

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Luciana Indinnimeo

Past President
Francesco Paravati

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Iride Dello Iacono

Consiglieri
Salvatore Barberi, Umberto Pelosi,
Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

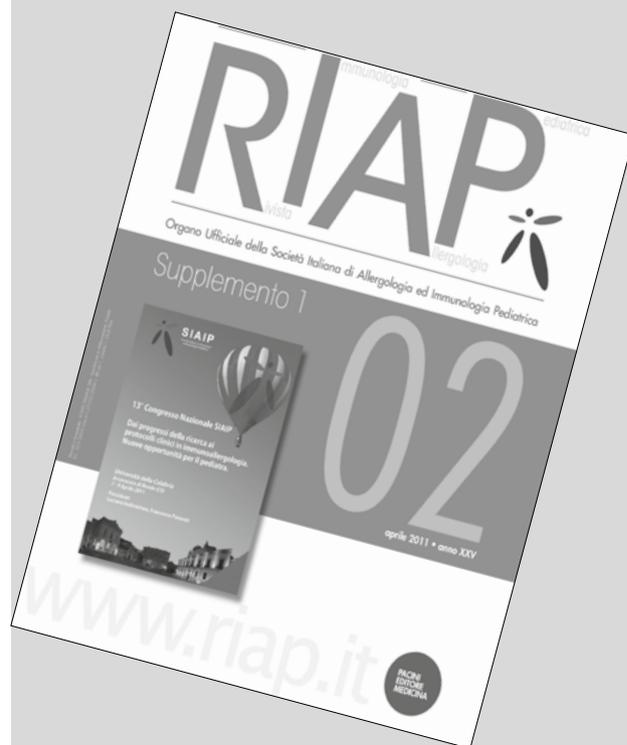
Supplemento 1

02

aprile 2011 • anno XXV

13° CONGRESSO NAZIONALE
SIAIP 2011

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 2011

per i non soci sono i seguenti:

Italia: Euro 75; Estero: Euro 85;

Singolo fascicolo: Euro 30.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it

<http://www.pacinimedica.it>

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

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

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



Finito di stampare nel mese di Marzo 2011
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it



SIAIP

Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica

13° Congresso Nazionale SIAIP

Dai progressi della ricerca ai
protocolli clinici in immunoallergologia.
Nuove opportunità per il pediatra.

Università della Calabria
Arcavacata di Rende (CS)
7 - 9 Aprile 2011

Presidenti
Luciana Indinnimeo, Francesco Paravati

con il patrocinio di



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



PRESIDENTI

Luciana Indinnimeo, Francesco Paravati

COMITATO ORGANIZZATORE

*Rete Allergologica Pediatrica Calabrese SIAIP
coordinatore Domenico Minasi*

COMITATO SCIENTIFICO

Consiglio Direttivo SIAIP

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente:

Luciana Indinnimeo

Past President:

Francesco Paravati

Vice Presidente:

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere:

Iride Dello Iacono

Consiglieri:

Salvatore Barberi, Umberto Pelosi, Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

Segretario:

Salvatore Barberi

Revisori dei conti:

Gian Luigi Marseglia, Rachele Antignani

COMITATO ORGANIZZATORE LOCALE

*Salvatore Canepa, Franco Castellano, Umberto Corapi, Giampaolo De Luca,
Leonardo De Luca, Sergio Lucieri, Franco Mammi, Franco Milillo, Maria Panebianco,
Vittoria Pascale, Ettore Provenzano, Ernesto Saullo, Gianfranco Scarpelli,
Domenico Sperli, Roberto Trunfio, Graziella Sapia, Vincenzo Zappia*



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Biomedica srl

Via L. Temolo 4 - 20126 Milano

Tel. 02/45498282 Fax 02/45498199

e-mail: congressosiaip@biomedica.net

www.biomedica.net - www.congresso.siaip.it

Giovedì 7 aprile 2011 - ore 11,00-13,30

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

Alimenti, allergia, intestino (1ª parte)

Presiede
Giuseppe di Mauro

Conducono
Giovanni Barberio, Tullio Frediani

Vomito, coliche, stipsi e... altro, conta davvero l'allergia?

N. Maiello, R. Salzano, F. Santaniello

Napoli

La malattia da reflusso gastroesofageo, la stipsi e le coliche sono le più comuni patologie che colpiscono il tratto gastrointestinale del lattante e del bambino piccolo. In un piccolo sottogruppo di soggetti è possibile dimostrare come tali sintomi possano essere innescati da allergia alimentare (AA), in genere non IgE mediata. Per le similarità fenotipiche tra il lattante con AA e i disordini idiopatici gastrointestinali e per la mancanza di markers diagnostici probanti, l'AA non è sempre riconosciuta; fortunatamente queste AA sono spesso transitorie¹.

Esiste un rationale immunologico alla base di questi disturbi?

La peristalsi gastrointestinale è sotto il controllo di una sofisticata rete neuronale, il sistema nervoso enterico (ENS). Cellule chiave nelle reazioni allergiche vs alimenti, immediate e ritardate, sono le mastcellule. Esse sono situate in una sorta di stretta contiguità con i neuroni enterici e possono influenzare la funzione nervosa tramite il rilascio di mediatori che portano ad attivazione di riflessi neurali capaci di agire, a loro volta, sulla motilità intestinale e causare disfunzioni della peristalsi. Di recente descrizione è il ruolo delle mastcellule nell'esofagite eosinofila (EE): nel muscolo liscio di pazienti affetti da EE sono state rilevate molte mastcellule triptasi positive che esprimono TGF- β 1, esso incrementa la contrattilità delle cellule del muscolo esofageo umano in vitro².

Le Caratteristiche cliniche generali di disordini della motilità proteine alimentari indotti nel lattante e nel bambino piccolo sono riportate in

Reflusso gastroesofageo (RGE)

Il RGE consiste in un involontario, passivo afflusso di contenuto gastrico nell'esofago, più della metà dei lattanti rigurgitano latte nel primo mese di vita. L'APLV è stata suggerita come il fattore etiologico di circa il 40% delle malattie da reflusso gastroesofageo diagnosticate nel lattante e nel bambino piccolo. Il NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) e l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) hanno approntato un international consensus sulla diagnosi e la terapia della malattia da RGE in età pediatrica basato sullo studio sistemico delle migliori evidenze della letteratura. Sono stati presi in esame più di 600 lavori. Gli estensori affermano che una diagnosi di RGE fisiologico non può essere posta in un lattante con vomito e scarso accrescimento. Essi suggeriscono, nel lattante con normale esame fisico ma scarso aumento di peso, di raccogliere una storia dietetica e praticare: esame delle urine, completa conta dei bianchi, valutazione di elettroliti sierici, azotemia, creatininemia⁴. Altri test si dovranno basare sulla storia clinica o sui risultati dei test di screening. Dopo aver escluso altre cause, un trattamento empirico di 2 settimane a base di idrolisati spinti di latte vaccino o aminoacidi è ragionevole in casi selezionati anche se evidenze a supporto di questa gestione terapeutica sono limitate. La maggior parte dei bambini migliora intorno ai 12-18 mesi di età, tale periodo coincide con l'età media di remissione dell'APLV.

Stipsi

La stipsi è alla base di circa il 3% di tutte le visite ambulatoriali pediatriche generali e fino al 25% di tutti i casi visite in un centro di

Tab. I. Caratteristiche cliniche generali di disordini della motilità proteine alimentari indotti nel lattante e nel bambino piccolo.

Precoce inizio dei sintomi entro il 1 anno di vita, mancata risposta alla terapia medica standard, significativo miglioramento dopo eliminazione delle PLV dalla dieta del lattante (formule ipoallergeniche) o della madre nutrice (dieta di eliminazione della madre) Recidiva dei sintomi dopo reintroduzione della proteine alimentari responsabile dei sintomi Coexistono coliche infantili, sintomi di RGE stipsi (meccanismo di AA non IgE mediato)
Malattia da reflusso gastroesofageo Frequenti rigurgiti, spesso abbondanti in volume, spesso associati ad avversione per l'alimento e ad distress durante il pasto Evidenza istologica di RGE con eosinofilia tissutale minore (< 5 eosinofili/HPF), iperplasia dello strato basale, neutrofilia tissutale ed erosione epiteliale Miglioramento significativo dei sintomi dopo 2-4 settimane di dieta con formule ipoallergeniche DD = esofagite eosinofila
Stipsi Stipsi moderata-grave, peggioramento dei sintomi dopo la 1 introduzione dietetica di proteine del latte vaccino, sforzi eccessivo alla defecazione, nonostante una consistenza delle feci apparentemente morbida, irritabilità prima della defecazione Richiesta di alte dosi di lassativi o clisteri nei primi 12 mesi di vita Biopsia rettale: presenza di eosinofilia mucosale (proctocolite eosinofila) Manometria: alto tono dello sfintere nasale interno a riposo DD: Malattia di Hirschsprung, malformazioni anorettali, stipsi da transito lento
Coliche infantili Esordio nelle prime settimane di vita in lattanti allattati al seno, pianto persistente per più di 3 ore al giorno oltre i 3 mesi di età, di solito associate con sintomi da GER e frequente rigurgito Comportamento aversivo nei confronti dell'alimento e stress durante l'alimentazione Basso aumento del peso corporeo e ritardo della crescita L'irritabilità può fluttuare in base alla dieta materna (es assunzione di latte vaccino) DD: disturbi dello sviluppo neurologico





gastroenterologia pediatrica di 3 livello. Essa nel 97% dei casi è su base funzionale. Una stipsi minore, non allergica si ha nella transizione dal latte materno al latte formulato, infatti il latte vaccino ha un alto rapporto caseina/sieroproteine ed alti livelli di acido palmitico che agiscono negativamente sulla consistenza delle feci. Anche una assenza di oligosaccaridi prebiotici bifidogeni nel latte formulato può essere alla base di una stipsi infantile. Nell'approccio diagnostico alla stipsi cronica è fondamentale escludere cause anatomiche che ostacolano una normale defecazione o il morbo di Hirschsprung. Anche se l'APLV è stata suggerita quale causa di stipsi nei lattanti e nei bambini, non esistono evidenze conclusive sull'associazione fra APLV e stipsi, inoltre alcuni studi hanno negato che esista una associazione tra atopia e stipsi⁵. In una review di Crowley et al.⁶ sono state esaminate le evidenze circa un ruolo delle proteine del latte vaccino nella stipsi funzionale cronica del bambino. Sono stati identificati 127 articoli, di questi, solo 7 incontravano i criteri di inclusione. I risultati di questa review supportano l'ipotesi che una parte dei bambini con stipsi cronica funzionale rispondono bene all'eliminazione delle PLV dalla dieta, in ogni caso le evidenze sono limitate. Di recente sono stati pubblicati 2 studi sui rapporti stipsi cronica e APLV, che hanno confermato l'associazione in un gruppo ristretto di bambini^{7,8}. Nelle linee NICE⁹ per la gestione della stipsi del lattante e del bambino si consiglia di non usare alcun intervento dietetico da solo come prima linea di trattamento: una dieta di eliminazione per il latte vaccino va condotta solo su consiglio dei servizi specializzati competenti in materia. In queste stesse linee guida si afferma che, se all'anamnesi o all'esame fisico si evidenzia una alterata crescita, oltre a trattare la stipsi, è necessario escludere una eventuale celiachia o un ipotiroidismo.

Coliche gassose

Le coliche gassose affliggono circa il 19% dei lattanti nei primi mesi di vita, la loro etiologia è multifattoriale. Nel loro determinismo hanno un ruolo molto importante sia fattori comportamentali (psicologici e sociali) che fattori biologici (AA e dismotilità intestinale) che agiscono su bambini predisposti all'ipersensibilità e alla iperalgesia. Recenti studi hanno ipotizzato che alla base delle coliche nel lattante ci sia un aberrante microbiota intestinale che influenza la funzione motoria intestinale e la produzione di gas¹⁰. Esistono delle evidenze in base alle quali le coliche gassose siano correlate all'AA (in genere non IgE mediata)¹¹, a volte esse sarebbero la prima manifestazione clinica di malattia atopica, ma l'entità di questa relazione non è ben definita. Circa il 25% dei lattanti con sintomi moderati-gravi soffrono di APLV e migliorano dopo dieta ipoallergenica (latte materno con madre a dieta ipoallergenica o idrolisati spinti o aminoacidi). Tali diete dovranno essere eventualmente riservate, in un trial empirico di 2 settimane, ai lattanti con gravi coliche e coesistenza di gravi sintomi atopici come eczema, wheezing, rinite allergica e RGE. Le attuali evidenze, peraltro di scarsa qualità e spesso in conflitto tra loro, suggeriscono che modifiche dietetiche possono ridurre le coliche solo in una minoranza veramente piccola di lattanti. Al momento, possiamo affermare che si deve evitare di porre in atto interventi nutrizionali nella maggior parte dei bambini affetti da coliche¹².

E altro: In un recente studio¹³ è stato dimostrato che una dieta di eliminazione ristretta deve essere presa in considerazione in tutti i bambini affetti da ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder): se il bambino reagisce favorevolmente alla dieta si porrà la diagnosi di ADHD indotta da alimenti; esso dovrà essere sottoposto ad un test di scatenamento per stabilire a quale alimento effettivamente reagisca; se il bambino non mostra miglioramenti sarà sottoposto alle terapie standard consigliate per questa patologia.

Conclusioni

Esistono delle evidenze cliniche, sia pure non inoppugnabili, che supportano l'esistenza di un legame tra allergia e alterazioni della motilità intestinale. La grande sfida che il pediatra deve affrontare consiste nell'identificare il sottogruppo di pazienti in cui i sintomi sono sostenuti dall'AA e gestirlo in modo corretto. La sensibilizzazione allergica, infatti, non deve essere sovrastimata, come accade, portando con facilità ad incongrue, inutili e, quindi dannose diete di eliminazione.

Bibliografia

- 1 Heine RG. *Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:383-91.
- 2 Aceves SS, Chen D, Newbury RO, et al. *Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF-β1, and increase esophageal smooth muscle contraction*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1198-204.
- 3 Hyman PE, Milla PJ, Beninga MA, et al. *Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler*. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
- 4 Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- 5 Simeone D, Miele E, Boccia G, et al. *Prevalence of atopy in children with chronic constipation*. *Arch Dis Child* 2008;93:1044-7.
- 6 Crowley E, Williams L, Robert T, et al. *Evidence for a role of cow's milk consumption in chronic functional constipation in children: Systematic review of literature from 1080 to 2006*. *Nutrition & Dietetics* 2008;65:29-35.
- 7 Borrelli O, Barbara G, Di Nardo G, et al. *Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation*. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:454-63.
- 8 El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, et al. *Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e407.
- 9 *Constipation in children: The diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11807/45626/45626.pdf>.
- 10 Savino F, Tarasco V. *New treatments for infant colic*. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:791-7.
- 11 Hill DJ, Hosking CS. *Infantile colic and food hypersensitivity*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl):S67-76.
- 12 JN Critch; Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee. *Infantile colic: Is there a role for dietary interventions?* *Paediatr Child Health* 2011;16:47-9.
- 13 Pelsser LM, Frankena K, Toorman G, et al. *Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2011;377:494-503.

Quando il cibo può diventare un nemico: l'allergia al grano, ai legumi e al riso.

C. Alessandri, M.L. Bernardi, R. Ferrara, M. Liso, P. Palazzo, D. Pomponi, C. Rapaiani, M. Santoro, E. Scala, D. Zennaro, A. Mari.
Centro di Allergologia Molecolare, IDI-IRCCS, Roma, Italia

Durante lo svezzamento, il grano e il riso sono tra i primi cereali a essere introdotti nella dieta di un bambino, e alcuni legumi quali la soia e le carrube possono essere scelti come alimenti sostitutivi nella dieta del bambino allergico alle proteine del latte vaccino.

L'argomento, allergia ai cereali e ai legumi, se affrontato dal punto di vista dell'allergologia molecolare è assai vasto e complesso.

Il compito del pediatra è quello di cercare di conciliare la puericultura, intesa come scienza della alimentazione e protezione del bambino, atta a garantirne tutti i fabbisogni nutrizionali indispensabili alla corretta crescita, con le insidie legate al possibile riconoscimento di proteine allergeniche, presenti in fonti allergeniche solo in apparenza tra loro diverse, valutando tempi e modi migliori per l'introduzione di nuovi alimenti¹.

Questa relazione si baserà prevalentemente su casi clinici. Di seguito sono fornite alcune nozioni di base sull'allergia al grano.

Il grano (*Triticum aestivum*) è il cereale maggiormente consumato nel mondo, seguito da altri cereali quali il mais, il riso, l'orzo, la segale, l'avena. I cereali appartengono alla famiglia delle Graminacee: il polline può essere responsabile di allergia respiratoria, mentre i semi, da sempre usati nell'alimentazione umana, possono rendersi responsabili di allergia alimentare.



L'allergia alimentare al grano, in base al meccanismo immunologico che la determina, può essere suddivisa in allergia IgE mediata, interessante l'apparato gastrointestinale, la cute, l'apparato respiratorio e in allergia non IgE mediata interessante l'apparato intestinale e/o la cute attraverso patologie quali la celiachia, la dermatite erpetiforme di Duhring, l'enterocolite allergica da grano (FPIES)².

La prevalenza della sensibilizzazione IgE-mediata al grano, in età pediatrica, a seconda degli studi e delle popolazioni esaminate si aggira dallo 0,5% al 9%^{3,4}.

Esaminando in tempo reale la prevalenza di sensibilizzazione in Europa (www.allergome.org dati rilevati il 19-02-2011) appare attestarsi al 14,36% (420 pazienti su 2.927 soggetti studiati per sospetta allergia al grano - Tri. a.).

L'allergia al grano può insorgere nel primo anno di vita, interessando l'8% della popolazione infantile, scomparendo per lo più intorno ai 3 anni⁵⁻⁷ o proseguire o comparire successivamente nella popolazione adulta (2%)^{3-5,8}.

La maggioranza dei bambini allergici al grano è affetta da dermatite atopica. I sintomi presentati all'ingestione dell'alimento sono immediati (orticaria - angioedema, asma, vomito, diarrea, anafilassi) o ritardati quali riaccensione/peggioramento della dermatite atopica^{9,10} o orticaria da contatto IgE mediata indotta dall'applicazione topica di prodotti contenenti proteine allergeniche del grano usate come emulsionanti (ad es. proteine idrolizzate di grano)^{11,12}.

Alcune forme particolari di allergia sono rappresentate dalla FDEIA (anafilassi indotta dallo sforzo fisico) e dall'asma del panettiere, tipica malattia professionale dell'adulto.

Può esistere cross reattività tra alcuni allergeni contenuti nei pollini e quelli contenuti nella farina di grano¹³⁻¹⁵.

Impiegando le abituali tecniche diagnostiche (prick test e IgE specifiche per estratti) è difficile poter distinguere un bambino con allergia alimentare al grano da uno con semplice sensibilizzazione respiratoria. L'allergologia molecolare, tramite microarray con proteine allergeniche provenienti dal polline delle graminacee e dal seme del grano rappresenta, insieme alla storia clinica del paziente, un utile strumento per risolvere questi dubbi^{16,17}.

Nel polline del grano sono contenute 8 proteine allergeniche, nel seme del grano sono descritte invece 35 proteine allergeniche (www.allergome.org dati rilevati il 19-02-2011) classificate in base alla loro funzione e ad altre loro proprietà. Circa l'80% di queste molecole, presenti nel seme, appartiene al gruppo delle "seed storage protein", proteine destinate alla germinazione e alla crescita della pianta.

In base alla loro differente solubilità, sono stata suddivise, dal punto di vista biochimico, in tre principali gruppi:

- albumine: solubili in acqua;
- globuline: solubili in soluzioni saline;
- prolamine comprendenti:
 - gliadine (α , β e γ gliadina): solubili in soluzioni idroalcoliche;
 - glutenine: solubili in soluzioni alcaline o acide, suddivise in subunità ad alto (HMW) e basso peso molecolare (LMW).

Molti ricercatori hanno tentato, nel corso degli anni, di attribuire la responsabilità di una determinata reazione allergica a singole proteine del grano¹⁸⁻²⁰ ed in particolare a Tri. a. 14 appartenente alla famiglia delle Lipid Transfer Proteins e da alcuni implicata, oltre che in casi di anafilassi generalizzata, anche nell'asma del panettiere²¹.

Meno definito sembra il ruolo delle proteine del frumento coinvolte nella FDEIA, la maggiore responsabilità sarebbe stata attribuita all'omega 5 gliadina (Tri. a. 19) anche se in altri casi è stato evidenziato il coinvolgimento di altre proteine²⁰.

Non esistono rapporti tra celiachia ed allergia immediata al grano: le IgA dei celiaci e le IgE dei pazienti con reazione IgE mediata riconoscono epitopi diversi²² tuttavia è possibile la coesistenza di queste due patologie.

È importante, infine, conoscere le modificazioni biochimiche a cui può andare in contro questo alimento se sottoposto a cottura o digestione perché, ad esempio, la cottura sembra esaltarne le capacità allergeniche^{24,25}.

I genitori spesso chiedono al pediatra se esistono cereali alternativi da somministrare in caso di allergia al grano.

Dieci anni fa Sicherer²⁶ descrisse la probabilità del 20% di cross reattività tra cereali diversi (grano, riso, orzo), oggi utilizzando l'allergologia molecolare e caratterizzando il paziente e gli allergeni cui reagisce, questa probabilità può essere ulteriormente delineata e limitata (www.allergome.org).

Il grano saraceno, (*Fagopyrum esculentum*, famiglia delle Polygonaceae) non è un cereale e può essere consumato in alternativa al grano, perché, pur costituendo comunque una fonte allergenica²⁷, non condivide proteine con il frumento.

Il kamut è invece un'antica specie di grano (*Triticum turgidum ssp. polonicum*) che conserva tutte le caratteristiche allergeniche e può indurre gravi reazioni.

Molto spesso, ascoltando la storia clinica di un paziente, si può giungere a conclusioni errate attribuendo ad un alimento, es. al grano, la responsabilità della reazione, dimenticando invece che quell'alimento può essere preparato con l'aggiunta di altri allergeni. In tali occasioni, un sistema di diagnostica molecolare, comprensivo di numerose molecole allergeniche, può essere prezioso per istruire l'anamnesi verso la soluzione del problema.

Sono state descritte gravi reazioni dovute all'ingestione di alimenti a base di grano, ma contenenti acari es. nella pancake syndrome²⁸ o contenenti farina di lupino o di soia²⁹ usate per preparare e migliorare l'impasto, o è stata descritta asma nei fornai indotta dagli enzimi provenienti da lieviti impiegati per la preparazione del pane³⁰.

Non vanno dimenticati il latte e l'uovo o i semi spesso aggiunti al pane: sesamo, noci, arachidi, papavero.

I legumi

I legumi sono piante appartenenti alla famiglia delle Fabacee o Leguminose di cui generalmente mangiamo i semi (piselli, lenticchie, fagioli, soia, lupini, arachidi, carrube). L'allergia a queste piante può essere di tipo respiratorio per inalazione dei pollini (rara) e di tipo alimentare, assai più frequente, per ingestione dei semi. Anche in questo caso, secondo la proteina implicata, possono esistere co-riconoscimenti, ma quasi mai è necessario escludere tutti i legumi dalla dieta del bambino che ha presentato reazione verso uno di essi.

Bibliografia

- 1 Poole JA, Barriga K, Leung DY, et al. *Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy*. Pediatrics 2006;117:2175-82.
- 2 Chaabane M, Bidat E, Chevallier B. *A new case of food protein-induced enterocolitis syndrome*. Arch Pediatr 2010;17:502-6.
- 3 Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. *Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort*. Clin Exp Allergy 2008;38:493-500.
- 4 Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. *The prevalence of plant food allergies: A systematic review*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1210-8.
- 5 Ramesh S. *Food Allergy Overview in Children*. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:217-30.
- 6 Keet CA, Wood RA. *Food allergy and anaphylaxis*. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:193-212.
- 7 Lack G. *Food allergy*. N Engl J Med 2008;359:1252-60.
- 8 Sampson HA. *Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:717-28.
- 9 Majamaa H, Moiso P, Holm K, et al. *Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE*. Allergy 1999;54:851-6.
- 10 Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. *Antigliadin IgE-indicator of wheat allergy in atopic dermatitis*. Allergy 2000;55:386-91.
- 11 Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, et al. *Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:126-30.
- 12 Hann S, Hughes M, Stone N. *Allergic contact dermatitis to hydrolyzed wheat protein in a cosmetic cream*. Contact Dermatitis 2007;56:119-20.



