicentric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. Clin Exp Allergy 2004;34:527-31.
Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, et al. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. Clin Exp Allergy 2003;33:470-4.
Williams AP, Kirsh MT, Frew AJ. The safety of immunotherapy. Clin Exp Allergy 2004;34:513-4.

Sensibilizzazione allergica ed atopica: indici precoci di responsività bronchiale nei bambini con wheezing in età prescolare

M. Verini, A. Scaparrotta, A. Cingolani, D. Rapino, N.P. Consilvio, S. Di Pillo, F. Chiarelli

*Centro Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, *Clinica Pediatrica, Chieti*

Obiettivo del nostro studio è stato ricercare correlazioni tra parametri clinico-allergologici e la funzionalità polmonare nei bambini con wheezing ricorrente in età prescolare.

110 bambini con wheezing recidivante (età media di 25,2 ± 12,7 mesi) e 9 controlli sani (età media 22,3 ± 7,7 mesi) sono stati sottoposti, in fase di remissione, a valutazione della funzionalità respiratoria mediante analisi del pattern respiratorio a Volume Corrente (TBVFL), prima e dopo Test di Broncodilatazione con Fenoterolo (TBD), somministrato alla dose di 200 microgrammi mediante inalatore predosato e distanziatore Optichamber con maschera. Abbiamo considerato risposta positiva al TBD un aumento del rapporto tempo di picco di flusso espiratorio/tempo espiratorio (tPTEF/TE) e/o dei flussi e/o dei volumi respiratori.

La sensibilizzazione allergica è stata valutata mediante Skin Prick Test e dosaggio di IgE Specifiche sieriche per allergeni respiratori ed alimentari, mentre lo stato atopico è stato documentato mediante dosaggio delle IgE Totali.

Un quadro disfunzionale ostruttivo (tPTEF/TE < 0,33) è stato riscontrato nel 69% dei pazienti (76/110), che ha risposto maggiormente al TBD (TBD + in 52/76 = 68%), rispetto ai non ostruiti (TBD + in 20/34 = 59%).

IgE totali elevate sono state riscontrate nel 52% dei pazienti (57/110); in tale gruppo, la risposta al TBD è stata positiva nel 77% (44/57) contro il 52% (28/53) dei pazienti con livelli normali di IgE, con differenza statisticamente significativa (Chi Quadro corretto Yates = 6,17).

Sensibilizzazione allergica è stata riscontrata nel 43% (47/110) dei pazienti. Gli allergici hanno risposto positivamente al TBD in percentuale maggiore (34/47 = 72%) rispetto ai non allergici (38/63 = 60%). Riguardo al tipo di sensibilizzazione, 18/47 bambini (38%) presentavano allergia alimentare, 7/47 (15%) allergia respiratoria, 22/47 (47%) sensibilizzazione per allergeni respiratori ed alimentari.

In particolare modo, gli allergici agli inalanti hanno risposto positivamente al TBD nel 100% dei casi (7/7) contro il 60% (38/63) dei non allergici (Chi Quadro = 4,32), mentre gli allergici agli alimenti hanno risposto meno rispetto agli allergici ad inalanti (9/18=50%, Chi Quadro = 5,47) e rispetto agli allergici ad inalanti ed alimenti (18/22=81%, Chi Quadro = 4,67).

Questi dati dimostrano che atopica e sensibilizzazione allergica, in particolare modo di tipo respiratorio, possano essere correlati con la responsività bronchiale, evidenziabile già nella prima infanzia, mediante analisi della risposta al Test di Broncodilatazione del Pattern Respiratorio a Volume Corrente (TBVFL).