- ¹³ Donovan GR, Baldo BA. *Crossreactivity of IgE antibodies from sera of subjects allergic to both ryegrass pollen and wheat endosperm proteins: evidence for common allergenic determinants.* Clin Exp Allergy 1990;20:501-9.
- ¹⁴ Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK, et al. *Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:341-51.
- ¹⁵ Sander I, Raulf-Heimsoth M, Duser M, et al. *Differentiation between cosensitization and cross-reactivity in wheat flour and grass pollen-sensitized subjects.* Int Arch Allergy Immunol 1997;112:378-85.
- ¹⁶ Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, et al. *Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis.* Allergy 2009;64:1030-7.
- ¹⁷ Radauer C, Adhami F, Furtler I, et al. *Latex-allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy.* Mol Immunol 2011;48:600-9.
- ¹⁸ Simonato B, De Lazzari F, Pasini G, et al. *IgE binding to soluble and insoluble wheat flour proteins in atopic and non-atopic patients suffering from gastrointestinal symptoms after wheat ingestion.* Clin Exp Allergy 2001;31:1771-8.
- ¹⁹ James JM, Sixbey JP, Helm RM, et al. *Wheat α -amylase inhibitor: a second route of allergic sensitization.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:239-44.
- ²⁰ Pastorello EA, Farioli L, Conti A, et al. *Wheat IgE-Mediated Food Allergy in European Patients: α -Amylase Inhibitors, Lipid Transfer Proteins and Low-Molecular-Weight Glutenins.* Int Arch Allergy Immunol 2007;144:10-22.
- ²¹ Palacin A, Quirce S, Armentia A, et al. *Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:1132-8.
- ²² Constantin C, Huber WD, Granditsch G, et al. *Different Profiles of Wheat Antigens Are Recognised by Patients Suffering from Coeliac Disease and IgE-Mediated Food Allergy.* Int Arch Allergy Immunol 2005;138:257-66.
- ²³ Constantin C, Touraev A, Heberle-Bors E, et al. *Detection of antigens reactive to IgE and IgA during wheat seed maturation and in different wheat cultivars.* Int Arch Allergy Immunol 2009;149:181-7.
- ²⁴ De Zorzi M, Curioni A, Simonato B, et al. *Effect of pasta drying temperature on gastrointestinal digestibility and allergenicity of durum wheat proteins.* Food Chem 2007;104:353-63.
- ²⁵ Simonato B, Pasini G, Giannattasio M, et al. *Food allergy to wheat products: the effect of bread baking and in vitro digestion on wheat allergenic proteins. A study with bread dough, crumb, and crust.* J Agric Food Chem 2001;49:5668-73.
- ²⁶ Sicherer SH. *Clinical implications of cross-reactive food allergens.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:881-90.
- ²⁷ Heffler E, Nebiolo F, Asero R, et al. *Clinical manifestations, co-sensitizations, and immunoblotting profiles of buckwheat-allergic patients.* Allergy 2011;66:264-70.
- ²⁸ Sanchez-Borges M, Suarez-Chacon R, Capriles-Hulett A, et al. *Pancake Syndrome (Oral Mite Anaphylaxis).* World Allergy Organiz J 2009;2:91-6.
- ²⁹ Campbell CP, Yates DH. *Lupin allergy: a hidden killer at home, a menace at work; occupational disease due to lupin allergy.* Clin Exp Allergy 2010;40:1467-72.
- ³⁰ Valdivieso R, Subiza J, Subiza JL, et al. *Bakers' asthma caused by alpha amylase.* Ann Allergy 1994;73:337-42.

Allergie alimentari rare

I. Dello Iacono

Unità Operativa di Pediatria ed Allergologia Pediatrica Ospedale "Fatebenefratelli", Benevento

Se esaminiamo l'epidemiologia dell'Allergia Alimentare (AA) in differenti Paesi, notiamo che: a) esiste un'ampia variazione geografica nella prevalenza, la quale non è necessariamente spiegata dalla differente esposizione allergenica; b) un'aumentata esposizione nelle prime epoche della vita non è sempre direttamente correlata ad una aumentata sensibilizzazione; c) equivalente sensibilizzazione nelle prime epoche della vita può condurre ad una differente prevalenza dell'allergia alimentare in epoca successiva¹.

La prevalenza dell'allergia nei confronti degli allergeni alimentari comuni, frequentemente ingeriti, appare variare ampiamente, anche in Europa e non è chiaramente correlata ai livelli di consumo². Se noi guardiamo alla prevalenza delle reazioni allergiche clinicamente evidenti alle arachidi, ad esempio, constatiamo che, nel Regno Unito e

negli USA è dell'1,5%³, molto più elevata che in Israele, laddove è dello 0,04%; il consumo di arachide, pro/capite, è sicuramente maggiore in USA (17,13 g/capite/die) ma è simile nel Regno Unito (8,39 g/capite/die) ed in Israele (7,3 g/capite/die). Inoltre, i bambini israeliani, sono esposti in epoca veramente precoce a causa della popolarità di snack prodotti localmente, contenenti arachidi, il che è esattamente il contrario di quanto accade negli USA, in Europa ed in Gran Bretagna, in cui l'evitamento delle arachidi è incoraggiato fino all'età prescolare. Ciò potrebbe far dedurre che l'esposizione agli allergeni alimentari, nelle prime epoche della vita, possa essere correlata con una ridotta sensibilizzazione. Osservazioni contrastanti suggeriscono che abbiamo bisogno di studiare ulteriormente per stabilire se la sensibilizzazione agli allergeni alimentari sia da attribuire primariamente alla elevata esposizione allergenica nelle epoche precoci della vita o meno. La differenza della sensibilizzazione allergenica alimentare, tuttavia, nelle diverse comunità, potenzialmente, può derivare da molti altri fattori, quali la costituzione genetica, la precoce esposizione agli allergeni ambientali, il contatto con microrganismi, l'alimentazione del bambino e le pratiche dello svezzamento⁴. L'ingestione dei prodotti ittici è comune nella dieta degli USA, con un consumo pro capite di 15,6 lb nel 2002. Una indagine telefonica effettuata a 5529 famiglie statunitensi, per un totale di 14.948 individui di tutte le classi di età, ha dimostrato una prevalenza dell'allergia ai frutti di mare dello 0,1% nei bambini e del 2% negli adulti⁵. Nonostante l'onnipresenza del pesce nella dieta e la potenziale gravità di reazioni allergiche, nessuno studio ha specificamente stabilito l'incidenza delle allergie ai prodotti ittici nella popolazione generale.

Recentemente Sicherer et al.⁶ hanno esaminato tre studi che hanno utilizzato indagini su popolazione per stimare la prevalenza delle allergie alimentari comuni⁷⁻⁹ ed hanno mostrato percentuali globali di allergie self-reported come segue: arachidi, 0,8% negli USA ed 1% in Canada; frutta secca, 0,6% in USA ed 1,2% in Canada; sesamo, 0,1% per entrambi. Uno studio a Singapore e nelle Filippine¹⁰ ha usato simili questionari ed ha focalizzato l'attenzione su bambini dai 4 ai 6 anni e dai 14 ai 16 anni. È interessante rilevare che la percentuale di allergia alle arachidi ed alla frutta secca tra gli abitanti locali, era dell'ordine dello 0,5% e dello 0,3% rispettivamente (più bassi delle stime in USA ed in Canada) e che l'allergia ai frutti di mare, nei bambini, era riportata dell'ordine dello 0,5% in Canada, dello 0,7% negli espatriati e del 4% nei bambini nati a Singapore e Philadelphia.

Il sesamo, allergene alimentare emergente negli USA, comporta un significativo rischio di reazioni severe, inclusa l'anafilassi¹¹. In una serie di casi, in Israele, il 30% dei pazienti allergici al sesamo, presentava anafilassi alla prima esposizione e tutti avevano meno di un anno di età¹². Di significativa preoccupazione clinica è il dato che l'allergia al sesamo può iniziare in bambini che sono troppo giovani per descrivere i loro sintomi e, pertanto, il rischio di severe reazioni risulta elevato¹³. In Israele, infatti, il sesamo è un alimento regolarmente consumato nella dieta e, pertanto, risulta essere la terza causa di AA dopo uovo e latte e la seconda causa di anafilassi, dopo il latte. Con l'immigrazione e la globalizzazione, più bambini americani vengono esposti al sesamo nella loro dieta, diventando, così, questo alimento una causa emergente di anafilassi severa negli USA.

La noce di cocco è un allergene che sta acquistando importanza negli USA. La ipersensibilità immediata verso la noce di cocco è un fenomeno relativamente nuovo, per la prima volta descritto in pazienti con allergia alla noce¹⁴. Questa AA resta, tuttavia, un evento raro, con un piccolo numero di casi segnalato¹⁵.

Nonostante l'anafilassi sia la più grave e temuta manifestazione delle allergie, i dati sulla sua epidemiologia sono veramente pochi, in specie nell'età pediatrica e pochissimi fanno riferimento alla popolazione italiana¹⁶. L'indagine conoscitiva multicentrica, eseguita nel 2007, dalla Commissione Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della Società italiana di Allergologia ed Immunologia pediatrica



(SIAIP), ha dimostrato che il latte ed i derivati sono gli alimenti più frequentemente responsabili sia della anafilassi che delle gravi reazioni allergiche generalizzate, cui seguono l'uovo, i semi ed i pesci. Più raramente l'anafilassi da alimenti, in questa indagine italiana, è risultata attribuibile a vegetali, carni e crostacei.

Il grano saraceno rappresenta un allergene alimentare emergente in Italia¹⁷; sono stati identificati tre distinti pattern con caratteristiche cliniche e laboratoristiche differenti, il che suggerisce che specifici allergeni potrebbero essere frequentemente associati con manifestazioni cliniche di varia severità.

Il lupino, un legume con buon valore nutrizionale, usato nell'industria alimentare, può causare reazioni allergiche gravi, anche anafilassi, più comunemente in pazienti con reattività crociata verso altri legumi¹⁸.

L'allergia alla carne rappresenta, ugualmente, una rara evenienza, la cui prevalenza, in alcuni paesi europei, tra cui l'Italia, potrebbe essere in aumento. Cross-reattività e cross-contaminazioni costituiscono aspetti critici, che dovrebbero essere presi seriamente in considerazione da allergologi¹⁹.

Molti altri allergeni alimentari vengono segnalati come responsabili di singoli casi di reazioni allergiche gravi. In sintesi, l'epidemiologia internazionale dell'allergia alimentare non è ben caratterizzata, ma i pochi dati disponibili puntualizzano sostanziali variazioni internazionali del rischio²⁰.

Bibliografia

- Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. *Food allergy: Is strict avoidance the only answer?* *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:415-22.
- Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, et al. *Perceived food allergy in children in 10 European nations.* *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290-5.
- Levy Y, Broides A, Segal N, et al. *Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel?* *Allergy* 2003;58:1206-7.
- Chapman J, Bernstein I, Lee R, et al.; American College of Allergy, Asthma, & Immunology. *Food allergy: a practice parameter.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3 Suppl 2):S1-68.
- Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. *Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey.* *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:159-65.
- Sicherer SH, Donald YM, Leung. *Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010.* *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:326-35.
- Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, et al. *US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up.* *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-6.
- Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, et al. *A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada.* *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1327-35.
- Shek LP, Cabrera-Morales EA, Soh SE, et al. *A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 Asian populations.* *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:324-31.
- Shek LP, Cabrera-Morales EA, Soh SE, et al. *A population based-questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 Asian populations.* *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:324-31.
- Stutius LM, Sheehan WJ, Rangsihienchai P, et al. *Characterizing the relationship between sesame, coconut and nut allergy in children.* *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1114-8.
- Dalal I, Binson I, Levine A, et al. *The pattern of sesame sensitivity among infants and children.* *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:312-6.
- Derby CJ, Gowland MH, Hourihane JO. *Sesame allergy in Britain: a questionnaire survey of members of the Anaphylaxis Campaign.* *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:171-5.
- Teuber SS, Peterson WR. *Systemic allergic reaction to coconut (Cocos nucifera) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: new coconut and walnut food allergens.* *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1180-5.
- Rosado A, Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, et al. *Anaphylaxis to coconut.* *Allergy* 2002;57:182-3.
- Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Anafilassi in pediatria.* Milano: Springer 2007.
- Heffler E, Nebiolo F, Asero R, et al. *Clinical manifestations, co-sensitizations, and immunoblotting profiles of buckwheat-allergic patients.* *Allergy* 2011;66:264-70.
- Campbell CP, Yates DH. *Lupin allergy: a hidden killer at home, a menace*

at work; occupational disease due to lupin allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1467-72.

- Restani P, Ballabio C, Tripodi S, et al. *Meat allergy.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:265-9.
- Sicherer SH, Leung DY. *Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010.* *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:326-35.

Anafilassi severa e alimenti: quando e perché

G.C. Indirli

Lecce

L'anafilassi può essere definita come "una grave reazione allergica sistemica o generalizzata, pericolosa per la vita"¹. Al fine di un più preciso inquadramento, sono stati definiti alcuni criteri clinici per la diagnosi:

- 1) esordio acuto (da minuti ad alcune ore) con coinvolgimento della cute o delle mucose o di entrambi + almeno uno dei seguenti sintomi:
 - a) compromissione respiratoria;
 - b) riduzione della pressione arteriosa o sintomi di disfunzione "end organ" [ipotonia (collasso), sincope, incontinenza];
- 2) due o più dei seguenti sintomi che si verificano rapidamente dopo l'esposizione ad un allergene ritenuto probabile per quel paziente (da minuti ad alcune ore):
 - a) interessamento della cute o delle mucose o di entrambi;
 - b) compromissione respiratoria;
 - c) riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati [ipotonia (collasso), sincope, incontinenza];
 - d) sintomi gastrointestinali persistenti;
- 3) riduzione della pressione arteriosa dopo l'esposizione ad un allergene conosciuto per quel paziente (da minuti ad alcune ore):
 - a) lattanti e bambini: bassa pressione sistolica per l'età o riduzione della pressione sistolica di più del 30%;
 - b) adulti: pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o riduzione di più del 30% dei valori basali².

Il quadro clinico dell'anafilassi può, comunque, variare da forme lievi a forme severe; per tale motivo, Sampson nel 2003³ ha proposto un "grading" della severità della stessa, distinguendo una forma lieve, una forma moderata e una forma severa, a seconda dell'intensità dei sintomi e segni a livello dei diversi organi coinvolti. La commissione Allergie Alimentari Anafilassi e Dermatite Atopica della SIAIP, nel 2005 ha elaborato ulteriormente questa classificazione fornendo le indicazioni terapeutiche per i diversi gradi di severità⁴. L'anafilassi rappresenta un evento non eccezionale nel bambino come nell'adulto: alcuni studi basati su questionari riportano una prevalenza dello 0,59% nella fascia di età tra 3 e 17 anni⁴. Nello studio di Bohlke su pazienti in età pediatrica (229.422 bambini e adolescenti inseriti in un sistema di sorveglianza sanitaria) vennero individuati 67 casi di anafilassi possibile o probabile attraverso un codice di diagnosi specifica (995,0 e correlati) e altri 18 casi identificati da codici diversi. Ciò porta a stimare un'incidenza di 10-15 casi/100.000 bambini/anno; il 42,4% degli episodi erano scatenati da un alimento, per cui l'incidenza di anafilassi da allergia alimentare dovrebbe essere di 4-6 casi/100.000/anno⁵. Sia lo studio di Novembre⁶ che l'indagine conoscitiva sull'anafilassi della Commissione SIAIP hanno dimostrato che gli alimenti rappresentano il fattore scatenante più frequente dell'anafilassi in età pediatrica. Uno studio retrospettivo del 1997 su 55 casi di anafilassi severa verificatisi in 50 pazienti di età compresa tra 1 e 19 anni ricoverati presso il Children's Hospital di Philadelphia dimostrò che il lattice era l'agente eziologico più frequente (27% dei casi), seguito dagli alimenti (25% dei casi), ma gli episodi che si erano verificati al di fuori dell'ospedale riconoscevano gli alimenti come causa più frequente (14 casi su 32)⁷. In un altro studio si dimostrava che il ricovero ospedaliero per anafilassi da alimenti era prevalente



nei gruppi di età tra 0 e 4 anni e tra 15 e 29 anni, con una netta prevalenza dei ricoveri per anafilassi da alimenti nel primo gruppo di età rispetto agli altri. Gli episodi fatali erano comunque rari (7 eventi fatali su 5007 ricoveri) ed erano concentrati nel gruppo di età 10-35 anni con solo un episodio sotto i 10 anni. Gli alimenti erano una causa rara di anafilassi fatale (6%)⁸.

Diversi sono i fattori che possono rendere severo un episodio di anafilassi da alimenti:

- 1) L'età: gli adolescenti e i giovani adulti costituiscono una categoria a rischio in quanto propensi a comportamenti alimentari contraddittori riguardo all'evitamento del "trigger" conosciuto e alla necessità di portare con sé l'autoiniettore di adrenalina^{9,10}.
- 2) Presenza di altre malattie concomitanti: i pazienti che soffrono di Asma in associazione all'allergia alimentare sono a rischio di reazioni pericolose per la vita. Nel lavoro di Bock su 32 casi di anafilassi fatale da alimenti, tutti i pazienti per i quali era possibile acquisire dati affidabili erano affetti da asma tranne uno¹¹. Nel lavoro di Sampson su 6 bambini con anafilassi fatale e 7 con anafilassi quasi fatale, tutti i pazienti erano affetti da asma ed erano in terapia con broncodilatatori¹². Altre malattie associate ad anafilassi severa da alimenti possono essere la mastocitosi e i disordini clonali delle mastocellule, nonché la presenza di rinite allergica e dermatite atopica severa.
- 3) L'uso di farmaci: l'uso di β -bloccanti e di ACE-inibitori può accentuare la severità dell'anafilassi e i primi rendono più difficile da trattare questa patologia.

Esistono poi altri fattori non legati al paziente che possono rendere severa l'anafilassi. L'allergia alle arachidi e alla frutta secca è implicata nella maggior parte delle anafilassi severe da alimenti. Nel lavoro di Bock¹¹, in 10 pazienti su 13, che presentarono anafilassi fatale o quasi fatale l'alimento responsabile erano le arachidi (in 4 casi) e le noci (in 6 casi). Il ritardo o la mancata somministrazione dell'adrenalina: Nello studio di Sampson¹² delle 13 reazioni anafilattiche da alimenti (6 fatali e 7 quasi fatali), 4 dei 6 bambini che morirono non avevano ricevuto l'adrenalina entro 1 ora dall'ingestione dell'allergene, mentre 6 dei 7 che sopravvissero l'avevano ricevuta entro 30 minuti. Anche la sede e il tipo di alimenti consumati ha un'importanza notevole: un numero significativo di reazioni fatali o quasi fatali sono causati da cibo servito in o fornito da ristoranti o aziende di forniture di pasti. Ma non sono rare le reazioni severe che si verificano a scuola; nello studio di Sampson¹², 4 delle 6 reazioni fatali si verificarono a scuola. La storia del paziente può fare rilevare diversi elementi associati con reazioni allergiche severe: appare più probabile che il bambino che ha avuto una reazione grave possa presentare in seguito più frequentemente una reazione più grave di chi ha presentato reazioni lievi⁴. Comunque più della metà delle morti per anafilassi da alimenti, secondo uno studio condotto nel Regno Unito si verificò in soggetti che avevano presentato in precedenza reazioni lievi, per cui il paziente non deve pensare che la reazione seguirà sempre lo stesso pattern o sarà sempre lieve⁹. Anche la quantità dell'allergene che ha provocato la precedente reazione ha la sua importanza, essendo un fattore di rischio per anafilassi severa l'aver avuto una reazione anafilattica con minime quantità dell'alimento o solo per contatto o inalazione.

Alcuni dati sul perché si verifichi l'anafilassi severa da alimenti ci

provengono dagli studi di biologia molecolare; sicuramente essere allergici agli allergeni "stabili" al calore e alla digestione, come le LTP e le Seed Storage Proteins aumenta il rischio di reazioni severe¹³. Uno studio molto interessante¹⁴ condotto su pazienti allergici alle arachidi e con l'impiego di un metodo Microarray, ha dimostrato che i pazienti con anafilassi severa riconoscevano un numero maggiore di epitopi sui peptidi di Ara h 1, Ara h 2 e Ara h 3 (seed storage proteins e allergeni maggiori delle arachidi). Inoltre i sieri dei soggetti con IgE dirette contro un numero maggiore di epitopi erano in grado di provocare una più intensa degranolazione dei basofili dopo stimolazione con estratto di arachide, dimostrando così una differenza funzionale delle IgE dei pazienti che riconoscevano un numero maggiore di epitopi e che avevano anafilassi più severa.

Un altro interessante studio ha messo in correlazione i livelli del PAF (Platelet-activating factor) che è un importante mediatore dell'anafilassi e l'attività del PAF acetylhydrolase (l'enzima che inattiva il PAF) con la severità dell'anafilassi; i livelli del PAF erano direttamente correlati con la severità dell'anafilassi e l'attività dell'enzima era inversamente correlata con la stessa. In particolare questa attività era significativamente più bassa nei soggetti con anafilassi fatale da arachidi rispetto a tutti i gruppi di controllo. Ciò dimostra che l'incapacità del PAF acetylhydrolase a inattivare il PAF può contribuire alla severità dell'anafilassi¹⁵.

Bibliografia

- 1 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;62:857-61.
- 2 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 Symposium*. Ann Emerg Med 2006;47:373-80.
- 3 Sampson HA. *Anaphylaxis and emergency treatment*. Pediatrics 2003;111:1601-8.
- 4 Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Indicazioni alla prescrizione e somministrazione dell'adrenalina nel bambino affetto da anafilassi*. RIAP 2005;9(3):11-19.
- 5 Bohlke K, Davis RL, de Stefano F, et al. *Epidemiology of anaphylaxis among children enrolled in a health maintenance organization*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:536-42.
- 6 Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. *Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features*. Pediatrics 1998;101:1-8.
- 7 Dibs SD, Baker MD. *Anaphylaxis in children: A 5-year Experience*. Pediatrics 1997;99:1-5.
- 8 Liew WK, Williamson E, Tang MLK. *Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:434-42.
- 9 Muñoz-Furlong A, Weiss CC. *Characteristics of food-allergic patients placing them at risk for a fatal anaphylactic episode*. Curr Allergy Asthma Rep 2009;9:57-63.
- 10 Estelle F, Simons R. *Anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S161-81.
- 11 Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-3.
- 12 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescent*. N Engl J Med 1992;327:380-4.
- 13 Calvani M, Asero R, Bergamini M, et al. *La diagnosi di allergia alla nocciola*. RIAP 2010;14(5):21-32.
- 14 Shreffler WG, Beyer K, Chu TT, et al. *Microarray Immunoassay: Association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:776-82.
- 15 Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. *Platelet-Activating Factor, PAF Acetylhydrolase, and Severe Anaphylaxis*. N Engl J Med 2008;358:28-35.

Giovedì 7 aprile 2011 - ore 14,30-15,30

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

Alimenti, allergia, intestino (2ª parte)

Conduce
Mauro Calvani

Intervengono
Carlo Caffarelli, Alessandro Fiocchi

Allergia alle proteine del latte vaccino: strategie di prevenzione ed indicazioni terapeutiche ovvero... come orientarsi nella scelta delle formule ipoallergeniche

C. Caffarelli, L. Rinaldi, G. Stringari, E. Vecchione

Parma

L'allergia alle proteine del latte vaccino interessa da 2 al 6% dei bambini, con maggiore prevalenza durante il primo anno d'età¹. Nel 50% dei casi tale allergia si risolve entro il primo anno di vita, nel 97% dei casi entro il sedicesimo. Le manifestazioni dell'allergia alle proteine del latte vaccino possono essere suddivise in immediate o IgE-mediate (che compaiono nei primi 30 minuti dopo l'ingestione del latte) e ritardate o non IgE-mediate (ore o giorni dopo l'assunzione dell'alimento) e interessano prevalentemente cute ed apparato gastroenterico. Tali manifestazioni possono avere diversi gradi di gravità, le forme lievi, che sono la maggior parte, sono costituite da dermatite atopica, orticaria acuta, angioedema, dispnea, rinite, tosse secca, vomito, diarrea, melena con anemia sideropenica, reflusso gastro-esofageo, stipsi; le forme gravi possono essere acute (edema laringeo, asma acuto con dispnea grave, anafilassi) o croniche (diarrea cronica o vomito cronico con compromissione dell'accrescimento, sanguinamento intestinale con anemia sideropenica, enteropatia proteino-disperdente con ipoalbuminemia, gastroenteropatia eosinofila confermata dalla biopsia). Il valore predittivo negativo dei prick test cutanei e delle IgE specifiche nelle reazioni immediate è molto alto (> 95%), ed alti valori si associano con un'elevata frequenza di reazioni cliniche. Tuttavia, in presenza di un sospetto clinico di allergia, non di anafilassi, alle proteine del latte vaccino, indipendentemente dalla presenza delle IgE, è necessario ricorrere al test di provocazione alimentare (TPA).