Efficacia e tollerabilità dell'Immunoterapia Specifica Sublinguale

M. Verini, A. Cingolani, D. Rapino, N. P. Consilvio, C. Spagnuolo, A. Scaparrotta, S. Di Pillo, F. Chiarelli.

U.O.S. di Allergologia e F.P.R. Clinica Pediatrica, Università di Chieti

L'Immunoterapia Specifica è l'unico trattamento eziopatogenetico in grado di influire sulla storia naturale delle malattie allergiche, asma in particolare. L'introduzione della via Sublinguale (SLIT) ne ha incrementato l'utilizzo anche nei bambini di età inferiore a 5 anni. Obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia clinica e la tollerabilità della SLIT in rapporto all'età e all'allergene utilizzato in 292 bambini (205 M, 87 F; età media 8,08 ± 3,13 anni), affetti da asma e/o rinocongiuntivite allergiche, che hanno ricevuto la SLIT per una durata media di 2,68 anni. L'efficacia è stata valutata con uno score arbitrario (da 1 a 4) in rapporto alla riduzione dei sintomi clinici:

< 25% = 1, 25% < 50% = 2, 50% < 75% = 3, > 75% = 4. È stata analizzata la differenza nell'efficacia clinica e nella tollerabilità in rapporto ad Età (Gruppo A = 100 b 3-6anni; Gruppo B = 98 b.7-9; Gruppo C = 94b. > 9 anni); ed allergeni utilizzati (Dermatophagoides = 156, Graminacee = 99, Alternaria = 29 e Parietaria = 8). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in rapporto all'età sia per l'efficacia clinica: media Score Efficacia clinica = 2,52 (in A); 2,56 (in B); 2,57 (in C), T test non significativo. Riguardo alla tollerabilità nel gruppo A l'8% ha riportato effetti collaterali: 5 asma, 1 orticaria e asma, 1 orticaria e rinite, 1 rinite; nel gruppo B il 10% (9/99): 4 asma, 3 sintomi gastrointestinali, 1 orticaria, 1 prurito orale; nel gruppo C 11% (11/94): 3 asma, 3 orticaria, 2 prurito orale, 1 dolore toracico, 1 nausea e vomito, 1 rinite e orticaria senza differenze significative tra i 3 gruppi. In rapporto all'allergene utilizzato per la SLIT l'efficacia clinica (Media Score =

MS) è risultata simile sia per le SLIT con Dermatophagoides (MS = 2,60), con Graminacee (MS = 2,56), e con Parietaria (MS = 2,57), mentre la SLIT con Alternaria sembra ottenere una minor efficacia (MS = 2,33). Reazioni avverse sono state riscontrate nel 17,24% con l'Alternaria (3 asma, 1 orticaria, 1 sintomi gastrointestinali), nel 12,5% con la Parietaria (1 nausea e vomito), nel 12,12% con le Graminacee (5 asma, 3 prurito orale, 2 orticaria, 1 dolore toracico, 1 rinite ed eritema) e nel 6,4% con il Dermatophagoides (4 asma, 2 sintomi gastrointestinali, 1 rinite, 1 orticaria e asma, 1 orticaria, 1 eritema e rinite). La nostra casistica dimostra una buona efficacia clinica della SLIT indipendentemente dall'età del bambino e dalla composizione dell'Immunoterapia. Le reazioni avverse, nella maggior parte dei casi regredite spontaneamente, evidenziano una buona tollerabilità soprattutto nei bambini più piccoli dai 3 ai 6 anni di età e nel gruppo che effettuava SLIT per acari.



Indice degli Autori



- Accomando S., 90, 104
 Agostini C., 104
 Agostinis F., 57, 61, 62
 Agostinis F.M., 3
 Alabrese C., 91
 Alessandri C., 80
 Aloe M., 80, 82
 Alterio E., 101
 Amato O., 105
 Amorini A., 87
 Amorini M., 87
 Amoruso C., 89
 Anastasio E., 80, 82
 Angelini F., 86, 94
 Antonazzo L., 91, 105
 Antonelli F., 82
 Armenio L., 83, 85, 89, 91, 102, 104, 105
 Arrigoni S., 28
 Artesani C., 43
 Artesani M.C., 82, 88, 100, 101
 Artesiani M.C., 101
 Aschettino M., 82
 Astolfi A., 82
 Aureli M.A., 88

 Baldini M., 94
 Banderali G., 103
 Barbato A., 32
 Barberi S., 3, 57, 61, 62
 Barberio G., 77
 Barbi E., 42
 Barella S., 92
 Barni S., 40
 Baserga M., 82
 Bellini F., 82
 Bendandi B., 82, 92
 Beraldo D., 97
 Berardi M., 83, 85, 89, 102
 Bergamini M., 5, 56
 Bernardi M.L., 80
 Bernardini R., 3, 45, 57, 61, 62
 Bernardini S., 94
 Berni Canani R., 51, 86, 103, 105
 Berni F., 85
 Berti I., 53, 56
 Bertolini P., 11
 Bertolozzi G., 89
 Biani D., 85
 Biserna L., 94
 Bolognini S., 77
 Bonacasa C., 90
 Bonanno A., 103
 Boner A., 66
 Bonura A., 90
 Borghesan F., 52
 Borruto M., 85
 Bouygue B., 105

 Bragagna N., 97
 Braucci A., 86, 105
 Brigante E., 99, 100
 Briuglia S., 87
 Brunetti L., 91, 102, 105

 Caddeo A., 28, 105
 Caffarelli C., 101
 Caffarelli C., 3, 57, 61, 62, 83
 Calabrò G.E., 87
 Calcinai E., 28, 83, 105
 Caloisì C., 106
 Calvani M., 41, 56
 Calvari M., 53
 Calzone L., 53, 56, 83
 Camarca A., 103
 Caminiti L., 77
 Cammarere B., 87
 Campanale C., 105
 Capanna S., 84
 Cappella M., 96
 Cappuccilli M., 84
 Capra L., 96
 Capristo A.F., 101
 Capristo C., 101
 Cardella F., 90, 104
 Cardinale F., 3, 57, 61, 62, 83, 85, 89, 102
 Carloni M., 88
 Carrà M., 84
 Caruso C., 29
 Cavagni G., 43, 82, 88, 100, 101
 Celano R., 89
 Celli S., 106
 Cervone R., 45
 Chianca M., 85, 86, 93, 94, 95
 Chiappa M., 85
 Chiarelli F., 102, 106
 Chiarello P., 80, 82
 Chinellato I., 83, 85, 89, 102
 Chini L., 85, 86, 93, 94, 95
 Chirico V., 77
 Ciao A., 85
 Ciao C., 85
 Ciccarelli A., 75
 Ciccarelli V., 86
 Ciccone S., 91
 Cingolani A., 102, 106
 Cioni C., 45
 Cioni M., 45
 Cipriani F., 82, 86, 92
 Colella I., 102
 Colombo P., 90
 Comito D., 87
 Consilvio N.P., 102, 106
 Consolini R., 104
 Conti A., 99
 Corradi M., 83

 Corrente S., 85, 86, 93, 94, 95
 Corsello G., 90, 96, 103, 104
 Cosenza L., 105
 Cosenza L., 86
 Cotugno N., 105
 Cresi F., 99
 Cristofori F., 83, 85, 89, 102
 Cuomo B., 3, 57, 61, 62
 Cuppari C., 87
 Cutrera R., 32
 Cutrupi M.C., 87

 D'Alcamo A., 29
 D'Alfonso Y., 91
 D'Amico I., 87
 D'Errico D., 85
 D'Urbano L., 82
 D'Urbano L.E., 88, 100, 101
 Damiani E., 83
 De Angelis P., 100
 De Benedetti F., 88, 101
 de Benedictis D., 69
 De Benedictis F.M., 32, 69
 De Benedictis R., 88
 De Castro G., 92
 De Fiore L., 65
 De Luca F., 94
 De Marco G., 86
 De Nuntis P., 86
 De Robertis F., 89
 De Stefano A., 85
 Decimo F., 101
 Del Balzo F., 91
 Dell'Ira R., 85
 Della Penna M.R., 106
 Della Penna M.R., 93
 Dellepiane R.M., 88, 89
 Dellino A., 83, 85, 89, 102
 Dello Iacono I., 19, 53, 56, 95
 Di Bella C., 87
 Di Cesare S., 93
 Di Cosimo B., 84
 Di Costanzo M., 86
 Di Iorio L., 105
 Di Lorenzo G., 28, 29
 Di Matteo G., 93
 Di Pietro P., 32
 Di Pillo S., 102, 106
 Ditta V., 29
 Duse M., 8, 32, 91, 92