Nel corso degli anni si sono cercati alimenti che potessero sostituire i lattici di formula per il lattante. Tra questi, quelli prodotti dall'industria sono gli idrolisati spinti di proteine del latte vaccino, il latte di soia, gli idrolisati di riso e le formule a base di aminoacidi. Circa il 10% dei bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino presenta reazioni allergiche se alimentato con lattici idrolisati spinti. Il latte di soia induce reazione più spesso rispetto agli idrolisati spinti nei bambini di età inferiore a 6 mesi ma non in quelli di età superiore. Il latte a base di aminoacidi non è allergenico ma ha una scarsa palatabilità (ed è molto costoso). Il riso è allergenico nelle popolazioni in cui è spesso presente nella dieta, ad esempio, per i bambini australiani è la più frequente causa di sindrome enterocolitica. Tuttavia nella nostra popolazione sembra essere ben tollerato. I lattici di mammiferi sono stati tradizionalmente impiegati come sostituti del latte vaccino. Tuttavia essi sono carenti dal punto di vista nutrizionale e talvolta possono dare reazione crociata: il latte di capra provoca reazioni nel 90% circa dei bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino, quello di asina nel 15%. Inoltre il costo del latte di asina è molto più elevato di quello degli idrolisati e della soia.

Nei lattanti allattati con latte di formula, se i sintomi sono costituiti da una lieve dermatite atopica e in assenza di una chiara correlazione tra l'ingestione di latte vaccino e l'insorgenza di sintomi, non è necessario ricercare un'allergia alimentare. Nel sospetto forte di un'allergia alle proteine del latte vaccino, sia in caso di eczema, che in caso di sintomi gastroenterici di entità lieve-moderata (diarrea, melena, re-

flusso gastro-esofageo, stipsi) il paziente dovrebbe seguire una dieta priva di tale alimento per circa 2 settimane. Se, dopo aver intrapreso tale dieta, si nota un miglioramento della sintomatologia, è necessario eseguire un TPA al fine di porre una diagnosi di certezza. Se tale test risultasse positivo, allora il bambino deve seguire una dieta restrittiva di eliminazione. In presenza di un forte sospetto di reazioni IgE-mediate, nei pazienti non responsivi alla sostituzione del latte vaccino con idrolisati spinti e latte di soia, si può sottoporre il bambino ad una dieta di 14 giorni con latte a base di aminoacidi.

Nei pazienti con grave anafilassi, la sostituzione del latte di formula abitualmente utilizzato con latte idrolisato spinto o latte di soia dovrebbe essere fatta sotto controllo medico per la possibilità che si verifichino delle reazioni cliniche. Se non è possibile, può essere più prudente procedere alla somministrazione di latte a base di aminoacidi in attesa di verificare la tollerabilità del latte di soia o di un idrolisato. Un comportamento analogo dovrebbe essere tenuto nei pazienti con sintomi quali diarrea cronica o vomito cronico con compromissione dell'accrescimento, sanguinamento intestinale con anemia sideropenica, enteropatia proteino-disperdente con ipoalbuminemia, gastroenteropatia eosinofila confermata dalla biopsia: anche in questo caso, infatti, è raccomandabile sostituire il latte vaccino dapprima con uno a base di aminoacidi e quindi con latte idrolisato spinto. Gli effetti della dieta dovrebbero essere valutati a distanza di circa 10 giorni nella sindrome enterocolitica, 1-3 settimane nell'enteropatia e 6 settimane nell'esofagogastroenteropatia eosinofila.

I bambini allattati al seno con accertata allergia alle proteine del latte vaccino, nel caso fosse necessaria un'integrazione al latte materno, questa può essere fatta con idrolisati spinti o con latte di soia (se l'età è superiore ai 6 mesi)².

Benché le patologie allergiche abbiano una chiara base genetica, è stato ipotizzato che fattori ambientali, inclusa la dieta della prima infanzia, possano influire sulla loro comparsa, e che possano rappresentare un'opportunità per prevenire o ritardare l'insorgenza della patologia.

L'effetto dell'allattamento al seno materno sulla prevenzione delle patologie allergiche è contraddittorio, essendo in alcuni studi protettivo, in altri nullo e in altri ancora addirittura negativo. In generale, nei bambini ad alto rischio di sviluppare malattie atopiche, l'allattamento materno esclusivo per almeno 4 mesi (se paragonato con l'allattamento con formule di latte vaccino) riduce l'incidenza cumulativa di dermatite atopica e l'allergia alle proteine del latte vaccino per i primi 2 anni di vita. C'è evidenza che l'allattamento materno esclusivo per almeno 3 mesi protegge contro il wheezing nell'infanzia. Tuttavia, non è chiaro l'effetto dell'allattamento materno sull'asma oltre i sei anni di età nei bambini a rischio di sviluppare patologie allergiche.

In conclusione, il latte materno rimane l'alimento da preferire fino a 4-6 mesi per le proprietà nutrizionali e per i possibili benefici sui sintomi allergici³.

Nel corso degli anni, sono stati fatti studi che hanno valutato l'utilità del latte di soia e di lattici idrolisati nella prevenzione delle allergie in pazienti a rischio e non. Il latte di soia non si è dimostrato essere di aiuto nella prevenzione delle malattie allergiche⁴. Ad oggi non ci sono evidenze per sostenere che l'allattamento con formule a base di idrolisati sia da pre-





ferire all'allattamento al seno. Nei lattanti ad alto rischio, dove non sia possibile l'allattamento materno esclusivo, c'è un'evidenza limitata che un allattamento prolungato con formule idrolisate rispetto alle formule a base di latte vaccino, riduca nel lattante e nel bambino l'insorgenza di allergie e della dermatite atopica o ne ritardi la comparsa. È dimostrato che gli idrolisati spinti hanno una maggiore efficacia nella prevenzione che non le formule parzialmente idrolisate. Qualora non fosse possibile l'allattamento materno, è comunque consigliato l'utilizzo di idrolisati fino ai 4 mesi, ma mancano studi sugli effetti a lunga durata (tarda infanzia e adolescenza) di tale tipo di allattamento⁵.

Bibliografia

¹ Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. *World Allergy Organization (WAO)*

Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(Suppl 21):1-125.

² Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, et al: EWGPAG. *Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. Ital J Pediatr. 2010;36:5.*

³ Frank R, Greer MD, Scott H. et al. Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008;121:183-91.*

⁴ Osborn DA, Sinn J. *Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD003741.*

⁵ Høst A, Halcken S, Muraro A, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:1-4.*

Giovedì 7 aprile 2011 - ore 15,30-17,30

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

Quattro domande sull'ITS

Conducono

Giovanna De Castro, Giacomo Greco

Allergeni naturali o ricombinanti per l'ITS?

S. Tripodi, A. Di Rienzo Businco, A. Bianchi*

*Servizio Dipartimentale Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", Roma; *U.O.C. di Pediatria, Ospedale "Mazzoni", Ascoli Piceno*

L'Immunoterapia Specifica (ITS), unica forma di trattamento allergene-specifico, è la sola capace di modificare il decorso naturale della malattia^{1,2}, di prevenire nuove sensibilizzazioni^{3,4} e l'evoluzione della rinite in asma e questo sia con modalità iniettiva (SCIT)⁵ che con quella sublinguale (SLIT)^{5,6}.

Gli "estratti" di solito usati, sia a scopo diagnostico sia terapeutico, non sono altro che una "miscela di molecole allergeniche e componenti non allergeniche", ottenute da una "sorgente biologica", grezza o parzialmente purificata, quale ad esempio acari, muffe, pollini, epiteli di animali, ecc.⁷

Lo sviluppo delle tecniche di biologia molecolare ha consentito l'identificazione delle molecole allergeniche le cui IgE specifiche sono ormai dosabili di routine in molti centri, *Component Resolved Diagnosis* (CRD) o diagnostica molecolare^{8,9}.

Attualmente i componenti allergenici vengono distinti in "markers di sensibilizzazione primaria" e "markers di cross-reattività"¹⁰.

I primi sono i cosiddetti "allergeni genuini" o "specie-specifici" di una determinata sorgente allergenica e sono indicativi di sensibilizzazione vera alla stessa, mentre i secondi, comunemente indicati anche come "panallergeni", sottolineando l'ubiquitaria distribuzione in natura di tali molecole.

Ogni paziente ha un suo profilo di sensibilizzazione, cioè può avere IgEs per molecole diverse ed è frequente il riscontro di una polisensibilizzazione.

In tali casi è fondamentale capire se si tratta di una "co-sensibilizzazione", sensibilizzazione vera a molte e distinte molecole allergeniche di fonti diverse, o invece di un "co-riconoscimento o cross-reattività", legato alla sensibilizzazione ad allergeni diversi che condividono epitopi simili¹¹ o, infine, se coesistono entrambe le situazioni, così da indirizzare meglio la scelta di una immunoterapia per gli allergeni markers primari.

Come detto gli estratti allergenici utilizzati sono una "imprevedibile miscela di componenti allergeniche e non"¹² poiché la loro composizione è influenzata da moltissimi fattori.

A questo va poi aggiunto il problema della loro standardizzazione che dipende sia dal riferimento allergenico usato sia dalla specificità degli anticorpi monoclonali utilizzati per il dosaggio.

Uno dei principali problemi dell'immunoterapia specifica, pertanto, è quello di utilizzare estratti naturali di scarsa qualità¹³, ottenuti direttamente da una sorgente allergenica grezza, in cui gli allergeni più importanti o non sono presenti in quantità sufficiente o mostrano una scarsa immunogenicità¹⁴, con conseguente inefficacia della terapia stessa.

Per tale motivo negli ultimi anni è cresciuto l'interesse verso forme di immunoterapia che utilizzino allergeni molecolari (ricombinanti e/o naturali), *Component Resolved Immunotherapy* (CRIT).

In questo senso trial clinici sono stati fatti utilizzando allergeni ricombinanti, sia come mix in modo da riprodurre l'estratto naturale¹⁵ sia come ricombinanti allergenici modificati, che abbiano una ridotta attività allergenica¹⁶⁻¹⁸, dimostrando che tale tipo di immunoterapia può essere efficace e sicura. Nel caso delle graminacee in uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo (DBPC) è stato dimostrato che un pannello di cinque ricombinanti (Phl p1, Phl p2, Phl p5a e Phl p5b, Phl p6) è in grado di ridurre in maniera significativa i sintomi e l'utilizzo dei farmaci in pazienti con rinocongiuntivite allergica da graminacee e di indurre una potente risposta IgG specifica¹⁹. Inoltre, dato degno di nota, 4 pazienti che non avevano IgEs per Phl p 5a/b, non le hanno prodotte a seguito della SCIT che anzi ha indotto una risposta di IgG1 e IgG4 specifiche verso tali molecole.

In un altro studio multicentrico randomizzato DBPC, 132 pazienti adulti sono stati sottoposti ad immunoterapia sottocutanea utilizzando 3 tipologie di vaccino (rBET v1, nBET v1 ed estratto di betulla). Miglioramento clinico e ridotto uso dei farmaci è stato rilevato in tutti e tre i gruppi, ma un più alto livello di IgG specifiche si è rilevato nel gruppo trattato con rBET v1²⁰.

Recentemente un nuovo specifico trattamento immunoterapico per alternaria con allergene nativo purificato (nAlt a1) è stato introdotto nel mercato, mostrando una buona immunogenicità e sicurezza²¹.

Conclusioni

Conoscere il profilo allergologico di un paziente e quindi poter distinguere tra sensibilizzazione verso markers di cross-reattività e markers di sensibilizzazione primaria, costituisce il cardine per la scelta di un'ITS.

I costi eccessivi probabilmente escludono la possibilità di CRIT fatta su misura per il singolo paziente.

Nel giro di pochi anni i risultati degli studi in corso che utilizzano miscele di molecole di una stessa sorgente capaci di coprire un ampio spettro di sensibilizzazione di un gran numero di pazienti con un profilo allergenico compatibile (es. Der p 1 e Der p 2 per gli allergici agli acari, o Bet v 1 per quelli allergici alla Betulla, Fel d 1 per il gatto, Phl p 1/2/5/6 per le graminacee) probabilmente consentiranno di avere dei prodotti standardizzati con contenuto definito degli allergeni costituenti. Ciò, finalmente, farà fare all'ITS il salto di qualità dalla fase empirica di prodotti a "miscela ignota" a "veri e propri farmaci".

Bibliografia

- Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. *Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children*. Allergy 2002;57:306-12.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy*. N Engl J Med 1999;341:468-75.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
- 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.
- Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.
- 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.
- Van Ree R. *Analytic aspects of the standardization of allergenic extracts*. Allergy 1997;52:795-805.
- Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, et al. *Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique*. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19 (Suppl 1):19-24.
- Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A, et al. *Component-resolved diagnostics in food allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:234-40.
- Sastre J. *Molecular diagnosis in allergy*. Clin Exp Allergy 2010;40:1442-60.
- Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, et al. *Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic*. Allergy 2004;59:243-67.
- Mari A. *When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools*. Clin Exp Allergy 2008;38:1089-94.
- Focke M, Swoboda I, Marth K, et al. *Developments in allergen-specific immunotherapy: from allergen extracts to allergy vaccines bypassing allergen-specific immunoglobulin E and T cell reactivity*. Clin Exp Allergy 2010;40:385-97.
- Möthes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, et al. *Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies*. Clin Exp Allergy 2003;33:1198-208.
- Hakkaart GA, Chapman MD, Aalberse RC, et al. *Immune-reactivity of recombinant isoforms of the major house dust mite allergen Der p 2*. Clin Exp Allergy 1998;28:169-74.
- Niederberger V, Horak F, Vrtala S, et al. *Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:14677-82.
- Pace E. *Hypoallergenic fragment of par j 2 increases functional expression of toll-like receptors in atopic children*. Allergy 2006;61:1459.
- Gonzalez-Rioja R, Ibarrola I, Arilla MC, et al. *Genetically engineered hybrid proteins from Parietaria judaica pollen for allergen-specific immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:602-9.
- Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. *Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:608-13.
- Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. *Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:951-60.
- Prieto L, Aldana D, Palacios R, et al. *Inmunoterapia con nAIt a 1 mediante pauta cluster: seguridad e inmunogenicidad*. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(Suppl 3):168.

L'ITS modifica la storia naturale della malattia allergica?

D. Minasi, E. Pitrolo*

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

La possibilità che l'immunoterapia specifica(ITS) potesse modificare la storia naturale della malattia allergica, arrestando in qualche misura la marcia atopica, riducendo il numero di ulteriori sensibilizzazioni in soggetti già sensibilizzati ed il rischio di sviluppare asma nei soggetti con rino-congiuntivite, è stata oggetto, negli anni, di un crescente interesse.

Più di trenta anni fa Johnstone¹ aveva già evidenziato come l'ITS fosse in grado di esercitare un ruolo positivo nella prevenzione della comparsa di asma.

Studi successivi hanno confermato, pur se in casistiche contenute, la persistenza dell'efficacia della immunoterapia sottocutanea (SCIT) anche a distanza di alcuni anni dalla sospensione del trattamento^{2,3}, l'utilità nel prevenire nuove sensibilizzazioni in pazienti monosensibilizzati⁴, la riduzione dell'iperreattività bronchiale e la comparsa di asma in soggetti affetti da rinite allergica⁵.

Più recentemente il PAT (Preventive Allergy Treatment) Study, studio prospettico a lungo termine randomizzato in aperto, ha valutato l'efficacia della SCIT nel prevenire lo sviluppo di asma in un gruppo di bambini affetti da rino-congiuntivite allergica da pollini di betulla o graminacee sottoposti a 3 anni di trattamento^{6,7}.

Il follow-up a 3,7 e 10 anni⁸, ha dimostrato un effetto protettivo della SCIT fortemente significativo ($p = 0,0075$) e un OR = 4,6 (95%IC 1,5-13,7), per la condizione di non-asma (quindi la probabilità di non avere asma nel gruppo trattato con SCIT).

Anche l'immunoterapia per via sublinguale (SLIT) è stata oggetto di studi finalizzati a valutarne l'efficacia nel modificare l'evoluzione naturale della malattia allergica.

Novembre et al.⁹ hanno esaminato un gruppo bambini di età compresa tra i 5 ed i 14 affetti da rino-congiuntivite allergica da graminacee, ma non da asma, trattati con SLIT con schema pre-costagionale (febbraio-giugno) per 3 anni, il gruppo di controllo era invece sottoposto solo a terapia farmacologica. Lo studio, randomizzato in aperto, ha documentato al termine del periodo di trattamento un significativo aumento del rischio di sviluppare asma nel gruppo di controllo con un OR = 3,1 (95%IC 1,5-10).

Marogna et al.¹⁰ in uno studio più recente, anche questo randomizzato ed in aperto hanno valutato 144 bambini (età media di 10 anni) affetti da rinite allergica e, nel 60% circa, anche da asma intermittente, sottoposti per 3 anni a SLIT. Il gruppo di controllo era costituito da 72 bambini con caratteristiche cliniche simili. Alla fine del periodo di trattamento è stata evidenziata una netta riduzione di nuove sensibilizzazioni nei soggetti trattati ed una minor incidenza di asma persistente rispetto al gruppo di controllo.

Analoghi risultati nella prevenzione di nuove sensibilizzazioni sono stati rimarcati dallo studio di Inal et al.¹¹ che hanno trattato con SCIT 147 bambini affetti da rinite o asma monosensibili agli acari della polvere. Dopo 5 anni di trattamento il 75,3% dei pazienti trattati con SCIT non ha sviluppato nuove sensibilizzazioni rispetto al 46,7% del gruppo di controllo ($p = 0,002$). Durham¹² in uno studio pubblicato lo scorso anno ha dimostrato che 3 anni di trattamento con SLIT tablets in pazienti con rino-congiuntivite allergica determinano un significativo miglioramento dei sintomi clinici associato a variazioni immunologiche che proseguono anche dopo l'interruzione della terapia. Risultati interessanti sul ruolo preventivo che SLIT sarebbe capace di esercitare sull'andamento naturale dell'allergia potrebbero anche arrivare alla conclusione di un importante trial multicentrico (circa 80 centri) attualmente in corso che coinvolge numerosi paesi europei (10 nazioni), il GAP Trial (Grazax Asthma Prevention Trial). Lo studio ha arruolato circa 800 bambini di età compresa tra 5 e 12 anni affetti da rino-congiuntivite allergica da graminacee che saranno sottoposti a





trattamento con l'obiettivo di valutare l'efficacia preventive della SLIT (Grazax) sullo sviluppo di asma. In conclusione, i risultati degli studi attualmente disponibili sull'efficacia dell'ITS nel modificare il decorso della malattia allergica, pur se in alcuni casi viziati da limiti metodologici, appaiono promettenti. Questi dati tuttavia dovranno essere ulteriormente confermati anche per meglio definire i tempi ed i modi di applicazione di questa pratica terapeutica che, se fosse definita realmente efficace come strumento di prevenzione, potrebbe cambiare radicalmente l'approccio clinico al bambino allergico.

Bibliografia

- 1 Johnstone DE, Dutton A. *The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children. A 14-year study.* Pediatrics 1968;42:793-802.
- 2 Des-Roches A, Paradis L, Knani J, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V: duration of efficacy of immunotherapy after its cessation.* Allergy 1996;51:430-3.
- 3 Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy.* N Engl J Med 1999;341:468-75.
- 4 Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI: specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
- 5 Grembale RD, Camporota L, Naty S, et al. *Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness.* Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2048-52.
- 6 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.
- 7 Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. *Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children.* Allergy 2006;61:855-9.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. *Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite.* J Invest Allergol Clin Immunol 2007;17:85-91.
- 12 Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:131-8.

Dermatite atopica e ITS: un binomio possibile?

G.B. Pajno, L. Caminiti, G. Crisafulli

Clinica Pediatrica, UOS Allergologia Pediatrica, Università di Messina

La Dermatite Atopica (DA) nell'era "pre-corticosteroidi topici" era trattata dai pediatri e dagli allergologi. Il rapporto tra ingestione di alimenti e DA fu evidenziato e vari tipi diete vennero proposte ai bambini e alle loro famiglie per curare questa malattia¹.

Quando i corticosteroidi topici divennero disponibili per la terapia con prodotti di bassa e o media potenza, e non elevato assorbimento sistemico: i medici di "scelta" anche se non esclusiva per la DA divennero i dermatologi.

Tuttavia né la dietoterapia, né i corticosteroidi e nemmeno i nuovi farmaci antinfiammatori topici inibitori della calcineurina rappresentano una opzione terapeutica sempre soddisfacente.

Gli inibitori della calcineurina attualmente hanno un impiego limitato nei bambini, anche a causa del rischio di comparsa di effetti indesiderati severi.

La questione principale è legata alla accurata diagnosi delle varie forme di DA. Intrinseca non IgE mediata che può essere trattata con i farmaci: corticosteroidi topici, antistaminici, e in casi molto particolari con altri farmaci antinfiammatori e/o immunosoppressori. Estrinseca IgE mediata causata da alimenti e/o inalanti.

In questa forma, nei primi 2-3 anni di vita è utile praticare una dietoterapia soprattutto nei casi più gravi; dopo, di solito la dieta può diventare un approccio terapeutico superfluo per il fatto che molti bambini con DA allergici al latte o all'uovo (o ad entrambi) acquisiscono spontaneamente la tolleranza. Nei bambini di età scolare e negli adolescenti con persistenza della malattia, allergici agli acari della polvere o ad altri inalanti l'immunoterapia allergene specifica (ITS) può rappresentare una efficace opzione terapeutica.

Pertanto "il pendolo" della "attribuzione" della malattia potrebbe spostarsi nuovamente verso i pediatri e gli allergologi.

La recente Position Paper delle Società Americane di Allergologia-Terzo Aggiornamento² suggerisce che l'ITS può avere un ruolo per il trattamento della DA IgE mediata causata dagli acari della polvere.

Effetti Clinici dell'Immunoterapia nella Dermatite Atopica Estrinseca, IgE mediata

Gli allergeni inalanti possono essere la causa principale oppure rappresentare un fattore di aggravamento della DA³. La sensibilizzazione può avvenire per via cutanea e per via inalatoria. L'alterazione della barriera cutanea, la presenza costante degli acari negli ambienti domestici, la difficoltà di praticare una adeguata profilassi ambientale, ha reso particolarmente interessante un approccio terapeutico immunologico per la terapia della DA.

Questo è di notevole interesse in quanto la mutazione del gene della fillagrina con ogni probabilità associata alla modificazione della barriera cutanea, presente nei pazienti affetti da DA cronica, predispone molti di essi allo sviluppo di sensibilizzazioni allergiche attraverso la insufficiente protezione della cute infiammata e non più integra^{4,5}.

L'ITS contro gli allergeni inalanti non è in generale indicata nei pazienti con AD senza l'associazione con la rinite allergica o con l'asma bronchiale allergico, per il rischio della esacerbazione dell'eczema⁶.

Fino ad oggi pochi studi sono stati effettuati in maniera controllata per il trattamento della DA con l'ITS. Una revisione della letteratura del 2006 ha identificato 23 trial (11 controllati, 10 incontrollati e 2 casi clinici) condotti principalmente con gli acari⁷. In generale è stata evidenziata una tendenza al miglioramento dei sintomi e dei segni cutanei nei pazienti trattati con l'immunoterapia.

Tuttavia è da sottolineare che gli studi sono molto eterogenei; in gran parte effettuati senza un gruppo placebo. Gli schemi di trattamento, i criteri di inclusione, la durata dell'ITS, la natura e la concentrazione degli allergeni sono molto differenti e variabili.

Pertanto gli autori della revisione concludono che nessuno studio esaminato possiede le caratteristiche metodologiche sufficienti per essere considerato adeguato nella prospettiva di modificare l'attitudine terapeutica del medico specialista in questo campo specifico.

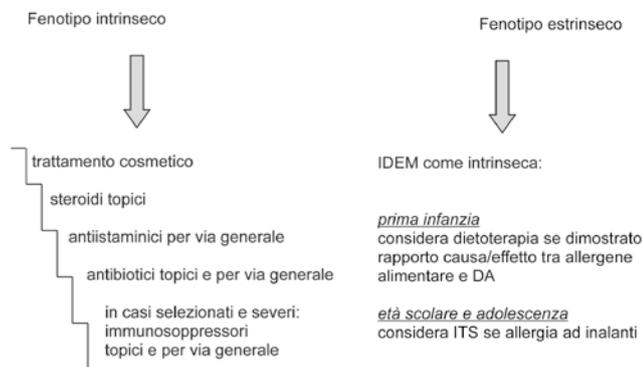
D'altra parte tre studi, di cui uno apparso nella letteratura dopo la pubblicazione della revisione, sono considerati di particolare interesse.

Werfel⁸ ha studiato l'efficacia clinica dell'ITS - acari somministrata per via sottocutanea (SCIT) in 89 adulti con DA, dei quali 51 (57%) hanno completato lo studio. I pazienti sono stati trattati con la SCIT a basso dosaggio 20-SQU (gruppo A) a dosaggio intermedio 2000-SQU (gruppo B) ed ad alto dosaggio 20.000-SQU (gruppo C). Dopo 1 anno di trattamento il miglioramento clinico, con la diminuzione dello SCORAD-Index per la DA è stato osservato nei due gruppi che avevano praticato la SCIT con un dosaggio medio alto (2.000-20.000 SQU); ma non nel gruppo trattato con il basso dosaggio (20-SQU). Allo stesso modo la riduzione dell'uso dei corticosteroidi topici era significativo nei due gruppi di pazienti trattati con dosi alte rispetto ai pazienti trattati con dosi basse.

Buszman⁹ ha condotto un trial in aperto, in adolescenti ed adulti con DA curati con la SCIT-Acari. Dopo 32 settimane di trattamento è stato osservato un miglioramento dei sintomi clinici rispetto al baseline; la sintomatologia cutanea è migliorata dalla quarta settimana di terapia.

Pajno¹⁰ in uno studio in doppio cieco contro placebo, durato 18 mesi, ha trattato con l'ITS per via sublinguale (SLIT-Acari) 58 bambini con DA di età compresa tra 6 e 16 anni.

Approccio terapeutico della dermatite atopica (DA)



28 bambini sono stati inclusi nel gruppo attivo e 28 bambini nel gruppo placebo. Un significativo miglioramento dello Scorad-Index e dell'uso dei farmaci è stato osservato dopo 9 mesi di trattamento nel gruppo attivo, rispetto al placebo.

Tuttavia questi risultati sono stati evidenziati solo nel sottogruppo (14 bambini) con DA lieve-moderata; al contrario il sottogruppo (10 bambini) con DA severa non ha presentato miglioramenti significativi della sintomatologia.

È importante sottolineare che tra i pazienti (N. 8 b.) che hanno lasciato lo studio, due bambini hanno dovuto interrompere la SLIT a causa della comparsa di reazioni indesiderate gravi come orticaria, aggravamento dell'eczema, asma.

Conclusioni

La Dermatite Atopica estrinseca IgE mediata rappresenta come una "frontiera", dove l'applicazione dell'ITS può essere utile in associazione alle terapie farmacologiche attualmente disponibili (Fig. 1).

I risultati preliminari sono incoraggianti tuttavia nuovi studi dovrebbero chiarire numerose questioni come il "grado di protezione" del vaccino nei riguardi della DA, l'efficacia dell'ITS per le differenti età, severità e tipo di DA responsiva al trattamento.

Inoltre la sicurezza dell'ITS nei bambini rappresenta un punto cruciale, per il rischio di aggravamento dell'eczema soprattutto nei pazienti con sintomi più severi.

Bibliografia

- Businco L, Businco E, Cantani A, et al. *Results of a milk and/or egg free diet in children with atopic dermatitis*. Allergol Immunopathol 1982;10:283-8.
- Cox L, Nelson H, Lockey R. *Allergen immunotherapy: a practice parameter third update*. J Allergy Clin Immunol 2011;127(Suppl):S1-55.
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. *Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis)*. Allergy 2001;56:841-9.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. *Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:214-9.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. Nat Genet 2006;38:441-6.
- Di Prisco de Fuenmayor MC, Champion RH. *Specific hyposensitization in atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1979;101:697-700.
- Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, et al. *Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis?* J Allergy Clin Immunol 2006;118:1292-8.
- Werfel T, Breuer K, Ruëff F, et al. *Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study*. Allergy 2006;61:202-5.
- Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. *Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study*. Clin Exp Allergy 2007;37:1277-85.
- Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. *Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:164-70.

È possibile monitorare l'efficacia dell'ITS?

G. Scala

Napoli

L'immunoterapia specifica è allo stato l'unica forma di trattamento delle patologie allergiche IgE-mediate in grado di modificare il decorso naturale della malattia attraverso un effetto che dura a lungo dopo l'interruzione della terapia stessa, effetto detto di carry-over. Il paziente ideale per l'ITS, cioè quel paziente che maggiormente può giovare dei vantaggi a lungo termine della ITS è affetto da rinite allergica con o senza asma bronchiale, con allergia IgE-mediata dimostrata per allergeni clinicamente rilevanti (prick test e/o dosaggio IgE specifiche sieriche), di età superiore ai tre anni. Una volta iniziata la terapia, il medico si trova ad affrontare il problema di mantenere il paziente aderente alla terapia stessa quanto più possibile. L'aderenza alla terapia è infatti un problema di prima grandezza nel campo dell'ITS, questo per diversi motivi, primo tra tutti la mancata percezione di un miglioramento clinico immediato terapia-dipendente. I benefici dell'ITS, infatti, per quanto notevoli, si conseguono nel tempo e le prime fasi non sembrano di solito apportare miglioramenti clinici rilevanti.

Nella storia dell'ITS per molti decenni gli unici parametri valutati per quantificarne l'efficacia clinica sono stati lo score dei sintomi e la riduzione del consumo di farmaci, e questo aveva una sua logica essendo il miglioramento clinico del paziente e la riduzione della prescrizione di farmaci e segnatamente di steroidi, il primo problema posto allo specialista. Questi due parametri fondamentali sono stati quindi utilizzati non solo per la valutazione sperimentale dei gruppi di pazienti inseriti in trial contro placebo ma anche per monitorare nel tempo gli effetti del vaccino in ciascun singolo paziente, utilizzando come confronto longitudinale retrospettivo gli anni precedenti. Altro parametro oggettivo che l'ITS è in grado di modificare è la broncoreattività aspecifica (metacolina-indotta). Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi sperimentali in cui è stata evidenziata la variazione di parametri immunologici nel corso di ITS. Di notevole interesse sono le citochine caratteristiche delle cellule Treg, in particolare l'Interleuchina-10 e il Transforming Growth Factor beta. Nei pazienti sottoposti ad ITS la produzione di queste citochine è caratteristicamente aumentata, a testimonianza della attivazione di cloni di CD4⁺ CD25⁺ Treg in grado di inibire in maniera allergene-specifica la risposta Th2, con la conseguente immunoflogosi mediata sia dal comparto B attraverso la produzione di IgE specifiche sia dal gruppo cellulare della immunoflogosi, in particolare eosinofili e basofili.

L'immunoterapia per veleno di imenotteri (VIT) pone al clinico problematiche diverse. I pazienti immessi in terapia, infatti sono del tutto sani, in perfetta buona salute a meno che non vengano punti nuovamente dall'insetto cui sono sensibilizzati. Parlare di score sintomatologico o consumo di farmaci è pertanto privo di senso. La VIT è indicata in caso di reazione sistemica grave. Di recente e in determinate condizioni, tra le indicazioni si sta considerando anche la reazione locale estesa (LLR). Nel caso dell'allergia agli imenotteri il monitoraggio della efficacia della VIT impiega il dosaggio seriato nel tempo delle IgE sieriche specifiche, che mostrano un calo graduale nel tempo mentre contestualmente si osserva un rialzo delle IgG4 specifiche. Naturalmente le ripunture occasionali sono l'occasione per una valutazione nei fatti del lavoro svolto. Nei pazienti sottoposti a VIT e ripuntati dallo stesso insetto le reazioni sono mediamente molto più lievi di quella che lo ha avviato alla terapia, di solito una reazione sistemica grave.

In conclusione attualmente il monitoraggio della efficacia di una ITS si esplica attraverso una serie di indagini anamnestiche, cliniche, strumentali e di laboratorio. In attesa di un ulteriore affinamento delle conoscenze immunologiche la valutazione clinica attuale e retrospettiva attraverso un punteggio dei sintomi e della valutazione dell'impatto farmacologico resta la via più affidabile per verificare l'efficacia di una immunoterapia specifica.





Giovedì 7 aprile 2011 - ore 11,00-13,30

TEATRO

Malattie allergiche e non allergiche della alte vie respiratorie

Presiede
Anna Maria Zicari

Conducono
Elisa Anastasio, Luigia Brunetti

Naso e bronchi: cosa li unisce, cosa li divide

G. Pingitore

Allergologia Pediatrica, Ospedale "G.B. Grassi", Roma

La patologia rinosinusale è la più comune comorbidità tra i pazienti con asma. L'esistenza di tali condizioni è nota da molto tempo ma la natura del legame esistente tra alte e basse vie aeree è stata meglio compresa solo negli ultimi anni.

Numerosi studi cross-sectional¹ hanno dimostrato che la rinite allergica (RA) è un fattore di rischio per la presenza di asma. Il dato è confermato anche da studi longitudinali. Burgess et al. hanno evidenziato una forte associazione tra rinite allergica nell'infanzia e comparsa di asma: il 42% dei bambini con RA contro il 12,9% di quelli senza RA². Inoltre, la presenza di rinite allergica all'età di sette anni era associato ad un rischio tre volte superiore di sviluppare in seguito asma. Tale tendenza ha portato all'introduzione del concetto di "marcia allergica" per descrivere la progressione della malattia allergica dal naso e dai seni paranasali alle vie aeree inferiori³. La marcia allergica può iniziare prima dello sviluppo della rinite: i bambini affetti da eczema atopico hanno un rischio aumentato di sviluppare sia asma che RA⁴.

Anche fattori ambientali possono favorire la progressione della malattia verso le basse vie aeree. Polosa et al., studiando una coorte di pazienti con RA, hanno dimostrato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di sviluppare asma di circa tre volte⁵.

La prevalenza della RA nella popolazione generale è compresa fra il 10 e il 25%, ma può arrivare al 95% nei soggetti affetti da asma bronchiale⁶.

Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze a favore del concetto che la RA, la sinusite e l'asma non siano da considerare malattie distinte ma piuttosto l'espressione di un processo patologico unitario, di natura infiammatoria, che si esprime in differenti distretti dell'apparato respiratorio.

Tale inquadramento unitario, spesso definito con il termine di "United Airway Disease" (UAD), è sostenuto, oltre che da dati epidemiologici, anche da osservazioni di tipo immunopatologico.

Asma e RA sono entrambi processi infiammatori che presentano rilevanti somiglianze per quanto riguarda i meccanismi immunologici e l'infiltrato flogistico. La malattia allergica respiratoria è il risultato di una risposta immunitaria nei confronti di uno stimolo antigenico esterno. La cascata infiammatoria che si verifica nel soggetto sensibilizzato, dovuta tipicamente, anche se non esclusivamente, agli anticorpi IgE (rilascio di istamina e triptasi presenti nei granuli di mastociti e basofili, formazione di leucotrieni dalle membrane cellulari, liberazione di citochine, reclutamento di eosinofili, ecc.) ha caratteristiche del tutto simili sia a livello della mucosa nasale che a livello dei bronchi. Tuttavia, pur essendo il naso la prima sede di esposizione ad allergeni e altre sostanze nocive, la presenza di danno epiteliale a carico della mucosa nasale è minima, a differenza di quanto si può verificare nei bronchi. È stata formulata l'ipotesi, utilizzando modelli animali, che la mucosa nasale abbia sviluppato meccanismi protettivi che minimizzano il rimodellamento ed aumentano la rigenerazione cellulare⁷.

La diversità di struttura anatomica dei due distretti determina quadri sintomatici diversi: rinorrea, starnuti, ostruzione nasale e prurito nella rinite; sibili espiratori, senso di costrizione toracica e tosse nell'asma.

La mucosa nasale e quella bronchiale sono formate da un epitelio pseudo-stratificato, ciliato, che si impianta su una membrana basale. La sottomucosa contiene vasi sanguigni, nervi, ghiandole mucose, fibrociti e alcune cellule infiammatorie. La principale differenza fra le alte e le basse vie respiratorie è che la pervietà delle alte vie è largamente influenzata dal tono vascolare, mentre il flusso aereo delle basse vie dipende in gran parte dalla funzione della muscolatura liscia bronchiale. La differente anatomia condiziona, oltre alla sintomatologia clinica, anche la diversa risposta ai farmaci (antistaminici, beta-2-stimolanti) da parte delle alte e basse vie.

Pur in presenza di tali diversità, alte e basse vie "dialogano" in maniera molto stretta: alterazioni infiammatorie possono essere presenti in entrambe le sedi anche in assenza di sintomi; in soggetti con RA si dimostra un incremento dei livelli di ossido nitrico bronchiale (eNO) e degli eosinofili nello sputo indotto; nei soggetti con asma biopsie nasali mostrano infiammazione eosinofila, anche in assenza di sintomi⁸; la stimolazione diretta con allergene (challenge) di un distretto respiratorio è seguita da risposta infiammatoria anche nell'altro distretto nell'arco di 24-48 ore dal challenge⁹.

Sono stati proposti vari meccanismi per spiegare l'interazione tra alte e basse vie: a) la rinite influenza negativamente le basse vie a causa della respirazione prevalentemente orale che ne consegue; b) esistenza di un riflesso neurogeno naso-bronchiale; c) azione delle secrezioni nasali, liquide o gassose, che sciolgono o diffondono verso le basse vie; d) ridotta produzione di NO dalla mucosa nasale, che si ritiene abbia funzione antivirale, batteriostatica e bronco dilatatoria; e) il meccanismo che si ritiene più probabile è che l'infiammazione localizzata nelle vie aeree porti ad una risposta sistemica, attraverso un coinvolgimento del midollo osseo che conduce al rilascio di cellule progenitrici a loro volta reclutate nei tessuti delle vie respiratorie¹⁰. L'ipotesi dell'esistenza di una UAD riguarda non soltanto i fenomeni puramente allergici. La triade di Samter (ipersensibilità all'aspirina, poliposi nasale e asma) è un esempio di come l'asma intrinseco e l'infiammazione delle alte vie possano coesistere in assenza di atopia. Soggetti non atopici con asma, sottoposti a biopsia della mucosa nasale, presentano un numero di eosinofili nella mucosa nasale molto più elevato rispetto ai soggetti sani⁸. La bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), tipica malattia infiammatoria delle basse vie di natura non allergica, è associata ad elevati livelli di interleuchina-8 (IL-8) intranasale¹¹.

Gli steroidi topici rappresentano la terapia più efficace per la maggior parte dei pazienti con rinite o asma; offrono, inoltre, l'opportunità di valutare se il trattamento di un segmento delle vie aeree abbia effetti benefici anche sugli altri distretti. Una meta-analisi della Cochrane Library suggerisce che i corticosteroidi intranasali (CSI) siano efficaci nel controllare l'asma¹², ma non tutti gli autori sono d'accordo.

Gli antistaminici orali si ritiene che abbiano scarso effetto sull'asma. Tuttavia esistono dati che evidenziano un certo effetto sulla riduzione dei sintomi asmatici, ma non sulla funzione polmonare, quando usati durante la stagione pollinica in soggetti affetti da rinite stagionale e concomitante asma¹³.

Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni determinano broncodilatazione e sono in grado di bloccare gli effetti acuti dell'esposizione all'allergene, sia sulle basse che sulle alte vie¹⁴.



L'immunoterapia allergene specifica (ITS) si è dimostrata, in numerosi studi, un trattamento efficace sia per la rinite allergica che per l'asma. In età pediatrica, in particolare, l'ITS somministrata a bambini affetti da RA senza asma è in grado di ridurre l'evoluzione verso l'asma¹⁵.

Conclusioni

- La "united airway disease" è caratterizzata da una infiammazione del tratto respiratorio in cui rinite e asma rappresentano l'interessamento, da parte dello stesso processo, delle alte e basse vie rispettivamente;
- a prescindere dalla causa le manifestazioni delle alte e basse vie sono caratterizzate da una risposta infiammatoria sistemica;
- i pazienti con rinite o asma dovrebbero essere valutati per la coesistenza della patologia nell'area reciproca;
- il trattamento delle alte vie aeree può modificare la gravità delle basse vie e viceversa;
- è da tenere in considerazione la possibilità di un trattamento immunoterapico precoce della rinite allergica al fine di prevenire l'evoluzione verso l'asma.

Bibliografia

- Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, et al. *Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function*. Chest 2006;130:429-35.
- Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. *Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:863-9.
- Almqvist C, Li Q, Britton WJ, et al. *Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the "allergic march"*. Clin Exp Allergy 2007;37:1296-302.
- Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, et al. *Skin prick test can identify eczematous infants at risk of asthma and allergic rhinitis*. Clin Exp Allergy 2007;37:1624-31.
- Polosa R, Knoke JD, Russo C, et al. *Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1428-34.
- Kapsali T, Horowitz E, Didier F, et al. *Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatic*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S138.
- McKuster CT. *Use of mouse models of allergic rhinitis to study the upper and lower airway link*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:11-16.
- Gago M, Lambrou P, Papageorgiou N, et al. *Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis*. Clin Exp Allergy 2000;30:663-9.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. *Segmental broncho-provocation in allergic rhinitis patients affects mast cells and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa*. Am J Resp Crit Care Med 2001;164:858-65.
- Denburg JA, Sehmi R, Saito H, et al. *Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses*. J Allergy Clin Immunol 2000;106(Suppl 5):S242-6.
- Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, et al. *Relationship among bacteria, upper airway, lower airway and systemic inflammation in COPD*. Chest 2005;127:1219-26.
- Taramarcz P, Gibson PG. *Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis*. Cochrane Database Sys Rev 2003;(4):CD003570.
- Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, et al. *Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:923-32.
- Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, et al. *The leukotriene D4-receptor antagonist relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis*. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:1734-9.
- 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.

Rinite, Rinosinusite e Allergia

G. Leo

U.O. di Allergologia Pediatrica e Fisiopatologia Respiratoria, Presidio Ospedaliero "Vittore Buzzi", Azienda Ospedaliera "Istituti Clinici di Perfezionamento", Milano

Introduzione

Rinite e rinosinusite sono patologie molto frequenti in età pediatrica e

spesso associate. Le strette correlazioni dal punto di vista anatomico e fisiologico, fanno sì che il naso e i seni paranasali possano essere considerati insieme un sistema dinamico. Si distinguono quattro paia di seni paranasali disposti in maniera simmetrica nella parte anteriore del cranio: i seni frontali, etmoidali, mascellari e sfenoidali. Essi comunicano con la cavità nasale attraverso piccoli orifizi denominati "ostii", che rappresentano i punti di passaggio obbligato dell'aria e delle secrezioni. Le superfici del naso e dei seni paranasali sono tappezzate da un epitelio di tipo respiratorio, pseudostratificato cilindrico ciliato. Esso comprende 4 tipi di cellule che sono tutte in stretto contatto con la membrana basale, fra cui distinguiamo le cellule basali, le cellule calcificiformi, le cellule con microvillosità, le cellule ciliate. La differente altezza dei nuclei può dare l'erronea impressione che si tratti di un epitelio pluristratificato. La superficie dell'intero epitelio è ricoperta da un sottile strato di muco prodotto dalle cellule calcificiformi e dalle ghiandole sieromucose del corion. In condizioni fisiologiche, polveri ed altre particelle fini vengono intrappolate nel muco e trasportate, mediante il movimento ciliare, al di fuori dei seni. In condizioni patologiche anche microrganismi possono essere eliminati con il medesimo meccanismo. Oltre al puro meccanismo di clearance mucociliare, il muco che ricopre l'epitelio respiratorio contiene sostanze dotate di proprietà immunologiche. Immunoglobuline, enzimi come lisozima e lattoferrina, proteine protettive come il complemento, e anche neutrofili e linfociti sono normalmente presenti sull'intera superficie respiratoria. Il drenaggio delle secrezioni e la ventilazione sono i meccanismi indispensabili per un normale funzionamento dei seni. Gli stretti rapporti anatomico-fisiologici fra naso e seni paranasali favoriscono la diffusione di un processo patologico da una all'altra struttura.

Rinite

Definizione e classificazione. Il termine "rinite" implica un'infiammazione della mucosa nasale che si manifesta con uno o più dei seguenti sintomi nasali: prurito, starnutazioni, rinorrea, congestione nasale, scolo postnasale. La rinite può essere suddivisa in due grandi gruppi:

- rinite non-allergica (NAR);
- rinite allergica (AR).

La rinite non-allergica, nella quale non vi è una concomitante allergia, può essere suddivisa in diversi sottogruppi: idiopatica, infettiva, vasomotoria, non-allergica con eosinofilia (NARES), da farmaci. La rinite allergica è spesso suddivisa in rinite stagionale o perenne sulla base della ricorrenza o persistenza dei sintomi. Una classificazione alternativa basata sull'intensità dei sintomi e sulla frequenza è stata proposta dal documento ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma). La rinite viene suddivisa in:

- intermittente (durata dei sintomi < 4 giorni/settimana e < 4 settimane/anno);
- persistente (durata dei sintomi > 4 giorni/settimana e > 4 settimane/anno).

In base alla severità dei sintomi, la rinite allergica può essere lieve se non disturba il sonno, se non compromette le attività giornaliere di tempo libero, di scuola o di lavoro, e se i sintomi non sono fastidiosi. La AR viene definita moderata-severa se causa almeno una delle seguenti condizioni: disturbo del sonno, compromissione delle attività di tempo libero, di scuola o di lavoro, sintomi fastidiosi. La NAR, in cui non vi è una concomitante allergia, è una condizione meno ben definita rispetto alla forma allergica. Le manifestazioni cliniche della NAR e della AR sono generalmente simili, seppur la NAR sia considerata, da alcuni autori, meno severa rispetto alla AR. La diagnosi di NAR è a volte complessa, non essendoci test di laboratorio per confermare che un paziente ne è affetto; di conseguenza la NAR è spesso una diagnosi di esclusione. Gli skin prick tests sono i principali esami per evidenziare la causa allergica dei sintomi nasali respiratori.

Rinite e allergia

La relazione fra rinite e allergia è ben documentata, e la rinite allergica rappresenta la più frequente manifestazione di allergia respiratoria.



È noto che l'allergia si sviluppa per l'interazione fra predisposizione genetica e fattori ambientali. Durante una prima fase, detta di sensibilizzazione, il sistema immunitario genera immunoglobuline di tipo IgE verso un allergene che considera estraneo. Quando il soggetto viene riesposto al medesimo allergene, le IgE specifiche ancorate sui mastociti vengono legate a ponte dall'allergene con conseguente degranolazione della cellula, e rilascio di istamina e di altri mediatori chimici. È questa la fase immunologica precoce della rinite allergica che si manifesta con i sintomi di rinorrea, prurito nasale, starnuti e ostruzione nasale. Seppur presente già nella fase precoce di esposizione all'allergene, la congestione nasale è un sintomo generalmente più evidente durante la risposta immunologica tardiva, in cui sono coinvolte cellule infiammatorie come eosinofili, monociti, e basofili. La relazione fra gli allergeni e la rinite può essere complessa. Se da un lato rinite allergica e non-allergica possono coesistere nello stesso paziente, dall'altro la sensibilizzazione ad un allergene non necessariamente deve far attribuire a tale allergene la causa dei sintomi nasali. I risultati di un test allergologico devono sempre essere interpretati sulla base della storia clinica. Nella rinite stagionale è più facile rilevare una relazione fra i sintomi nasali e la presenza di sensibilizzazione ad allergeni pollinici, ma ciò può essere più complesso per i sintomi perenni in presenza di sensibilizzazione agli acari della polvere.