 El Oksha S., 17

 Faggioli R., 91
 Famiani A., 87
 Fanelli P., 85, 104
 Ferlisi A., 90, 104
 Ferrannini A., 83

 Ferrante G., 103
 Ferrara F., 90
 Ferrara R., 80
 Ferrari S., 93
 Ferraro M., 96
 Ferraù V., 87
 Fierro A., 98
 Fiocchi A., 83, 105
 Fiore F.P., 91, 102, 105
 Fischer A., 94
 Formica S., 82
 Franceschini F., 3, 57, 61, 62
 Francesconi M., 82
 Frediani T., 91
 Fundarò C., 38, 93
 Furcolo G., 95

 Gaiba G., 91
 Galanello R., 92
 Galli E., 53, 56
 Gallizzi R., 87
 Gaudi Megnetto L., 92
 Gentile T., 93
 Giagu N., 92
 Giancane G., 92
 Gianfrani C., 103
 Gianiorio P., 32
 Giannetti A., 82, 86, 92
 Giobbi B., 93
 Giorgio V., 38, 93, 100
 Giovanetti F., 15
 Giovannini M., 103
 Girasole A., 88
 Giurgola A., 84
 Gjomarkaj M., 96, 103
 Gravina P., 94
 Graziani S., 85, 86, 93, 94, 95
 Graziani V., 94
 Grossi S., 88
 Guarino M.D., 95
 Gulino A., 94
 Gulino A.L., 94
 Gulino F.A., 94

 Host C., 96

 Iannini R., 85, 86, 93, 94, 95
 Indinnimeo L., 8, 32
 Indirli G.C., 32

 Koch P.L., 101

 La Grutta S., 32, 90, 96, 103
 La Rocca M., 85, 86, 93, 94, 95
 La Rosa M., 32
 Lapidari A., 17
 Lassandro G., 13
 Laurito E.M., 85



- Lazzari S., 8, 91
Leonardi L., 8
Leonardi L., 91
Leto-Barone M.S., 29
Liberatore G., 93
Limongelli M.G., 95
Liotta A., 90, 96, 104
Lo Giudice G., 87
Loffredo M.S., 83, 89, 102
Logrillo V.P., 83, 89, 102
Longhi R., 32
Longo G., 42
Loroni L., 94
Lougaris V., 77
Lucarelli S., 91
Luciano R., 88, 101

Macri F., 34
Maggio M.C., 90, 104
Magnolia M.G., 80, 82
Maiello N., 101
Mainetti M., 96
Majorana M., 95
Malandra L., 85
Malavventura C., 96
Malizia V., 96
Manca V., 92
Mancini S., 100, 101
Mandelli M., 103
Mandrioli P., 86
Mansueto P., 29
Marangoni B., 84
Mari A., 80
Marseglia G.L., 28
Marsili C.B.L., 49
Martelli A., 17, 56
Martino S., 14, 104
Martire B., 13
Marzollo R., 104
Masi M., 82, 86, 92
Mazzina O., 105
Mazzoleni S., 96, 97, 98
Melillo E., 99
Menna G., 98
Menna L., 98
Miano S., 88
Miceli Sopo S., 32, 38, 78, 93, 100
Micieli R., 91
Miglioranza P., 32
Milani M., 65
Minasi D., 35, 99
Minò G., 105
Miraglia del Giudice M., 32, 101
Monaco F., 8, 32, 91
Montalbano A.M., 103
Montaldo P., 99
Montana G., 90
Monti G., 72, 99
Mori F., 40
Moschese V., 85, 86, 93, 9, 95, 104
Munafò C., 87

Muro 85 S., 85

Natale M.P., 102
Neri E., 42
Nespoli L., 87
Nettis E., 83
Nicolosi L., 82
Nicosia S., 104
Nocerino G., 99, 100
Nocerino R., 86, 103
Nosetti L., 87
Novembre E., 40