Rinosinusite

Definizione e classificazione. La European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 (EPOS 2007) definisce la rinosinusite una infiammazione del naso e dei seni paranasali, caratterizzata da uno o più sintomi di cui uno deve essere ostruzione nasale o scolo nasale (anteriore/retronasale), ± dolore facciale spontaneo o alla pressione, ± riduzione o perdita dell'olfatto. Sulla base della durata della malattia la rinosinusite viene definita:

- acuta se < 12 settimane e con completa risoluzione dei sintomi;
- cronica se > 12 settimane e senza una completa risoluzione dei sintomi e con possibilità di riacutizzazioni.

Il termine "rinosinusite" è attualmente, seppur non da tutti accettato, preferito a quello di sinusite per varie ragioni:

- rinite e sinusite generalmente coesistono;
- la mucosa del naso e dei seni paranasali sono contigue;
- i sintomi di ostruzione nasale e scolo nasale sono prevalenti nella sinusite.

Tuttavia le Linee Guida sulla rinosinusite acuta della American Academy of Pediatrics sottolinea che quando un'infezione batterica dei seni paranasali si presenta con una rinorrea mucopurulenta, l'infezione è localizzata esclusivamente nei seni paranasali, mentre il naso non è altro che la via di deflusso del materiale purulento proveniente dai seni.

Rinosinusite e allergia

La più frequente causa di rinosinusite è un'infezione virale delle alte vie respiratorie. Durante un comune raffreddore virale, però, l'infiammazione non si limita alla mucosa nasale ma interessa anche uno o più seni paranasali. Tale flogosi regredisce generalmente entro 7-10 giorni senza essere influenzata da concomitanti terapie antibiotiche. Tale condizione viene definita *rinosinusite virale*. È stimato, però, che in una percentuale fra il 5 e il 10% dei casi la flogosi virale viene complicata da una sovrainfezione batterica dei seni paranasali. Si delinea così il quadro clinico della *rinosinusite acuta* meglio definita *rinosinusite batterica acuta*. Il ruolo dell'allergia nello sviluppo della rinosinusite è invece controverso. Studi hanno riportato ampie differenze nella prevalenza di rinite allergica e rinosinusite acuta, e nell'incidenza di rinosinusite batterica acuta durante l'esposizione pollinica in soggetti sensibilizzati ai pollini. Un nostro studio prospettico ha valutato l'incidenza di rinosinusite acuta in 133 bambini affetti da allergia a pollini di graminacee durante il periodo di esposizione pollinica. 10 bambini hanno presentato sintomi clinici di rinosinusite acuta ma solo in 8 di essi (6%) la diagnosi è stata confermata dalla fibroendoscopia nasale.

Questi dati suggeriscono che la rinite allergica stagionale, durante il periodo di impollinazione, non è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di rinosinusite batterica acuta. Anche per la rinosinusite cronica gli studi hanno dato risultati contrastanti sia per quanto riguarda l'associazione di allergia con la rinosinusite cronica che per quanto riguarda la gravità della patologia sinusale.

Conclusioni

Rinite e sinusite sono patologie molto frequenti in età pediatrica e spesso associate. La sensibilizzazione ad allergeni inalanti ha un ruolo importante nello sviluppo della rinite, mentre non vi sono evidenze sufficienti per considerarla un fattore predisponente significativo per la rinosinusite acuta e cronica.

Bibliografia

- Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, et al. *Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects.* Allergy 2003;58:767-71.
- American Academy of Pediatrics. *Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Clinical practice guideline: management of sinusitis.* Pediatrics 2001;108:798-808.
- Bachert C. *Persistent rhinitis – allergic or nonallergic?* Allergy 2004;59:11-5.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group, World Health Organization. *Allergic rhinitis and its impact on asthma.* J Allergy Clin Immunol 2001;108(5 Suppl):S147-334.
- Chen CF, Wu KG, Hsu MC, et al. *Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases.* J Microbiol Immunol Infect 2001;34:57-62.
- Ciprandi G, Passalacqua G. *Allergy and the nose.* Clin Exp Immunol 2008;153(Suppl 1):22-6.
- Emanuel IA, Shah SB. *Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships.* Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123:687-91.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps.* Rhinology 2007;45(Suppl 20):1-139.
- Hinriksdottir I, Melen I. *Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections.* Acta Otolaryngol Suppl 1994;515:30-2.
- Houser SM, Keen KJ. *The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis.* Laryngoscope 2008;118:1521-7.
- Karlsson G, Holmberg K. *Does allergic rhinitis predispose to sinusitis?* Acta Otolaryngol Suppl 1994;515:26-8.
- Kemp AS. *Allergic rhinitis.* Paediatr Respir Rev 2009;10:63-8.
- Leo G, Piacentini E, Consonni D, et al. *Incidence of acute sinusitis during exposure to the causative pollen in children with grass pollen induced rhinitis.* Allergy 2010;65(Suppl 92):724-5.
- Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, et al. *Chronic rhinosinusitis and allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2007;18(Suppl 18):19-21.
- Meltzer EO. *Evaluation of the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis.* Mayo Clin Proc 2005;80:1170-6.
- Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, et al. *Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults.* Allergy 2007;62:1033-7.
- Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. *The role of allergy in rhinosinusitis.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009;17:232-8.
- Robinson S, Douglas R, Wormald PJ. *The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis.* Am J Rhinol 2006;20:625-8.
- Savolainen S. *Allergy in patients with acute maxillary sinusitis.* Allergy 1989;44:116-22.
- Smart BA. *The impact of allergic and nonallergic rhinitis on pediatric sinusitis.* Curr Allergy Asthma Rep 2006;6:221-7.

Le flogosi rino-sinuso-faringee

A. Varricchio, D. Minasi, F. Paravati, G. Ciprandi
Con il Patrocinio dell'Ass. Italiana Vie Aeree Superiori Napoli

Introduzione

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

Anatomia funzionale del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico

Il distretto rino-sinuso-faringo-timpanico rappresenta quello più interessante delle vie aeree superiori (V.A.S.), in quanto sede di tre siti fisiopatologici (Fig. 1): in senso antero-posteriore, il complesso ostio-meatale (COM), il recesso sfeno-etmoidale (RSE) e il rinofaringe (RF). Il COM è lo spazio in cui drenano i tre seni del sistema rinosinusale anteriore, mentre il RSE è quello in cui drena il sistema rino-sinusale posteriore. Il RF è dei tre il sito che merita più attenzione: infatti, è sede del post-nasal drip, causa delle faringo-tracheo-bronchiti discendenti; è implicato nella patogenesi delle otiti medie; è lo spazio in cui è allocata la tonsilla adenoidica. La corretta ventilazione e l'efficace clearance mucociliare di queste "tre centraline fisiopatologiche" condizionano la "salute" dell'intero apparato respiratorio. Infatti, oltre a filtrare l'aria inspirata, tali siti l'arricchiscono di ossido nitrico, molecola gassosa dalle molteplici funzioni: regola la motilità ciliare ed inibisce la replicazione virale e a livello bronco-polmonare regola il tono della muscolatura bronchiale e la resistenza vascolare polmonare, determinando un effetto broncodilatatore. Appunto per questo, la congestione di COM, RSE e RF rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico, a cui seguono, molto spesso, complicanze infettive, per una secondaria proliferazione batterica. Il coinvolgimento batterico può interessare COM e/o RSE, determinando una rino-sinusite anteriore e/o posteriore; oppure, attraverso la tuba di Eustachio, coinvolgere la cavità timpanica, causando un'otite media; ovvero, in caso di post-nasal-drip, diffondere alle restanti vie aeree medio-inferiori. Tale "congestione" riconosce nell'infiammazione (infettiva e/o allergica) della mucosa respiratoria il suo momento patogenetico fondamentale e può essere genericamente definita come un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate essenzialmente, dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi: ostruzione respiratoria nasale, rinorrea, iposmia, rinolalia, ipoacusia, prurito e starnutazioni, talora associati a sintomi oculari quali chemosi, prurito, lacrimazione, iperemia e sensazione di corpo estraneo. Se le forme infettive, per l'imaturità immunologica, raggiungono un picco di maggiore incidenza nell'età neonatale-prescolare, le forme infiammatorie (allergiche e non) colpiscono maggiormente i bambini in età scolare, gli adolescenti e gli adulti. Delle forme infettive, le acute sono essenzialmente virali, mentre le croniche, per lo più batteriche, sono secondarie alla mancata guarigione delle flogosi acute, alla cui origine ci sono cause locali (ipertrofia della tonsilla faringea, malformazioni anatomiche e funzionali) e generali (allergia, alterazioni mucociliari, deficit immunologici). Le riniti allergiche sono caratterizzate da una risposta infiammatoria IgE-mediata e da un infiltrato tipicamente eosinofilo. Le forme vasomotorie sono riconducibili

all'alterazione della vasomotilità nasale, o sono secondarie all'infiltrazione flogistica ad opera di eosinofili, mastociti e neutrofilii, o al rilascio di mediatori chimici (10). Sostanzialmente, sia le forme infettive che quelle infiammatorie hanno un meccanismo fisiopatologico unitario: la mucosa respiratoria presenta una diffusa distribuzione sottomucosa di cellule immunoflogistiche, che determinano una condizione infiammatoria di base, fisiologica e a scopo protettivo. Stimoli diversi possono indurre l'iperreattività di tale condizione flogistica, inducendone uno stato patologico. Partendo da queste premesse, l'attuale approccio terapeutico si è indirizzato, non solo verso la risoluzione dei sintomi clinici, ma anche al controllo, a lungo termine, di tale condizione di iperreattività patologica basale, riducendo l'edema della mucosa nasale e, in modo particolare, dei tre siti COM, RSE e RF.

Diagnosi

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

Terapia

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

In considerazione della maggiore frequenza dell'etiologia virale nelle forme acute, il punto cardine della terapia sistemica resta ancora se e quando è necessario cominciare la somministrazione dell'antibiotico sistemico. Difatti, risulta sempre difficile identificare la sintomatologia che giustifichi l'uso dell'antibiotico già all'iniziale comparsa del quadro clinico. Una recente metanalisi ha evidenziato un'iperprescrizione di antibiotici per tale condizione patologica, dovuta alla mancanza di sintomi patognomonici che possano, da soli, giustificare la somministrazione dell'antibiotico sin dal primo momento, pur esistendo sintomi più suggestivi come: la febbre alta, la cefalea intensa e resistente agli antidolorifici, e la presenza di complicanze, quali l'edema orbitario, che rendono necessaria la scelta di iniziare la terapia antibiotica sistemica. Senza trascurare la durata della sintomatologia, in termini di numero di giorni, che risultata essere un parametro molto specifico in tal senso. In età pediatrica, comunque, la prescrizione dell'antibiotico è raccomandata, anche senza attendere la comparsa di segni clinici più importanti, con l'obiettivo primario di ottenere una più rapida risoluzione dell'infezione. Se l'antibiotico di prima scelta nelle infezioni del distretto rino-sinuso-faringo-timpanico è ancora l'amoxicillina per via orale, per 10-14 giorni, in alternativa è possibile utilizzare l'associazione amoxicillina-acido clavulanico e le cefalosporine orali di

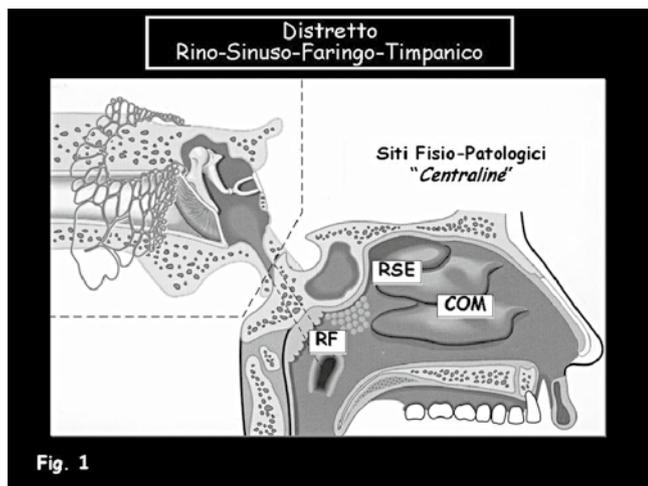


Fig. 1. Distretto rino-sinuso-faringo-timpanico.

terza generazione, come Cefbuten, Cefpodoxime, Cafixime. L'utilizzo dei macrolidi va riservato nel caso di sospetta o accertata allergia alle penicilline e cefalosporine. In definitiva, risulta evidente che partendo dalle indicazioni suggerite dalle linee-guida, il trattamento dovrà essere poi individualizzato e la scelta dovrà ricadere sul farmaco ritenuto più opportuno per quel tipo di paziente. A tale proposito, valga come esempio la scelta di impiegare in prima battuta una *cefalosporina* di 3° generazione, palatabile e in monosomministrazione giornaliera, che è particolarmente utile in età pediatrica dove la compliance del bambino resta uno dei fattori principali perché si ottenga un successo terapeutico.

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

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

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

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

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

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

In merito ai *farmaci adatti alla nebulizzazione*, è interessante un accenno alle molecole farmacologiche più utilizzate.

Le *soluzioni saline* rappresentano un presidio utile per il lavaggio del

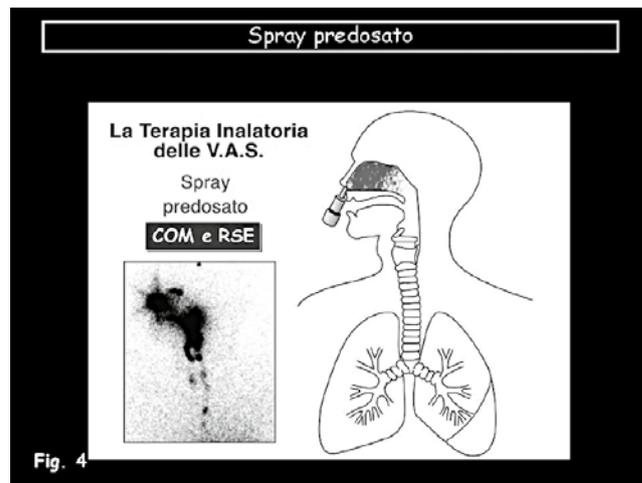


Fig. 2. Schema di penetrazione ed immagine scintigrafica dello Spray predosato.

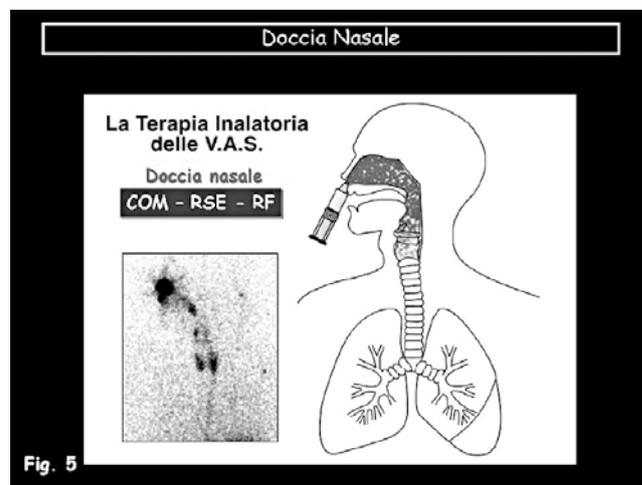


Fig. 3. Schema di penetrazione ed immagine scintigrafica della doccia nasale.

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

Conclusioni

La funzionalità del distretto rino-sinuso-faringeo, e in modo particolare dei tre siti COM, RSE e RF, vere "centraline fisiopatologiche" respiratorie, è fondamentale per la salute di tutto l'albero respiratorio. La congestione nasale, rappresenta la prima ed essenziale tappa patogenetica delle flogosi aeree, spesso complicate da sovrapposizioni batteriche. Se cronica e/o ricorrente, essa può determinare, oltre a sintomi respiratori specifici, una serie di alterazioni comportamentali che si traducono in un netto peggioramento della qualità di vita, permettendoci di affermare che la pervietà nasale e la salute dell'albero respiratorio sono alla base della Salute dell'individuo. Nel trattamento delle patologie respiratorie, sia delle V.A.S. (otite, sinusite, faringo-laringite) che delle V.A.I. (tracheo-



bronchiti), vorremmo ribadire l'importanza di orientare la terapia, non solo nella cura della malattia distrettuale che ci interpellava, ma anche nella risoluzione della patogenesi rinogena. Noi consideriamo la terapia inalatoria una valida opzione terapeutica per tale obiettivo.

Bibliografia

- Brandzaeg P. *Immunobarrriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1988;105:172-80.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy*. J Allergy Clin Immunol 1995;96:971-9.
- Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence*. European Journal of Inflammation 2007;5:1721-7.
- Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Intranasal flunisolide treatment in children with Adenoidal Hypertrophy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:833-6.
- Diot P, Bonfil P, Faurisson F, et al. *Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France*. Eur Resp J 2000;10:206-9.
- Dykewicz MS. *Rhinitis and sinusitis*. J All Clin Immunol 2003;111:S520-9.
- Esposito S, Principi N. *Rinosinusite acuta e subacuta in età pediatrica*. Linee guida SIP 2008. Area Pediatrica 2008;3:23-8.
- Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. *Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function?* Acta Otolaryngol (Stockh) 1997;117:872-8.
- Togias A. *Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration*. J All Clin Immunol 2003;6:1171-83.
- Varricchio A, Barillari U, Segreto M, et al. *The correct inhalation therapy of upper respiratory tract*. It J Allergol Clin Immunol 2004;14:111-6.
- Varricchio A, Ciprandi G, et al. *Intranasal TAF treatment in children with acute bacterial rhinopharyngitis*. Int J Immunopathol Pharmacol 2008;21:625-9.
- Wigand ME, et al. *Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa*. Endoscopy 1978;10:255-60.
- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. *Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood*. Pediatrics 1994;94:895-901.
- Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. *Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data*. Lancet 2008;371:908-14.

Giovedì 7 aprile 2011 - ore 14,30-15,30

TEATRO

Il laboratorio in Immunologia

Coordina
Roberto Miniero

Discutono
Fulvio Porta, Silvana Martino

Gli autoanticorpi: cosa è utile sapere nella pratica clinica

S. Martino, M. Ceci, D. Montin

SCDU Immunologia, Reumatologia e Malattie Infettive, Università di Torino

Le malattie autoimmuni sono patologie sempre più diffuse nella popolazione mondiale sia per il loro effettivo incremento sia per la sempre più avanzata possibilità diagnostica nell'ambito della quale il laboratorio svolge un ruolo fondamentale. Nell'inquadramento di malattie autoimmuni sistemiche una anamnesi dettagliata ed un esame obiettivo accurato sono il miglior test di screening. La ricerca degli autoanticorpi sistemici è utile nel confermare un sospetto diagnostico, nell'evidenziare un'attività di malattia e nel misurare una risposta al trattamento, ma nessun test è di per sé diagnostico¹.

Gli anticorpi anti-nucleo (anti-nuclear antibodies, ANA) sono autoanticorpi appartenenti soprattutto alla classe IgG, rivolti verso antigeni nucleici e varie proteine nucleari. Essi si ritrovano nel corso di malattie autoimmuni sistemiche, quali il lupus eritematoso sistemico, l'artrite idiopatica giovanile, la sclerodermia sistemica, la connettivite mista, la sindrome di Sjögren, la dermatopolimiosite; per alcune di esse rappresentano criteri diagnostici². Possono, altresì, essere presenti, anche se con minor prevalenza e a bassi titoli, in molti pazienti non reumatici (pazienti affetti da tubercolosi, endocardite batterica, infezione da virus di Epstein-Barr, neoplasia), in soggetti sani o in corso di trattamento con vari farmaci (procainamide, idralazina, isoniazide, penicillamina, diltiazem, clorpromazina, metildopa, anticonvulsivanti)³.

L'approccio metodologico più diffuso e consigliato per la determinazione degli ANA è l'immunofluorescenza indiretta (IFI). Il risultato degli ANA va interpretato come positività o negatività rispetto alla più bassa diluizione utilizzata. Il titolo anticorpale riporta l'ultima diluizione in cui il campione rimane positivo.

Titoli inferiori a 1:40 vanno considerati negativi

Titoli superiori a 1:40 e inferiori a 1:160 vanno considerati bassi positivi; in assenza di sintomi specifici il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio nel tempo e non ad ulteriore approfondimento diagnostico.

Titoli superiori a 1:160 sono da considerarsi positivi ed i pazienti vanno sottoposti ad approfondimento diagnostico, dal momento che è probabile siano affetti da malattia autoimmune³.

La determinazione degli ANA può essere fatta anche con metodi immunoenzimatici in fase solida (ELISA). Tale test è in grado di rilevare la presenza di autoanticorpi rivolti verso i principali autoantigeni, ma non presenta una sensibilità clinica del 100% e non sempre è correlato con il metodo IFI. Il test ANA, eseguito in IFI o con metodo ELISA, è fra tutti i test autoanticorpali quello di minor costo e maggiore sensibilità. Tuttavia, poiché l'esame ha una bassa specificità (attorno al 70% alla diluizione di 1:40) l'accurata selezione dei soggetti da sottoporre al test è fondamentale. Se viceversa viene utilizzato in modo indiscriminato il test presenta dei limiti notevolissimi per l'elevato numero di falsi positivi, con un valore predittivo positivo non superiore al 16%⁴. Questi dati indicano che il test ANA presenta tutte le caratteristiche per essere utilizzato come test di primo livello nella diagnosi di malattie autoimmuni sistemiche.

Gli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (extractable nuclear antigens, ENA) e gli anticorpi anti-DNA nativo a doppia elica (double-stranded DNA, dsDNA) sono altri test utili nella diagnosi di malattie autoimmuni sistemiche. Per essi la sensibilità è in genere inferiore a quella degli ANA, ma la specificità è maggiore, per cui vengono considerati come test di secondo livello.

In caso di positività degli ANA, i parametri da considerare per il prosieguo delle indagini sono il quadro fluoroscopico e il titolo anticorpale. Poiché il quadro di fluorescenza degli ANA (omogeneo, periferico, granulare, centromerico, nucleolare, pleomorfo, puntiforme) è, a grandi



Anti-Sm (Smith antigen)	alta specificità (99%) ma bassa sensibilità (15-30%) per il LES
Anti-U1 RNP (small nuclear ribonucleoprotein U1)	alta sensibilità (95-100%) e alta specificità (100%) per la connettivite mista bassa sensibilità per il LES (30-40%)
Anti-SSA/Ro (RNP, Sicca Syndrome A)	bassa specificità e sensibilità (60-70%) per la Sindrome di Sjögren; sensibilità del 30-40% per il LES. Nel sospetto di un LES con ANA test negativo, il dosaggio di questi autoanticorpi è il passaggio successivo; alti titoli in ELISA, soprattutto di anti-Ro52, sono un fattore di rischio per lupus neonatale
Anti-SSB/La (RNP, Sicca Syndrome B)	sensibilità (60-70%) e bassa specificità per la sindrome di Sjogren; bassa sensibilità per il LES
Anti-centromero (CENP A-F)	bassa sensibilità (7%) e intermedia specificità per la sclerosi sistemica giovanile; alta specificità per la sindrome CREST e il fenomeno di Raynaud nella scleroderma (CENP A); associazione con LES (CENP B) e neoplasie (CENP F) ⁷
Anti-Scl-70 (topoisomerasi I)	bassa sensibilità (35%) e alta specificità (99%) per la sclerosi sistemica giovanile
Anti-Jo-1 (istidina tRNA ligasi)	bassa sensibilità (20-40%) e alta specificità (98%) per la polimiosite/ dermatomiosite.

linee, correlato con la specificità anticorpale, una sua corretta definizione può essere utile nella scelta dei metodi più appropriati da utilizzare per i test di secondo livello. Se la fluorescenza è di tipo citoplasmatico è inutile eseguire un classico test ENA a 6-8 antigeni, ma è indicato utilizzare test che contengono antigeni citoplasmatici. Se la fluorescenza è omogenea può essere utile eseguire la ricerca degli anti-dsDNA. Se è presente un pattern centromerico non è essenziale eseguire un test anti-ENA.

Per la determinazione degli ENA è consigliata come prima indagine la determinazione con metodo immunoenzimatico in fase solida (ENA screening); se tale screening risulta positivo si procederà alla determinazione delle singole specificità anticorpali, estendendo la ricerca almeno ai 7 autoanticorpi per i quali è stata assegnata importanza nella diagnosi clinica^{5,6}. Gli autoanticorpi con queste caratteristiche sono: Uno degli aspetti in assoluto più importanti nell'impostazione della flow-chart diagnostica è dato dai test di secondo livello. Infatti la probabilità di ottenere un risultato positivo nella ricerca degli anti-dsDNA o degli anti-ENA aumenta con l'aumentare del titolo ANA. Al di sotto di un titolo ANA di 1:160 solo il 5% dei campioni ANA positivi è anti-ENA o anti-dsDNA positivo, pertanto in presenza di un titolo ANA inferiore a

1:160 la ricerca sistematica degli anti-ENA o anti-dsDNA non dovrebbe essere eseguita.

Bibliografia

- Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, et al. *Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update*. Semin Arthritis Rheum 2010;40:53-72.
- Tozzoli R, Bizzarro N, Villata D, et al. *Il laboratorio nelle malattie reumatiche autoimmuni*. Bologna: Esculapio Editore 2007.
- 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.
- Bizzarro N. *Flow charts nella diagnosi delle malattie autoimmuni*. Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio 2004;5:110-4.
- Damoiseaux JG, Tervaert JW. *From ANA to ENA: how to proceed?* Autoimmun Rev 2006;5:10-17.
- Sanchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, et al. *Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti Ro/SS-A, and anti-La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1996;39:1055-61.
- Fritzler MJ, Rattner JB, Luft LM, et al. *Historical perspectives on the discovery and elucidation of autoantibodies to centromere proteins (CENP) and the emerging importance of antibodies to CENP-F*. Autoimmun Rev 2010 Oct 8 [Epub ahead of print].

Giovedì 7 aprile 2011 - ore 15,30-17,00

TEATRO

Attualità in Immunologia

Conducono

Carmelo Salpietro, Viviana Moschese

Autoimmunità, allergia e infezioni

G. Giancane, S. Caggiano, C. Celani, L. Antonetti, M. Duse
Dipartimento di Pediatria e NPI, Sapienza Università di Roma

L'organismo umano è continuamente sottoposto ad aggressioni esterne (infezioni) e modificazioni interne in grado di alterarne l'equilibrio. Compito del sistema immunitario è impedire che ciò avvenga preservando l'omeostasi biologica.

Alla base di tale processo, vi è la discriminazione del 'self' dal 'not-self', attraverso meccanismi di tolleranza immunologica, centrali

e periferici. I meccanismi di tolleranza centrale avvengono a livello del timo, organo deputato alla selezione di linfociti T in grado di riconoscere, tramite specifici recettori di superficie, molecole estranee all'organismo, eliminando invece per apoptosi (delezione clonale) i linfociti rivolti contro molecole 'self', appartenenti all'organismo stesso. Il ruolo dei meccanismi di tolleranza periferica consiste, invece, nell'estinguere la risposta immunitaria specifica innescata dal contatto con antigeni. Una volta che l'antigene è penetrato, le cellule del sistema immunitario cooperano in modo da fornire stimoli positivi ai linfociti antigene-specifici, che vanno così incontro ad attivazione ed



espansione. Alla fine la risposta immunitaria viene quindi estinta sia per l'allontanamento o la distruzione dell'antigene, sia per l'espressione di molecole a significato inibitorio che hanno il compito di frenare una risposta immune incontrollata. Tra queste, di fondamentale importanza sono Fas, FasL e CTLA-4 espressi dai linfociti T attivati, nonché KIR, recettore inibitorio delle cellule NK. La successiva riattivazione immunitaria, a sua volta, porta all'espressione della controparte di molecole co-stimolatorie sulla membrana di linfociti e cellule APC (Antigen Presenting Cells), fra le quali CD28 (sui linfociti T), SLAM (*signaling lymphocyte activation molecule-associated protein* sui linfociti T e B) e molecole di adesione. Ne consegue che alterazioni a livello timico o periferico (nelle molecole inibitorie o costimolatorie) comporteranno l'insorgenza di patologie da alterato controllo del sistema immunitario, ovvero malattie linfoproliferative (ALPS, *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*) e autoimmuni. È inoltre noto il ruolo fondamentale svolto dai fattori genetici: basti pensare all'associazione tra determinanti HLA e particolari patologie, come nel caso di spondilo- artropatie e HLA-B27. Il tutto è sostenuto, ormai da anni, dal modello interpretativo del mimetismo molecolare (*molecular mimicry*) secondo il quale, in presenza di una analogia strutturale tra antigeni esogeni e molecole 'self', il sistema immunitario scatenerebbe, in un soggetto geneticamente predisposto, una risposta rivolta contro il patogeno, ma anche contro antigeni propri dell'organismo, scatenando una franca patologia autoimmune. Tuttavia, vari modelli sperimentali dimostrano che ciò avviene sempre in un contesto predisponente, caratterizzato da una considerevole espansione clonale dei linfociti e dalla presenza di un pattern citochinico proveniente principalmente dai linfociti Th1 e Th2. In particolare, le cellule Th1 vengono regolate soprattutto dall'IL-12, prodotta dai macrofagi attivati in seguito all'incontro con patogeni intracellulari, batteri o loro prodotti come il LPS, e dall'IFN- γ prodotto dalle cellule NK e dai linfociti T. A loro volta, i Th1 secernono principalmente INF- γ , TNF- β e IL-2, che permettono la risposta cellulo-mediata (ipersensibilità ritardata e attivazione dei linfociti T citotossici) e la produzione di anticorpi IgG opsonizzanti. I Th2, invece, si differenziano in un ambiente ricco di IL-4 e rilasciano a loro volta IL-6, IL-10, IL-4 e IL-5, che intervengono nella differenziazione e attivazione degli eosinofili, nonché nello switch di classe verso IgE e IgG non fissanti il complemento a livello dei linfociti B. Su queste basi viene generata la risposta allergica.

In questo complesso network citochinico, si inserisce la cross-regolazione esercitata dall'IL-10, citochina in grado di inibire l'espressione delle molecole MHC di classe II sulle cellule presentanti l'antigene (APC) e l'attivazione di mastocellule, basofili e linfociti T, inducendo uno stato anergico. L'IL-10 viene secreta in particolare dalle cellule Th2, dalle cellule dendritiche e da una classe specifica di cellule T regolatorie (Treg), le Tr1. Le cellule Treg si dividono in diversi sottotipi, fra i quali distinguiamo principalmente quelle naturali, che si formano nel timo come cellule già predisposte per la risposta soppressiva contro il self, e le cellule Treg inducibili che, pur originando sempre a livello timico, acquisiscono solo in periferia la capacità soppressiva nei confronti di antigeni self e not-self. Di queste fanno parte anche le cellule Tr1 che producono preferenzialmente IL-10 e TGF- β . Alcune cellule Treg esprimono il CD25, ovvero la catena α del recettore per l'IL-2, in densità più elevata rispetto ai linfociti T naive, nonché il fattore di trascrizione Foxp3, che sembra essere coinvolto nel meccanismo soppressore della risposta immunitaria, ma il cui ruolo è a tutt'oggi controverso¹.

Il nostro sistema immunitario è predisposto, quindi, in condizioni fisiologiche, a un controllo bilanciato delle complesse interazioni finora descritte. Ma cosa accade quando intervengono fattori capaci di alterare tale equilibrio? È ormai noto da tempo come un'infezione possa innescare o riattivare una condizione autoimmune secondo il già citato fenomeno del mimetismo molecolare. Tuttavia, è acquisizione più recente il fatto che gli stessi eventi infettivi possano innescare fe-

nomeni di immunoregolazione che modulino la risposta anticorpale, in modo affine a quanto sostenuto dall'ipotesi dell'igiene, secondo la quale le infezioni preverrebbero l'allergia e le manifestazioni immunomediate shiftando la risposta Th2 in senso Th1.

Diversi autori hanno preso in considerazione, a tal proposito, il rapporto tra infezione virale (enterovirus e virus della coriomengite linfocitaria) e diabete mellito tipo I, malattia complessa poligenica e polifattoriale, la cui patogenesi è mediata soprattutto dai Th1, ma anche da linfociti T CD8+ e macrofagi. Gli enterovirus sono in grado di penetrare nelle cellule β del pancreas danneggiandole e liberando così antigeni in grado di stimolare la risposta autoanticorpale contro l'organo bersaglio. Allo stesso modo alcune molecole virali possono cross-reagire con molecole di superficie a livello del pancreas alimentando ulteriormente il danno d'organo o possono indurre la produzione di citochine, quali l'IFN, IL-1 β o TNF- α , o l'espressione di MHC di classe I, con aumento della suscettibilità delle cellule pancreatiche all'attacco immunitario. Al contrario, tuttavia, esperimenti condotti utilizzando il virus della coriomengite linfocitaria a contatto con cellule pancreatiche hanno rivelato una risposta esattamente opposta, attraverso lo stimolo delle cellule Treg CD4+CD25+, capaci di contenere la risposta autoanticorpale al punto da lasciar ipotizzare nuove terapie contro il diabete mellito tipo I.

Il ruolo diversificato dei virus nel diabete è ancora oggetto di studio, ma appaiono importanti fattori il tipo di patogeno, la predisposizione genetica del soggetto e la fase della malattia durante la quale interviene l'infezione^{2,3}. Su tali basi, oggi molti autori attribuiscono l'aumento nell'incidenza del diabete mellito, come di altre patologie autoimmuni, al miglioramento delle condizioni ambientali e di vita, nonché alla diffusione delle vaccinazioni nel corso degli ultimi 70 anni, tali da ridurre sensibilmente l'esposizione ad agenti infettivi e quindi la funzione T regolatoria da essi stimolata. Allo stesso modo, nei Paesi in via di sviluppo, nuove patologie autoimmuni, assenti in passato, stanno ora emergendo nella popolazione generale, contemporaneamente alla riduzione, seppur minima, nell'incidenza di infezioni. Ci sono, inoltre, evidenze che anche alcune infezioni batteriche potrebbero influenzare le patologie immunomediate attraverso effetti su cellule dendritiche, T regolatorie e citochine anti-infiammatorie^{4,5}.

Se le patologie autoimmuni rappresentano un'esagerata risposta ad antigeni endogeni, o 'self', allo stesso modo l'allergia rappresenta una risposta inadeguata ad antigeni esogeni, innocui per la maggior parte dei soggetti. Per tale ragione è ancora molto dibattuto il confine tra i due meccanismi patogenetici e alcuni autori tendono a definire sia l'allergia che l'autoimmunità come due condizioni di ipersensibilità o immunopatologiche. Inoltre, entrambe le condizioni derivano dalla combinazione di molteplici fattori, genetici e ambientali. La principale differenza, tuttavia, consiste nel fatto che, nel caso di allergie, l'eliminazione dell'agente eziologico, conduce alla scomparsa del disturbo, mentre ciò non può avvenire nel caso di patologie autoimmuni, nelle quali l'antigene appartiene all'organismo e come tale non può essere eliminato. Dal punto di vista strettamente immunologico, è noto che nella patogenesi allergica prevale un profilo di tipo Th2, il quale determina una soppressione del fenotipo Th1, motivo per cui soggetti con atopìa, secondo alcuni autori, non dovrebbero essere predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni. Altri studi, al contrario, segnalano la tendenza in alcuni pazienti a sviluppare entrambe le condizioni patologiche: ad esempio, allergia e tiroidite autoimmune o allergia e produzione di anticorpi anti-fosfolipidi, sulla base di una esagerata risposta immunitaria generalizzata. I fattori che determinano tali condizioni immunopatologiche sono: a) genetici (HLA, codificanti per citochine e per ormoni); b) esogeni (allergeni, infezioni, farmaci e sostanze chimiche); c) immunologici, secondo il tipo di reazione immunitaria innescata (reazioni di I tipo, II tipo, III tipo in accordo con la classificazione secondo Gell e Coombs). In particolare, per quanto riguarda i fattori genetici che determinano la produzione di citochine dopo contatto



con un antigene, è interessante notare come, ad esempio, per l'IL-12, potente induttore della risposta Th1, sia stato recentemente scoperto uno stesso polimorfismo descritto tanto nella psoriasi (Th1 mediata), quanto nella dermatite atopica (Th2 mediata), rispetto ai controlli. Al contrario, una diversa frequenza di polimorfismi nei geni che codificano per l'IL-13 è stata riscontrata nei soggetti allergici e in quelli affetti da artrite idiopatica giovanile. Pertanto, se da un lato alcuni polimorfismi genici possono predisporre a diverse condizioni patologiche, altri potrebbero fungere da fattori protettivi verso lo sviluppo di altri tipi di malattie⁶. Infine, da sempre è nota l'importanza delle mastcellule nella risposta allergica, in misura minore nella difesa da infezioni batteriche. Numerosi studi dimostrano che l'interazione tra un antigene esogeno e il TLR4 espresso sulla superficie delle mastcellule sarebbe in grado di innescare una risposta protettiva per l'organismo, con fagocitosi, eliminazione del patogeno e reclutamento di granulociti, a conferma del ruolo "sentinella" svolto da questa classe cellulare. Lo stesso avviene nel caso di infezioni virali, attualmente tuttavia meno studiate nell'ambito della risposta allergica. Più recente è la scoperta del ruolo immunomodulatore svolto dalle mastcellule, in grado di inibire la produzione di citochine e chemochine antinfiammatorie e di ridurre la risposta T mediata attraverso la via dell'IL-10. Pertanto, è possibile considerare questa classe cellulare una interfaccia tra la risposta innata e quella specifica, influenzata da fattori per la maggior parte ancora sconosciuti, ma che in ogni caso assicurano un ulteriore controllo sulla risposta infiammatoria⁷.

In conclusione, gli studi degli ultimi anni hanno in parte confermato le teorie tradizionali sul mimetismo molecolare e sull'ipotesi dell'igiene, ma aggiungendo anche nuove considerazioni sul ruolo svolto dai patogeni sul nostro sistema immunitario. A tutt'oggi l'argomento è ancora molto dibattuto e certamente merita ulteriori approfondimenti, ma quello che può essere affermato senza dubbio è l'integrazione tra condizioni solo in apparenza diverse: autoimmunità, allergie e infezioni rappresentano, infatti, tre aspetti dello stesso problema, ovvero della risposta a stimoli che il nostro sistema immunitario continuamente è chiamato ad affrontare.

Bibliografia

- 1 Mueller DL. *Mechanisms maintaining peripheral tolerance*. Nature Immunol 2010;11:21-7.
- 2 Filippi CM, von Herrath MG. 99th *Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: viruses, autoimmunity and immunoregulation*. Clin Exp Immunol 2010;160:113-9.
- 3 Christen U, Hintermann E, Holdener M, et al. *Viral triggers for autoimmunity: is the "glass of molecular mimicry" half full or half empty?* J Autoimmun 2010;34:38-44.
- 4 Gaisford W, Cooke A. *Can infections protect against autoimmunity?* Curr Opin Rheumatol 2009;21:391-6.
- 5 Cooke A. *Infection and autoimmunity*. Blood Cells Mol Dis 2009;42:105-7.
- 6 Bartůňková J, Kayserová J, Shoenfeld Y. *Allergy and autoimmunity: parallels and dissimilarity: the yin and yang of immunopathology*. Autoimmun Rev 2009;8:302-8.
- 7 Galli SJ, Tsai M. *Mast cells in allergy and infection: Versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity*. Eur J Immunol 2010;40:1843-51.

Il puzzle dell'ipogammaglobulinemia

A. Plebani

Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Il puzzle dell'ipogammaglobulinemia: penso che nessun altro titolo potrebbe rappresentare meglio la discussione su questa condizione immunologica. Infatti a dispetto della estrema facilità con cui può essere posta la diagnosi di ipogammaglobulinemia – si tratta essenzialmente di una definizione immunologica basata su bassi livelli delle immunoglobuline sieriche, quantificate mediante una metodica standardizzata ed in uso in tutti i laboratori ospedalieri e non –, questa condizione presenta diversi aspetti che sono tuttora argomento di discussione.

Le IgG, le IgA e le IgM sono le immunoglobuline sieriche principali ed è sul loro dosaggio quantitativo che viene posta la diagnosi di ipogammaglobulinemia. Il loro dosaggio fornisce dei risultati che consentono di formulare delle diagnosi ben definite: se mancano solo le IgA si parla di deficit selettivo di IgA, se le IgG e le IgA sono basse e le IgM elevate si parla di immunodeficienza con iper IgM, se sono assenti tutti gli isotipi delle immunoglobuline sieriche si parla di agammaglobulinemia a seconda che siano assenti o presenti i linfociti B circolanti. Le alterazioni immunologiche devono essere associate a una clinica significativa: ma anche su questo aspetto vi è discussione, e ancor più discusso è l'inquadramento di quelle condizioni in cui sono basse solo IgG, le IgG e le IgA o le IgG e le IgM. Sono anche queste forme inquadrate in una forma di ipogammaglobulinemia? Qui ci vengono in aiuto i criteri formulati dall'European Society of Primary Immunodeficiencies (ESID) secondo i quali la condizione di ipogammaglobulinemia (qui aggiungiamo al termine "ipogammaglobulinemia" anche i termini "comune variabile") è definita sulla base di due o più isotipi carenti (incluso in questi isotipi sempre le IgG).

In questa diagnosi deve essere presa in considerazione anche l'età. Sappiamo che le immunoglobuline aumentano gradualmente con l'età. Pertanto una diagnosi definitiva di ipogammaglobulinemia deve tenere conto anche della forma transitoria dell'infanzia nella quale solitamente i livelli delle immunoglobuline sieriche si normalizzano entro i 2-4 anni. Da qui la necessità di confrontare sempre i valori delle immunoglobuline sieriche con quelle dei soggetti normali di pari età.

Un preciso inquadramento della ipogammaglobulinemia richiede che vengano escluse le forme secondarie: da farmaci, da perdite, da malattie infettive, da neoplasie, ecc.

Escluse le forme secondarie, verosimilmente ci troviamo nel campo delle forme congenite; una valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie ci consentirà di inquadrare la ipogammaglobulinemia in una immunodeficienza combinata, nella agammaglobulinemia (malattia di Bruton) o nella ipogammaglobulinemia comune variabile. In particolare quest'ultima forma è caratterizzata da una ampia variabilità di espressione clinica e da difetti immunologici (numerici e funzionali dei linfociti T e B) molto diversificati così da fare pensare che, i bassi valori di immunoglobuline sieriche (parametro su cui si basa la diagnosi), siano il risultato di differenti anomalie immunologiche, a loro volta dovute a difetti genetici differenti. I progressi della biologia cellulare e della genetica molecolare hanno infatti consentito di validare questa ipotesi. Infatti in questi ultimi anni sono stati identificate alterazioni di almeno 6 geni differenti (ICOS, BAFF-R, TACI, CD19, CD20, CD81) responsabili dell'ipogammaglobulinemia della forma comune variabile. Dal momento che i geni differenti svolgono funzioni differenti nel sistema immune, si spiega in questo modo l'estrema variabilità clinica che ha caratterizzato questa forma già dai primi lavori pubblicati e che ha giustificato l'aggiunta del termine comune variabile. Il difetto genetico è stato identificato solo in un numero limitato dei casi di ipogammaglobulinemia, non più del 10%; le basi patogenetiche rimangono pertanto ancora sconosciute nella stragrande maggioranza dei casi.

La sintomatologia clinica e le alterazioni immunologiche di primo livello della ipogammaglobulinemia comune variabile sono comuni ad altre forme di immunodeficienze congenite con le quali va posta in diagnosi differenziale (es. sindrome di Duncan, WHIM, forme atipiche di malattia di Bruton, sindrome di Nijmegen, ecc.). Conoscere queste forme è importante per distinguerle dalla ipogammaglobulinemia comune variabile nella quale risultano frequentemente incluse. È proprio un puzzle questa ipogammaglobulinemia!

Bibliografia

- Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, et al. *Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:120-6.
- Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, et al. *A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results*

from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:343-52.

Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.

Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. *Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study*. *Clin Immunol* 2002;104:221-30.

Quinti I, Soresina AR, Sodarò G, et al. *Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency*. *J Clin Immunol* 2007;27:308-16.

Yong PF, Chee R, Grimbacher B. *Hypogammaglobulinemia*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:691-713.

Yong PF, Tarzi M, Chua I, et al. *Common variable immunodeficiency: an update on etiology and treatment*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:367-86.



Giovedì 7 aprile 2011 - ore 11,00-13,30

SALA STAMPA

I farmaci in Immunoallergologia (1ª parte)

Presiede

Lucio Armenio

Conducono

Francesca Santamaria, Alberto Villani

I farmaci anti-infiammatori non-steroidi e immunosoppressori in reumatologia pediatrica

B. Lattanzi, S. Davì, G. Bracciolini, A. Ravelli

Università degli Studi di Genova e Istituto "G. Gaslini", Genova

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

I farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) vengono utilizzati nel trattamento sintomatico delle artriti croniche e per controllare particolari manifestazioni cliniche di altre malattie reumatiche (MR). Essi non sono ritenuti capaci di influenzare la storia naturale del processo patologico. Il principale meccanismo d'azione dei FANS è rappresentato dall'inibizione della ciclo-ossigenasi (COX). I FANS vengono comunemente suddivisi in classi diverse in base alle loro caratteristiche biochimiche.

L'acido acetil-salicilico (ASA) è rapidamente assorbito per diffusione passiva a livello dello stomaco e del primo tratto intestinale. Il dosaggio necessario a raggiungere concentrazioni terapeutiche (15-25 mg/dl) è generalmente di 75-100 mg/kg/die, suddiviso in 3 o 4 somministrazioni giornaliere assunte a stomaco pieno. Nel bambino di peso superiore a 25 kg sono spesso sufficienti posologie più ridotte. Gli effetti collaterali più frequenti dell'ASA sono la tossicità gastrointestinale e l'epatotossicità. La complicanza più temibile è la sindrome di Reye, caratterizzata da encefalopatia acuta con aumento della pressione endocranica e degenerazione grassa del fegato. Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare fenomeni di ipersensibilità, come asma, orticaria, angioedema o shock anafilattico. Il naprossene è dotato di una lunga emivita (14 h), che fa sì che i suoi livelli plasmatici si modifichino poco durante la giornata. Ciò consente di poterlo somministrare due sole volte al giorno. Nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) viene consigliato un dosaggio di 15 mg/kg/die. L'effetto collaterale più caratteristico del naprossene in età pediatrica è rappresentato dalla cosiddetta "pseudoporfiria", una complicanza più comune nei bambini con carnagione chiara, lentiggini e capelli biondi o rossi. Si manifesta con un'eruzione bollosa sulle superfici esposte alla luce solare del volto e del dorso delle mani e si risolve lasciando una cicatrice angolare lievemente depressa che può scomparire con il tempo. L'ibuprofene ha breve emivita e non si accumula dopo somministrazioni ripetute. Ha il pregio di possedere un potenziale relativamente modesto di determinare irritazione e sanguinamento gastrointestinale. Deve essere impiegato con cautela nei bambini con lupus eritematoso sistemico (LES), in quanto sono stati riportati casi di meningite asettica su base idiosincrasica in pazienti adulti trattati

con questo farmaco. Il dosaggio anti-infiammatorio è di circa 30 mg/kg/die. Il flurbiprofene è disponibile sul mercato in una formulazione farmaceutica in sciroppo. La posologia è di 3-5 mg/kg/die in 2-4 somministrazioni giornaliere. L'indometacina è il FANS più noto tra i derivati dell'acido indolacetico. Il suo potente effetto antipiretico può essere vantaggiosamente utilizzato nei bambini con AIG sistemica e la sua azione anti-infiammatoria è superiore a quella dell'ASA, specialmente nelle spondiloartropatie. La maggior parte del farmaco escreto per via biliare viene riassorbita attraverso il circolo entero-epatico e ciò potrebbe contribuire a spiegare la sua elevata tossicità gastrointestinale. Anche se il profilo di tossicità è simile a quello degli altri FANS, alcuni suoi effetti collaterali sono peculiari. La cefalea e il senso di fuga dalla realtà, ad esempio, sono assai comuni (10-20% dei casi) e in alcuni soggetti può svilupparsi depressione dell'umore. La cefalea si manifesta spesso immediatamente dopo l'inizio della somministrazione e scompare di solito dopo 2 o 3 giorni di uso continuativo. La sua severità può tuttavia precludere la prosecuzione del trattamento. Il dolore epigastrico, inoltre, compare più frequentemente che con altri FANS. Il dosaggio dell'indometacina è di 1-2 mg/kg/die.