Onesimo R., 38, 93, 100

Pacciani V., 86
Pace E., 96, 103
Pagani J., 88
Pagliarunga C., 102
Pajno G.B., 77
Palazzo A., 102
Palazzo P., 80
Paone F.M., 105
Papa R.E., 8
Paravati F., 9., 99
Parente C., 95
Pascali A., 88
Passariello A., 86, 105
Passaro M., 105
Patria M.F., 88, 89
Patrizi A., 92
Pautasso S., 99
Pavesi P., 88, 89
Pecorari L., 91
Pedrazzini A., 87
Pellegrino K., 43, 82, 88, 100, 101
Pellino V., 85
Peltran A., 99
Pepe I., 29
Pertici L., 85
Pession A., 82, 104
Petagna M.C., 99
Pezzulo A., 101
Piancatelli D., 93
Pierantozzi A., 94
Pietrogrande M.C., 88, 89, 104
Pigatto P.D., 49
Pingitore G., 28
Pingitore G.G., 47
Pinna M., 85
Piovan V., 96, 97
Pisano V., 92
Pitrolo E., 99
Pizzoli M., 88
Plebani A., 77, 104
Podda R.A., 92
Policicchio G., 97
Politi D., 29
Polito A., 105
Pomponi D., 80
Povesi Dascola C., 61, 83, 101

Pratticò L., 99
Prete P., 86
Privitera F., 94
Procacci R., 102
Procaccini A., 88
Procopio V., 87
Profita M., 96, 103
Pucci N., 28, 104
Pugliatti F., 87
Putti C., 104
Puxeddu E., 92
Puzone C., 105

Quarantino D., 80
Quinti I., 104

Radzik D., 7, 32
Rafaianni C., 80
Raggi V., 11
Randazzo jr A., 99
Rapacciuolo L., 86
Rapino D., 102, 106
Ravà L., 88
Rea F., 105
Reggiani L., 23
Remondini D., 82
Renna S., 32
Rettani G., 103
Riccardi C., 88, 101
Ricci G., 5, 82, 86, 92
Rieux-Laucat F., 85
Rigoli L., 87
Rinaldi L., 101
Rini G.B., 29
Riva E., 103
Rizzi D., 102
Rizzo D., 100
Rizzo L., 85
Rizzo M., 29
Roman B., 84
Romeo D., 87
Rondanini G.F., 84
Rondelli R., 104
Roscioni S., 85
Rossi P., 87
Rubino M., 80, 82
Rubino R., 102
Rugiano A., 92
Ruotolo S., 51, 86, 103, 105
Russo A.F., 85
Russo F., 100

Sabino L., 88
Sala M., 103
Salpietro A., 87
Salpietro D.C., 87
Santullo A., 91
Saponara I., 82
Scala E., 80
Scala G., 75
Scaparrota A., 106

Scollo M., 97
Severini N., 80, 82
Sferrazza M.C., 90, 103, 104
Siani P., 82
Silenzi R., 85, 86, 93, 94, 95
Simeone G., 26, 28
Soresina A., 104
Soresina A., 77
Soscia F., 92
Sotgiu A., 82
Spadaro G., 104
Spadavecchia L., 89, 102, 104
Spagnuolo C., 106
Spanti L., 82
Sterpeta L.M., 85

Tajana G., 64
Tajè S., 87
Tambucci R., 105
Tardi M., 86, 103, 105
Tedeschi G., 91, 102, 105
Terracciano L., 83, 105
Terrin G., 86, 105
Tesse R., 102
Tosca M.A., 73
Tosti R., 88
Tovaglieri N., 87
Tovo P.A., 99
Tozzi A., 88
Tranchino V., 105
Tripodi S., 70
Trizzino N., 104
Tronci T., 83, 85, 89, 102
Troncone R., 86, 103, 105
Tschumperlin B., 84

Ugazio A.G., 104
Ursini G.R., 106

Valentini A., 94
Varanese L., 101
Varricchio E., 95
Vecchi C., 92
Venturi I.A., 94
Verini M., 102, 106
Vetrano G., 95
Vicchio P., 87
Viegi G., 90, 96, 103
Villa M.P., 88
Visconti G., 85
Vocca I., 103

Yammine M.L., 85, 86, 93, 94, 95

Zaffiro A., 80
Zampogna S., 32
Zamuner E., 94
Zennaro D., 80
Zicari A.M., 28
Zicchinella D., 80
Zorzi C., 97