Sono stati recentemente messi a punto FANS capaci di inibire in maniera selettiva la COX-2, proprietà che li rende potenzialmente meno tossici. Queste molecole hanno, in effetti, dimostrato di avere la stessa efficacia dei FANS tradizionali e di essere dotati di un minore potenziale di indurre effetti collaterali gastro-intestinali. È stata tuttavia segnalata una frequenza aumentata di complicanze cardio-vascolari, soprattutto di natura trombotica. L'esperienza sull'impiego di questi farmaci in età pediatrica è tuttora limitata.

Farmaci immunosoppressori

In questa categoria di farmaci vengono inclusi agenti terapeutici che non sono in grado di produrre un effetto analgesico o anti-infiammatorio immediato, ma possono svolgere un effetto favorevole soltanto dopo alcune settimane o qualche mese di trattamento. Essi hanno la capacità potenziale di modificare la storia naturale della malattia.

Il methotrexate (MTX) è il farmaco oggi più utilizzato nel trattamento dell'AIG. Questo farmaco viene generalmente prescritto al dosaggio iniziale di 10-15 mg/m² in una sola somministrazione settimanale. Può essere assunto per os oppure per via parenterale (sottocutanea o intramuscolare). Gli effetti tossici più comuni sono quelli a carico dell'apparato gastro-intestinale e sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea e stomatite. Un altro effetto collaterale frequente è l'elevazione delle transaminasi epatiche, che in genere regredisce dopo la



sospensione del farmaco (a volte anche spontaneamente) e spesso non ricompare dopo la ripresa del trattamento a posologia ridotta. Lo sviluppo di alterazioni ematologiche (leucopenia o piastrinopenia) è raro, ma di solito regredisce rapidamente dopo l'interruzione del trattamento. L'associazione di acido folico o folinico (25-50% della dose di MTX a distanza di 24 ore) può consentire di ridurre i più comuni effetti tossici del MTX, senza influenzarne l'efficacia. Un effetto secondario raro ma temibile è lo sviluppo di una polmonite interstiziale, che si ritiene secondaria ad un fenomeno di ipersensibilità. Poiché il MTX è un agente teratogeno, è necessario che venga prescritto con le dovute cautele alle adolescenti sessualmente attive.

La ciclosporina A (CSA) è un immunosoppressore che agisce inibendo la sintesi del fattore nucleare delle cellule T attivate (NF-AT) e dell'interleuchina-2. Accanto a questo effetto, è stato osservato che la CSA è in grado di inibire, anche se in misura meno pronunciata, la trascrizione di numerose altre citochine. La CSA può essere somministrata per via orale oppure parenterale. La CSA è utilizzata in numerose MR, tra cui l'AIG, la dermatomiosite giovanile e il LES e costituisce il trattamento d'elezione della sindrome da attivazione macrofagica, una rara ma potenzialmente fatale complicanza dell'AIG sistemica. Nelle MR viene generalmente utilizzata al dosaggio di 4 mg/kg/die per os in due somministrazioni giornaliere. I principali effetti collaterali della CSA sono la nefrotossicità e l'epatotossicità. I sintomi a carico del sistema nervoso centrale sono infrequenti ai dosaggi impiegati nelle MR. La CSA può determinare, anche indipendentemente dalla nefropatia, un'ipertensione arteriosa, la cui patogenesi non è chiara. Nel 20-35% dei pazienti si osserva ipertricosi. Un altro effetto indesiderato è l'iperplasia gengivale che raramente richiede l'interruzione della terapia. L'utilità del monitoraggio della ciclosporinemia alle posologie impiegate delle MR è discussa.

L'azatioprina (AZA) è un analogo delle purine che si mantiene inattivo fino alla sua trasformazione in 6-mercaptopurina da parte del fegato e degli eritrociti. L'AZA ha effetto soppressivo su diverse funzioni immunitarie cellulo-mediate e monocitarie, come la produzione anticorpale, la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, l'attività natural killer e le risposte T-linfocitarie. Gli effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale (ulcere al cavo orale, nausea, vomito, diarrea, dolori epigastrici) sono frequenti. Meno comunemente possono essere osservati effetti tossici sul fegato (modesta elevazione degli enzimi epatici o ittero colestatico), sul polmone (polmonite interstiziale) e sulla cute (rash maculo-papulare). La tossicità midollare è dose-dipendente ed è soprattutto caratterizzata da leucopenia e, meno frequentemente, da anemia e piastrinopenia. Le informazioni disponibili sul rischio neoplastico dei pazienti trattati con AZA non consentono di trarre conclusioni definitive. Il dosaggio pediatrico dell'AZA è di 1-2 mg/kg/die. La ciclofosfamide (CFM) è un agente alchilante derivato dalla mostarda azotata. È ben assorbita per via orale ma può anche essere somministrata per via endovenosa. Agisce potenzialmente su tutte le cellule, comprese quelle in fase non replicativa, come ad esempio le cellule T di memoria. Viene escreta principalmente dal rene e per questo motivo il dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con insufficienza renale. L'acroleina, uno dei metaboliti principali della ciclofosfamide, sebbene farmacologicamente inattiva è responsabile della tossicità sulla vescica. La tossicità a breve termine è raramente seria ed è rappresentata da alopecia, nausea, vomito e anoressia. Leucopenia e piastrinopenia sono i più comuni effetti tossici e richiedono un regolare controllo dei valori dell'emocromo. I pazienti in trattamento con CFM, soprattutto quando vanno incontro a leucopenia, sono esposti al rischio di sviluppare infezioni batteriche e opportunistiche, come polmoniti, artriti settiche, polmoniti da *Pneumocystis carinii* ed *Herpes zoster*. Il trattamento con agenti alchilanti è stato associato con un rischio aumentato di 4 volte di sviluppare leucemie e linfomi nei pazienti adulti con artrite reumatoide trattati per via orale. Come già sottolineato, il metabolita acroleina ha effetto tossico diretto sulla mu-

cosa vescicale e può causare cistite emorragica, fibrosi e carcinoma. Per ridurre il tempo di contatto dell'acroleina con la mucosa vescicale, è necessario che il bambino in trattamento con questo farmaco riceva una adeguata idratazione e svuoti regolarmente la vescica prima del riposo notturno. Un altro frequente effetto collaterale è rappresentato dall'amenorrea. I bambini trattati con CFM corrono un rischio significativo di andare incontro a sterilità. Gli agenti alchilanti possiedono un definito potenziale teratogeno, che rende imperativo evitare una gravidanza in corso di trattamento. Il dosaggio orale della CFM è di 1-2 mg/kg/die. Negli anni più recenti è stata proposta la somministrazione della CFM in "boli" endovenosi mensili a dosaggio elevato (500-1000 mg/m²/dose) o ridotto (500 mg/dose) allo scopo di limitare il rischio di tossicità vescicale e confinare l'esposizione al farmaco a periodi limitati nel corso di ciascun mese invece che ogni giorno. Studi preliminari hanno suggerito che la terapia in boli esponga ad una minore tossicità ovarica rispetto a quella orale quotidiana.

Il micofenolato mofetile (MMF) è un nuovo farmaco immunosoppressore che inibisce in modo selettivo i linfociti attivati. La minore tossicità ovarica lo fa prediligere alla CFM nelle donne in età fertile, ma è associato a malformazioni congenite ed aborto spontaneo quando usato in gravidanza e deve essere evitato in quanto possibile da donne che cercano di concepire. Il MMF è un farmaco potente e può essere utilizzato in sostituzione di altre terapie anti-proliferative. Nell'ambito della reumatologia ha trovato applicazione soprattutto nella terapia di mantenimento della nefrite lupica, mentre la sua efficacia nell'indurre la remissione nelle nefrite attiva è tuttora controversa. È stato inoltre utilizzato come terapia delle uveiti croniche associate ad AIG e nel trattamento di alcune forme di vasculiti, spesso in associazione ad altri farmaci immunosoppressori o a corticosteroidi.

Bibliografia

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5^a ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2005.
- Lattanzi B, Ravelli A. *Systemic lupus erythematosus. Textbook of clinical pediatrics*. In corso di stampa.
- Ravelli A, Martini A. *Juvenile idiopathic arthritis*. Lancet 2007;369:767-78.
- Ravelli A, Martini A. *Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions*. J. Rheumatol 2000;27:1830-3.
- Ravelli A, Ruperto N. *Principi di terapia - Terapia farmacologica*. In: Buoncompagni A, Gattorno M, Picco P, eds. *Reumatologia Pediatrica*. Milano: McGraw-Hill 1999, pp. 125-46.
- Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, et al. *A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short and long-term efficacy and safety results*. Arthritis Rheum 2005;52:563-72.

I farmaci biologici

E. Cortis

Direttore Struttura Complessa di Pediatria, A.O. di Orvieto e Narni

I farmaci biologici sono una categoria di agenti terapeutici di sintesi in grado di bloccare selettivamente specifici mediatori del processo flogistico che caratterizza le patologie infiammatorie: dalla malattia reumatologica più frequente nel bambino, l'artrite idiopatica giovanile (AIG), alla sua complicanza, l'uveite cronica, alle malattie auto-infiammatorie. L'introduzione degli agenti biologici ha rivoluzionato l'approccio terapeutico e la prognosi di queste malattie, tuttavia le nostre conoscenze riguardo ai profili di sicurezza di tali molecole, soprattutto nella somministrazione a lungo termine, sono ancora incomplete. Purtroppo la maggior parte di questi farmaci in pediatria vengono utilizzati "off-label".

Antagonisti del tumor necrosis factor (TNF)

Il TNF è uno dei mediatori chiave della flogosi articolare che caratterizza l'AIG e sono state sviluppate diverse molecole in grado di antagonizzarne gli effetti.

L'*etanercept* è un analogo recettoriale costituito da due monomeri ricombinanti del recettore extracellulare del TNF- α , legati al frammento Fc di immunoglobuline umane di tipo IgG1. Lega efficacemente

il TNF- α circolante, impedendone il legame ai recettori cellulari di membrana.

Infliximab ed adalimumab sono, invece, anticorpi monoclonali, in grado di bloccare sia il TNF- α circolante che quello di membrana.

L'*infliximab* è una molecola chimerica (75% umana, 25% murina), mentre l'*adalimumab* è un anticorpo monoclonale ricombinante IgG1 anti-TNF- α completamente umano.

L'emivita dell'*etanercept* è più breve (4-5 giorni) rispetto a quella di *infliximab* (8-9,5 giorni) e *adalimumab* (12-14 giorni), che oltre a neutralizzare il TNF determinano anche una prolungata soppressione delle cellule Th1 ed in vitro provocano lisi cellulare.

L'*etanercept* viene somministrato per via sottocutanea al dosaggio di 0,8 mg/kg (max 50 mg) settimanalmente, in quanto non è stata dimostrata alcuna differenza, in termini di efficacia e sicurezza, rispetto a quello inizialmente proposto di 0,4 mg/kg (max 25 mg) due volte a settimana. Anche l'*adalimumab* viene somministrato per via sottocutanea, al dosaggio di 24 mg/m² (max 40 mg/dose) ogni 2 settimane. Per l'*infliximab*, invece, la via di somministrazione è quella endovenosa, con un dosaggio compreso tra 3 e 5 mg/kg/dose (è risultato essere più sicuro, a parità di efficacia, il dosaggio più elevato). Nella fase di mantenimento il farmaco viene somministrato ogni 8 settimane.

L'*etanercept* è stato il primo antagonista del TNF- α autorizzato per l'impiego in età pediatrica (in bambini di età superiore a 4 anni), dopo che nel 2000 uno studio clinico controllato ne aveva dimostrato l'efficacia nel trattamento dell'AIG poliarticolare. Dopo oltre dieci anni di esperienza, l'efficacia dell'*etanercept* nella terapia dell'AIG è ampiamente confermata sia da studi clinici controllati che dai dati di alcuni registri nazionali, con dati rassicuranti sulla tollerabilità del farmaco.

Più recentemente, uno studio clinico randomizzato ha dimostrato l'efficacia dell'*adalimumab* in pazienti con AIG poliarticolare e attualmente tale farmaco è autorizzato in Europa per il trattamento dell'AIG in pazienti al di sopra dei 12 anni (tale limite di età sarà probabilmente rivisto a breve). Sia *etanercept* che *adalimumab* sono risultati più efficaci quando somministrati in associazione con *methotrexate* rispetto alla monoterapia.

L'*infliximab*, secondo i dati riportati da uno studio clinico controllato pubblicato nel 2007, non ha mostrato un'efficacia significativa nel trattamento dell'AIG, mentre rappresenta attualmente il farmaco biologico di scelta, insieme all'*adalimumab*, per la terapia dell'uveite correlata all'AIG refrattaria alle terapie convenzionali.

Sono stati effettuati tentativi di utilizzare gli antagonisti del TNF anche nel trattamento di varie altre patologie reumatologiche, quali ad esempio la dermatomiosite, le vasculiti sistemiche (granulomatosi di Wegner, arterite di Takayasu, malattia di Behcet), la sindrome di Sjogren e la sindrome SAPHO, con risultati incoraggianti.

L'utilizzo degli anticorpi monoclonali *infliximab* e *adalimumab* può determinare la produzione di anticorpi diretti contro il farmaco, con conseguente rischio di reazioni idiosincrasiche, soprattutto nel caso dell'*infliximab* che viene somministrato per via endovenosa. L'associazione con il *methotrexate* riduce tale evenienza.

Gli eventi avversi più comunemente segnalati in relazione agli antagonisti del TNF sono le reazioni nel sito di iniezione (reazioni infusionali nel caso dell'*infliximab*) e le infezioni (in particolare quelle da virus erpetici), anche se l'incidenza di infezioni gravi risulta essere bassa. Per quanto riguarda il temuto rischio di patologie neoplastiche in soggetti trattati con antagonisti del TNF, fino ad ora i trial condotti in età pediatrica non hanno evidenziato un aumento del rischio di neoplasie, e sono estremamente rari i casi segnalati di infezioni opportunistiche, tubercolosi, patologie demielinizzanti o sindromi lupus-like. Tuttavia nei pazienti che assumono questi farmaci è necessario un attento monitoraggio delle infezioni da patogeni intracellulari, in particolare della tubercolosi, e sono sconsigliati i vaccini costituiti da microrganismi vivi e attenuati per tutta la durata del trattamento.

Inibitori dell'IL-1 e dell'IL-6

Gli antagonisti del TNF si sono rivelati meno efficaci nella forma sistemica rispetto alle altre forme di AIG, probabilmente a causa del peculiare pattern citochinico di questa malattia, nella quale IL-6 e IL-1, piuttosto che il TNF- α , rappresentano i mediatori chiave del processo flogistico.

Nell'organismo umano l'azione pro-infiammatoria dell'IL-1 è regolata da un antagonista recettoriale, che compete con l'IL-1 per il legame al suo recettore cellulare. L'*anakinra* è un analogo ricombinante di questo antagonista recettoriale e si è rivelato efficace nella terapia dell'AIG sistemica: un recente studio ha però evidenziato come vi sia un gruppo di pazienti che presenta una risposta rapida e completa al farmaco (simile alla risposta che si osserva nelle criopirinopatie) e un gruppo che risponde in maniera incompleta o affatto. Una recente analisi retrospettiva multicentrica ha evidenziato come l'impiego dell'*anakinra* come farmaco di prima linea nel trattamento dei pazienti con AIG sistemica consenta un impiego meno prolungato dei corticosteroidi sistemici, ovviando in alcuni casi al loro uso, con tutti i vantaggi che ne derivano.

L'*anakinra* viene somministrato per via sottocutanea alla dose di 1-2 mg/kg/die. Gli effetti collaterali più comuni segnalati in relazione all'*anakinra* sono le reazioni nella sede dell'iniezione (relativamente frequenti) e le infezioni.

Considerato il coinvolgimento del gene CIAS1 nella regolazione della produzione dell'IL-1, non stupisce l'estrema efficacia dell'*anakinra* nel trattamento delle patologie autoinfiammatorie legate a mutazioni di questo gene, denominate criopirinopatie (sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo, sindrome di Muckle-Wells, sindrome CINCA), ma l'*anakinra* è risultato efficace anche in pazienti affetti da TRAPS e sindrome da IperIgD e in alcuni casi di Febbre Familiare Mediterranea.

Negli ultimi anni sono state sviluppate altre molecole capaci di inibire l'IL-1: il *canakinumab*, anticorpo monoclonale anti IL-1 beta interamente umano, e il *rilonacept*, proteina di fusione costituita dal dominio ligand-binding del recettore per l'IL-1 e dalla proteina accessoria del recettore per l'IL-1, legati a IgG1 umane. Entrambi sono stati approvati per il trattamento delle criopirinopatie e presentano, rispetto all'*anakinra*, il vantaggio di una maggiore emivita, che consente somministrazioni più distanziate.

L'IL-6 è il principale responsabile delle manifestazioni cliniche dell'AIG sistemica, e i primi studi controllati sull'efficacia del *tocilizumab*, anticorpo monoclonale ricombinante anti-recettore solubile dell'IL-6, hanno dato risultati di efficacia eccellenti a fronte di un buon profilo di sicurezza. Sono al momento in corso due studi clinici randomizzati volti a valutare ulteriormente efficacia e sicurezza del *tocilizumab*, sia nel trattamento dell'AIG sistemica che dell'AIG poliarticolare.

Abatacept

L'*abatacept* è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare del CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) unito al frammento Fc di immunoglobuline umane IgG1, che inibisce un segnale co-stimolatorio necessario alla attivazione T-cellulare. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa alla dose di 10 mg/kg/dose, ogni 15 giorni per 3 somministrazioni e quindi mensilmente.

È stata recentemente dimostrata l'efficacia di questa molecola nel trattamento dell'AIG, con un buon profilo di tollerabilità, tanto che il farmaco è stato approvato per il trattamento dei pazienti di età superiore a 6 anni con AIG refrattaria agli antagonisti del TNF.

Rituximab

Il *rituximab* è un anticorpo monoclonale chimerico che lega l'antigene CD20 dei B-linfociti, determinandone la lisi con conseguente deplezione B-linfocitaria. Il *rituximab* potrebbe trovare indicazione in quelle malattie autoimmuni in cui vi è produzione di autoanticorpi patogenici. Fino ad ora sono però solo aneddotiche le segnalazioni di efficacia del *rituximab* in casi di LES severo e in forme gravi di der-





matomiosite giovanile, refrattari al trattamento convenzionale. Sembra essere, invece, particolarmente efficace nelle vasculiti sistemiche, soprattutto in quelle ANCA positive. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa alla dose di 375 mg/m²/settimana per 4 somministrazioni consecutive.

Sebbene il rituximab sia ben tollerato nella maggioranza dei casi, sono stati segnalati tra gli effetti avversi reazioni infusionali, ipogammaglobulinemia, sviluppo di anticorpi anti-chimerici e aumentata suscettibilità alle infezioni.

Conclusioni

La scoperta degli agenti biologici ha cambiato radicalmente l'approccio terapeutico al bambino con patologia reumatologica. Tuttavia questi farmaci non rappresentano ancora a tutt'oggi un'alternativa ai farmaci tradizionali: il loro uso è riservato a pazienti con patologia grave che non rispondono alle terapie convenzionali e/o sono corticodipendenti. Non disponiamo, infatti, al momento di informazioni sufficienti riguardo alla tollerabilità a lungo termine di tali farmaci e, non in ultimo, bisogna tener conto del fatto che si tratta di terapie con un elevato costo.

Bibliografia

- Foeldevari I, Nielsen S, Deschner KJ, et al. *Tumor necrosis factor- α blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey*. J Rheumatol 2007;34:1146-50.
- Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. *The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with system-onset juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum 2008;58:1505-15.
- Hinze CH, Grom AA. *B cell depletion: on the rise*. J Pediatr 2007;150:335-7.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000;342:763-69.
- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. *Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2008;58:1496-504.
- Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2008;359:810-20.
- Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, et al. *Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis. Report of forty-six patients from an international multicenter series*. Arthritis Rheum 2011;63:545-55.
- Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2007;56:3096-106.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. *Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial*. Lancet 2008;372:383-91.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial*. Lancet 2008;37:998-1006.

Immunoglobuline

A. Soresina

Unità di Immunologia e Reumatologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Brescia

A metà del ventesimo secolo per la prima volta le immunoglobuline furono utilizzate per il trattamento di un bambino con Agammaglobulinemia. Queste erano state ottenute con la tecnica di frazionamento del plasma, messa a punto da Cohn negli anni '40. Dagli anni '50 agli anni '80 si è assistito al progressivo perfezionamento di questi preparati, con immissione in mercato di prodotti sempre più stabili, duraturi, sicuri ed efficaci e più facilmente somministrabili. Da qui l'utilizzo delle immunoglobuline è diventata una opzione terapeutica importante tanto da divenire attualmente il principale prodotto ottenuto dal plasma e l'aumento della domanda è certamente legato al progressivo aumento di nuove indicazioni terapeutiche.

Produzione e composizione delle Immunoglobuline

La frazione di gammaglobuline che si ottiene dal plasma è costituita da 5 classi di immunoglobuline: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD. I prepa-

rati di immunoglobuline umane normali attualmente disponibili in commercio contengono essenzialmente (per il 90-95%) IgG, contenendo tutte le sottoclassi di IgG, e tracce di IgM e di IgA e di altre proteine^{1,2}.

Le immunoglobuline umane "normali" (immunoglobuline standard) contengono anticorpi a un titolo 10-20 superiore a quello del plasma normale contro un ampio spettro di virus e batteri. Tutti i prodotti attualmente disponibili, prima di essere commercializzati devono rispondere ad alcuni requisiti fondamentali di qualità che riguardano: l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità.

Immunoglobuline per via endovenosa (IVIG)

Secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le preparazioni commerciali di IVIG derivano da un pool di un numero di donatori compreso tra 1000 e 15.000, contengono IgG monomeriche in concentrazione superiore al 95% con presenza di tutte le sottoclassi IgG, mentre contengono trascurabili quantità di IgM e di IgA ed, infine, hanno una minima attività anti-complementare. L'emivita delle IgG infuse è in media di 20 giorni circa ma varia considerevolmente da soggetto a soggetto e anche nello stesso soggetto, a seconda della patologia di base e della situazione clinica^{1,3}.

Immunoglobuline per via sottocutanea (SCIG)

Nelle preparazioni in commercio di SCIG la concentrazione di IgG è mediamente del 16%, contengono IgG monomeriche in concentrazione di almeno il 95% con presenza di tutte le sottoclassi IgG, trascurabili quantità di IgA⁴.

Indicazioni ed applicazioni cliniche

Sebbene a tutt'oggi non conosciamo tutti i meccanismi d'azione delle immunoglobuline, sappiamo che per le loro proprietà sono in grado di determinare molteplici effetti e possono quindi essere impiegate in diversi ambiti. L'impiego principale è come *terapia sostitutiva* nelle *Immunodeficienze caratterizzate da difetto anticorpale* (Tab. I). Il trattamento sostitutivo con immunoglobuline, per via endovenosa o sottocutanea, infatti costituisce la terapia cardine "salvavita" delle Immunodeficienze primitive (IDP) con difetto anticorpale. Da quando sono disponibili le immunoglobuline la prognosi di queste patologie è drasticamente cambiata: è aumentata la sopravvivenza ed è ridotta la morbilità dei soggetti con IDP con una significativa riduzione delle infezioni sistemiche gravi, come sepsi ed encefaliti^{5,7}. Con preparati per via endovenosa, il dosaggio raccomandato è di 400-600 mg/kg ogni 21-28 giorni così da garantire livelli di IgG sieriche pre-infusione superiori a 500 mg/dl, livello considerato protettivo per prevenire le infezioni. Con preparati per via sottocutanea il dosaggio medio è di 100-150 mg/kg ogni settimana per garantire gli stessi livelli protettivi di IgG. Oltre all'uso nelle IDP la terapia sostitutiva con immunoglobuline è indicata in alcune condizioni con difetto anticorpale secondario, come alcuni tumori, il trapianto di midollo osseo ed il trapianto d'organo, nei bambini con infezione da HIV e nei neonati prematuri^{5,6}.

Oltre che come terapia sostitutiva, i preparati di immunoglobuline per via endovenosa possono essere impiegati come *terapia immunomodulante e antinfiammatoria*, grazie alla loro capacità di interagire con i fattori del complemento, di prevenire il danno tissutale complemento-mediato, di modulare l'attività dei linfociti T e di modificare il profilo delle citochine⁸. Infatti, le IVIG si sono dimostrate efficaci in numerose *Malattie autoimmuni e malattie infiammatorie sistemiche* (Tab. II), per le quali sono indicati "alti" dosaggi (1-2 g/kg per uno o più giorni, a seconda delle diverse patologie e dei diversi schemi proposti).

In particolare vengono utilizzate nella Porpora Trombocitopenica Idiopatica⁹ e recentemente, vengono sempre più utilizzate nel trattamento di alcune malattie neurologiche caratterizzate da un'eziopatogenesi autoimmune, come la malattia di Guillain-Barré¹⁰, la Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, la Multifocal Motor Neuropathy e la Miastenia gravis¹¹, tutte caratterizzate da deficit

Tab. I. Immunodeficienze con difetto anticorpale per le quali è indicata la *terapia sostitutiva* con immunoglobuline:

Immunodeficienze primitive
Agammaglobulinemia X-recessiva
Agammaglobulinemia aut.recessiva
Immunodeficienza Comune Variabile
Sindrome linfoproliferativa X-recessiva
Immunodeficienza con Iper-IgM
Immunodeficienze combinate gravi
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Ipogammaglobulinemia in Atassia Teleangectasia, Sindrome da Del 22
Bambini con infezione da HIV
Ipogammaglobulinemia secondaria
Tumori con difetto anticorpale
Trapianto di midollo osseo
Trapianto d'organo

motori più o meno gravi legati alla distruzione delle guaine mieliniche dei nervi per opera di autoanticorpi circolanti. Tra le malattie reumatologiche, nella Malattia di Kawasaki l'efficacia delle IVIG è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi controllati e randomizzati¹². Meno forti sono le raccomandazioni per le vasculiti sistemiche e la Dermatomiostite, per le quali la terapia di prima linea è costituita da altre terapie immunosoppressive.

Le IVIG hanno trovato impiego anche in numerose altre condizioni, considerate il risultato di un'abnorme risposta immune; molte di queste patologie hanno poche o nessuna alternativa terapeutica: ad esempio alcune malattie dermatologiche (la sindrome di Stevens-Johnson, le dermatosi bollose, l'orticaria vasculitica, il pioderma gangrenoso), la poliabortività e lo shock settico¹³. Da alcuni anni sono in corso numerosi studi per determinare il ruolo e l'efficacia delle IVIG nel trattamento dell'Alzheimer¹⁴. Se i risultati fossero positivi, questo determinerebbe ovviamente un drastico aumento del fabbisogno di immunoglobuline.

Nuove opportunità e prospettive

Negli ultimi anni si è osservato un notevole incremento dell'utilizzo delle IGSC. Molti studi sono ormai disponibili riguardo l'uso di IGSC in pazienti trattati prima con IVIG. Nuovi studi supportano l'uso di IGSC in pazienti con IDP mai trattati e sono in corso anche studi per valutare l'efficacia delle IGSC nel trattamento di patologie neurologiche autoimmuni. Inoltre, ulteriori sviluppi possono migliorare e facilitare la somministrazione delle IGSC: per esempio, l'utilizzo della ialuronidasi aumenta la biodisponibilità delle IGSC e può facilitare la somministrazione di volumi maggiori in un singolo sito⁴. Alternativamente, formulazioni più concentrate possono ridurre il volume richiesto per la somministrazione o ancora la somministrazione "rapida" (rapid-push) rispetto alla infusione convenzionale con pompa può ridurre i tempi di somministrazione¹⁵.

Infine, la limitata disponibilità del prodotto ed anche il costo di tale terapia hanno portato negli ultimi anni a promuovere la diffusione di linee guida evidence-based sull'impiego delle immunoglobuline^{16,17}. Da un lato quindi è auspicabile che tali strumenti di politica sanitaria vengano sempre più diffusamente impiegati per garantire la disponibilità di un farmaco fondamentale nella cura di pazienti con patologie complesse. Dall'altro, ulteriori conoscenze scientifiche potrebbero portare allo sviluppo di "fonti" alternative di immunoglobuline (ad es. lo sviluppo di un nuovo gruppo di anticorpi monoclonali, di prodotti

 Tab. II. Malattie autoimmuni e infiammatorie per le quali è indicata la *terapia immunomodulante/anti-infiammatoria* con immunoglobuline per via endovenosa:

Malattie ematologiche
Porpora Trombocitopenica Idiopatica
Neutropenia autoimmune
Anemia emolitica autoimmune
Trombocitopenia allo immune fetale/neonatale
Malattie neurologiche
Sindrome di Guillain-Barré
Miastenia gravis
Polineuropatia demielinizante cronica
Encefalomielite disseminata
Neuropatia Motoria Multifocale
Sindrome di Lambert-Eaton
Stiff person syndrome
Malattie reumatologiche
Malattia di Kawasaki
Malattie autoimmuni non organo-specifiche e vasculiti sistemiche
Dermatomiostite, poliomiositi
Miscellanea
Sepsi e shock settico
Sindrome di Steven-Johnson e Toxic epidermal necrolysis
Pioderma gangrenoso
Orticaria cronica
Patologie cutanee bollose
Uveite autoimmune
Nefropatia da IgA
Nefropatia membranosa

di IVIG con specifico repertorio o la produzione di anticorpi umani artificiali in animali transgenici)¹⁸.

Bibliografia

- 1 Ballou M. *Immunoglobulin therapy: replacement and immunomodulation*. In: *Clinical Immunology Principles and Practice*. Third edition, Mosby Elsevier 2008, pp. 1265-80.
- 2 Duse M. *Le immunoglobuline*. Quaderni sulle immunodeficienze primitive AIP 2000.
- 3 Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, et al. *Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso*. II edizione. Milano: CEA 1995.
- 4 Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, et al. *Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook*. Clin Exp Immunol 2009;158(Suppl 1):51-9.
- 5 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:s525-53.
- 6 Kivity S, Katz U, Daniel N, et al. *Evidence for the use of intravenous Immunoglobulins - a review of the literature*. Clin Rev. Allergy Immunol 2010;38:201-69.
- 7 Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. *Clinical, Immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study*. Clin Immunol 2002;104:221-30.
- 8 Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, et al. *Intravenous immunoglobulins - understanding properties and mechanisms*. Clin Exp Immunol 2009;158(Suppl 1):2-13.
- 9 Imbach P, Kuhne T. *Immune thrombocytopenic purpura ITP*. Vox Sang 1998;74(Suppl 2):309-14.



- ¹⁰ Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, et al. *Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome*. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD002063.
- ¹¹ Hughes RAC, Dalakas MC, Cornblath DR. *Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology*. Clin Exp Immunol 2009;158(Suppl 1):34-42.
- ¹² Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I. *Kawasaki disease: aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin*. Autoimmun Rev 2010;9:441-8.
- ¹³ Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. *Clinical uses of intravenous immunoglobulin*. Clin Exp Immunol 2005;142:1-11.
- ¹⁴ Dodel R, Du Y, Depboylu C, et al. *Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1472-4.
- ¹⁵ Shapiro R. *Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis*. J Clin Immunol 2010;30:301-7.
- ¹⁶ Frayha HH, Nuessle SJ, Arishi H, et al. *Improving utilization of intravenous immune globulin through concurrent use of an indication form*. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:255-60.
- ¹⁷ Constantine MM, Thomas W, Whitman L, et al. *Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group*. Transfusion 2007;47:2072-2080.
- ¹⁸ Jagadeesh Bayry J, Kazatchkine MD, Kaveri SV. *Shortage of human intravenous immunoglobulin – reasons and possible solutions*. Nature Clin Pract Neurol 2007;3:120-1.

Anticorpi anti-IgE

S. Barberi
Roma

L'asma è la malattia cronica più comune nei bambini¹. I bambini asmatici frequentemente hanno uno scarso controllo della malattia a causa di un insufficiente trattamento farmacologico².

La terapia a lungo termine per l'asma grave (stadio 4) si basa attualmente sulla somministrazione di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria associati ad un beta-2-agonista a lunga durata di azione³.

È, però, riconosciuto il raggiungimento di un plateau nell'efficacia aumentando la dose di corticosteroidi^{4,5}. Inoltre, un aumento della dose può essere associato con un maggiore rischio di soppressione surrenalica⁶.

Tra i trattamenti di ultima generazione, si annovera l'omalizumab, un anticorpo ricombinante anti-IgE impiegato come terapia aggiuntiva (somministrato per via sottocutanea ogni 2-4 settimane) per migliorare il controllo in pazienti adulti ed adolescenti (dai 12 anni di età in poi) con asma allergico grave persistente, con test cutaneo o reattività in vitro positivi ad un allergene perenne e che hanno ridotta funzionalità polmonare (FEV1 < 80%), nonché frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e con documentazione di ripetute esacerbazioni asmatiche gravi nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria. Il trattamento deve essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE mediata^{7,8}.

Secondo le linee guida GINA, il razionale dell'utilizzo di omalizumab trova fondamento nella possibilità di diminuire la dose di corticosteroidi sistemici da somministrare al bambino³.

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato derivato dal DNA della sottoclasse IgG1 k. Esso si lega specificatamente a un unico epitopo, cioè il sito legante FcεRI presente sulle IgE umane; di conseguenza esso blocca il legame delle IgE sulle mastocellule e sui basofili, prevenendo la reazione allergica in uno stadio molto precoce del processo⁹.

I complessi IgE-omalizumab così formati vengono rimossi per fagocitosi e le concentrazioni sieriche di IgE libere si riducono del 95-99% entro pochi giorni dalla somministrazione¹⁰. Nell'arco di alcune settimane, l'omalizumab diminuisce, inoltre, il numero di cellule della sottomucosa bronchiale che legano le IgE e anche la concentrazione

degli eosinofili nell'escreato la cui presenza si correla strettamente alla gravità dell'asma e al rischio di esacerbazioni⁹.

In uno studio in doppio cieco di Lanier et al.¹¹, sono stati arruolati 627 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni con asma IgE mediato moderato/severo. Un totale di 421 pazienti è stato trattato con omalizumab ogni 2 o 4 settimane, mentre 206 hanno ricevuto placebo per un periodo di 52 settimane. Già dopo le prime 24 settimane a steroide fisso, omalizumab ha ridotto del 31% il tasso di riacutizzazioni di asma significativamente rispetto al placebo. Dopo le 52 settimane di trattamento, la riduzione è stata del 43%. Inoltre, l'omalizumab ha dimostrato avere un accettabile profilo di sicurezza, senza differenza nell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo.

Per quanto riguarda l'indicazione di non protrarre il trattamento per più di 12 mesi, è verosimile che tale indicazione derivi dalla necessità da parte dell'AIFA di sottoporre il farmaco a monitoraggio intensivo (art. 4 della Determinazione) e di riesaminare il profilo di efficacia in base ad ulteriori studi ai fini della conferma definitiva della sua erogabilità a carico del SSN (art. 2 della Determinazione).

Dagli studi nei quali il trattamento è stato prolungato oltre l'anno, su un totale di oltre 750 pazienti trattati fino a quattro anni, non deriva infatti alcuna evidenza di una ridotta efficacia o sicurezza per trattamenti protratti oltre i 12 mesi^{12,13}. Peraltro, dagli Stati Uniti (dove la terapia è stata introdotta nel 2003 e dove al Dicembre 2006 erano stati trattati 57.269 pazienti) non vengono segnalate differenze nell'efficacia e nella sicurezza del farmaco tra pazienti trattati per meno o per più di un anno (FDA, Information for healthcare professionals, 2007).

Al contrario, la sospensione del trattamento comporta una progressiva riduzione degli effetti favorevoli dopo 8-12 settimane dall'interruzione della terapia¹⁴.

Negli studi clinici, gli effetti indesiderati più frequenti dell'omalizumab sono stati cefalea e reazioni nel sito di iniezione (dolore, tumefazione, arrossamento)¹⁵. Ad oggi sono segnalati alcuni casi di reazioni anafilattiche¹⁶ e uno di sindrome di Churg-Strauss¹⁷. In altri studi, l'incidenza di cancro è risultata maggiore nei pazienti trattati con omalizumab (0,5% vs. 0,18% nei controlli), anche se la durata degli studi rende improbabile una relazione col trattamento¹⁸. In base alle segnalazioni postmarketing l'incidenza dell'anafilassi è circa dello 0,2%, più alta dopo la prima dose (39%) ma può comparire anche dopo un anno di trattamento. Per lo più compare entro due ore ma in alcuni casi anche dopo 24 ore. Poiché l'omalizumab non interviene sugli aspetti immunopatologici dell'asma, è verosimile che il trattamento debba essere protratto a tempo indeterminato. In questa ottica, la riduzione dei livelli sierici delle IgE potrebbe sopprimere importanti risposte immunitarie. È noto che il sistema delle IgE partecipa alla risposta immune nei confronti delle infezioni parassitarie nell'uomo, ma non è noto se le IgE abbiano altri ruoli, ad esempio, di protezione nei confronti del cancro o di altre infezioni. Dagli studi non è emerso un aumento significativo di infezioni parassitarie anche se la scheda tecnica consiglia "cautela" nei pazienti che si recano in aree dove le infezioni elmintiche sono endemiche.

L'analisi ad interim da parte della FDA¹⁹ di uno studio di fase IV sul profilo di sicurezza nel lungo termine (5 anni) di omalizumab, ha rilevato un aumento di eventi avversi di tipo cardio-cerebrovascolare potenzialmente correlabili al farmaco. tra i 5.000 trattati con omalizumab rispetto ai 2.500 controlli è stato osservato un aumento dell'incidenza di cardiopatia ischemica, aritmie, cardiomiopatia e insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare, disordini cerebrovascolari eventi tromboembolici e tromboflebitici^{19,20}.

Bibliografia

- ¹ Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. Allergy 2008;63:5-34.
- ² Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. *Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study*. Eur Respir J 2000;16:802-7.
- 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 Bousquet J, Ben Joseph R, Messonnier M, et al. *A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma*. Clin Ther 2002;24:1-20.
- ⁵ Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. *Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis*. BMJ 2001;323:1-8.
- ⁶ Randell TL, Donoghue KC, Ambler GR, et al. *Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma*. Paediatr Drugs 2003;5:481-504.
- ⁷ *Xolair (omalizumab) full prescribing information*. July 2008. Available at: <http://www.xolair.com/prescribing information.html>.
- ⁸ *Xolair (omalizumab) product information (summary of product characteristics annex I)*. May 2007. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>.
- ⁹ MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. *Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody*. J Immunol 1997;158:1438-45.
- ¹⁰ Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. *Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:583-93.
- ¹¹ Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. *Omalizumab for the treatment of exacerbation in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-6.
- ¹² K. Chung, J. Ankerst, M. Rolli, et al. *Long-term asthma control with omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, in patients with severe allergic asthma*. Eur Respir J 2005;26:49,47s P417.
- ¹³ Hèbert J, Chuchalin A, Rolli M, et al. *Long-term safety and tolerability of Omalizumab in adults with severe allergic asthma*. Am J Resp Crit Care Med 2004;169:A297.
- ¹⁴ Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. *Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma*. JACI 2006;117:1493-9.
- ¹⁵ Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. *Anti-IgE for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD003559.
- ¹⁶ Chipps B. *Systemic reactions to omalizumab*. Ann Allergy 2006;97:267.
- ¹⁷ Winchester DE, Jacob A, Murphy T. *Omalizumab for asthma*. N Engl J Med 2006;355:1281-2.
- ¹⁸ EMEA. *Committee for Medicinal Products for Human Use*. European Public Assessment Report (EPAR). *Xolair*. 2005.
- ¹⁹ FDA, July 2009. *Omalizumab-Early communication about an ongoing safety review*. www.fda.gov
- ²⁰ FDA says Xolair associated with CV events in interim safety analysis. Scrip 2009;3455:15.

Giovedì 7 aprile 2011 - ore 14,30-15,30

SALA STAMPA

Alimenti, allergia, intestino (2ª parte)

Conducono

Giuseppe Baviera, Marina Picca

Reazioni avverse ad anestetici locali, sistemici e mezzi di contrasto

F. Franceschini

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

Le reazioni avverse che insorgono in corso di procedure anestesiológicas o esami contrastografici rappresentano un importante problema sanitario per le gravi conseguenze che possono determinare sulla salute del paziente e per le frequenti ripercussioni medico legali¹. La diagnostica delle reazioni allergiche ad anestetici o a mezzi di contrasto si presenta particolarmente impegnativa, per la frequente mancanza di tests allergologici validati, l'azione istamino liberatrice diretta di molti composti, le cross-reattività tra farmaci di struttura chimica simile.

Anestetici generali

Le reazioni di ipersensibilità che insorgono durante l'anestesia generale rappresentano il 9-19% delle complicazioni peri-operatorie e determinano un tasso di mortalità del 5-7%². Le sostanze più frequentemente in causa sono miorilassanti (62%), lattice (16,5%), ipnotici (7,4%), antibiotici (4,7%), colloidali (albumina, destrani, gelatine 3,6%)³. Tra i miorilassanti succinilcolina, rocuronio, atracurio rappresentano i farmaci più spesso implicati⁴. L'ampia presenza di cross-sensibilizzazioni e la possibilità di reazioni alla prima somministrazione derivano dal fatto che i principali epitopi allergenici dei miorilassanti sono rappresentati dai gruppi di amonio quaternario, presenti sia nella molecola dei curarici che in molti cibi, farmaci, cosmetici, antisettici ed altri prodotti industriali⁵.

I principali fattori di rischio per reazioni allergiche perioperatorie sono costituiti da anamnesi di reazioni immediate durante precedenti anestesi, sesso femminile, presenza di allergia a farmaci, utilizzo di beta-bloccanti, presenza di patologie come asma, mastocitosi, angioedema ereditario⁶.

Per un corretto inquadramento diagnostico delle reazioni avverse in corso di anestesia generale è di fondamentale importanza il corretto operato dell'anestesista a cui competono importanti mansioni: registrazione dettagliata del tipo di reazione avvenuta e del tempo di comparsa durante l'intervento, esecuzione del trattamento specifico, dosaggio della triptasi sierica nel sospetto di anafilassi, spiegazioni al paziente di quanto accaduto e segnalazione del caso all'allergologo. La diagnostica allergologica per i composti utilizzati durante l'anestesia generale si avvale principalmente dei tests cutanei (prick tests ed intradermoreazioni) che, se eseguiti con una metodologia codificata, presentano buona sensibilità (intorno al 95%) ed elevata riproducibilità (88%)⁷. I tests cutanei vanno eseguiti dopo almeno 4-6 settimane dalla comparsa della reazione; nel caso dei miorilassanti la frequente cross-reattività rende necessario testare la maggior parte dei curarici presenti in commercio⁸. In alcuni casi, per poter identificare un anestetico da poter somministrare con sicurezza durante un successivo intervento chirurgico occorre eseguire specifici tests di tolleranza.

Anestetici locali

Gli anestetici locali (AL) possono essere suddivisi in base alla struttura chimica in due grandi gruppi: aminoesteri (es. procaina, clorprocaina, tetracaina) e aminoamidi (es. lidocaina, mepivacaina, prilocaina).

Le reazioni avverse ad anestetici locali (AL) insorgono nel 2-5% delle procedure anestesiológicas loco-regionali. Nella maggior parte dei casi sono costituite da reazioni tossiche, legate ad iperdosaggio o ad accidentale iniezione intravascolare del farmaco e sono rappresentate da ipotensione, bradicardia, convulsioni, collasso cardiovascolare. Altre frequenti reazioni avverse sono di tipo psicomotorio (iperventilazione, sindrome vaso-vagale) ascrivibili alle procedure chirurgiche e quindi al trauma operatorio, o di tipo adrenergico (tachicardia, ipertensione, astenia, pallore) causate da vasocostrittori frequentemente aggiunti all'anestetico per prolungarne l'azione.



Le reazioni IgE-mediate rappresentano meno dell'1% delle reazioni avverse ad AL⁹. Tali reazioni si manifestano entro 1-2 ore successive alla somministrazione e sono caratterizzate da orticaria, angioedema, asma, edema della glottide e anafilassi. Insorgono più frequentemente con i composti esterici e sono causate principalmente dall'acido para-amino-benzoico, prodotto derivante dalla degradazione metabolica dell'anestetico; altri possibili allergeni presenti come eccipienti nelle preparazioni sono rappresentati dai parabeni (conservanti) e dai solfiti (antiossidanti). Comuni eventi avversi immunomediati agli AL sono le reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato, che nella maggior parte dei casi si manifestano clinicamente con dermatite da contatto¹⁰.

Elementi anamnestici da ricercare nella diagnostica allergologica per AL sono l'epoca di comparsa della reazione, il farmaco utilizzato, l'eventuale associazione con vasocostrittori conservanti o antiossidanti, il tempo intercorso tra la somministrazione e la comparsa dei sintomi.

I tests diagnostici per AL sono rappresentati dai tests cutanei e dai tests di tolleranza e vanno eseguiti utilizzando preparati privi di conservanti. L'utilità dei tests cutanei (prick test con prodotto non diluito e intradermoreazioni a diverse diluizioni) è controversa, in quanto la negatività del test risulta spesso priva di un sufficiente valore predittivo sulla successiva tollerabilità del farmaco¹¹. Nella pratica clinica è comune orientamento eseguire i tests cutanei solo come procedura diagnostica iniziale, per poi procedere al test di tolleranza che viene eseguito iniettando per via sottocutanea dosi crescenti di anestetico, fino ad arrivare alla dose terapeutica.

Mezzi di contrasto

I mezzi di contrasto (MDC) radiologici sono composti triiodati derivati dall'acido benzoico. In base alla struttura chimica possono essere classificati in quattro classi: monomeri ionici (es. diatrizoato, iotalamato), dimeri ionici (es. ioxagato), monomeri non ionici (es. metrizamide, iopromide), dimeri non ionici (es. iodixanolo, iotrolan).

I MDC ionici presentano un'alta osmolarità (High Osmolarity Contrast Media: HOCM), e determinano una maggiore prevalenza di eventi avversi, mentre i MDC non ionici (Low Osmolarity Contrast Media: LOCM) possiedono bassa osmolarità, alta solubilità e maggiore sicurezza.

Anche se reazioni avverse ai MDC sono infrequenti (1-2% delle procedure radiologiche), la mortalità (1:100.000 procedure) rappresenta un importante problema sanitario, considerando l'alto numero di procedure radiologiche con MDC annualmente eseguite nel Mondo (circa 75 milioni)¹².

Le reazioni avverse a MDC possono essere suddivise in reazioni tossiche, da ipersensibilità (di tipo allergico IgE mediato o pseudoallergico, legato alla attività istamino liberatrice diretta) o di tipo non correlato al MDC, legate a patologie concomitanti o a fattori psico emotivi¹³.

Le principali reazioni tossiche, dose dipendenti, consistono in nausea, vomito, alterazioni cardiache (bradicardia, aritmie, ipotensione), alterazioni cerebrali, nefrotossicità; si verificano più frequentemente in pazienti affetti da patologie cardiovascolari, renali o neurologiche.

Le reazioni di ipersensibilità, dose indipendenti, possono essere suddivise, in relazione al tempo di insorgenza, in immediate, quando si verificano entro un'ora dalla somministrazione, e non immediate, quando compaiono dopo 1-48 ore. Circa il 70% delle reazioni immediate compare entro 5 minuti dall'inizio dell'infusione¹⁴. Sebbene i sintomi più frequenti delle reazioni immediate siano lievi reazioni cutanee (prurito, orticaria) riscontrabili nella maggior parte dei soggetti colpiti, sono possibili reazioni gravi come shock anafilattico e arresto cardiorespiratorio. Anche le manifestazioni più frequenti delle reazioni non immediate sono di tipo cutaneo, normalmente transitorie e di entità medio-lieve, come rash maculopapulari, eritemi, orticaria/angioedema. Meno frequentemente sono segnalate reazioni severe come sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica, vasculiti¹⁵.

L'anamnesi di una precedente reazione a MDC, la presenza di particolari patologie (malattie allergiche gravi, cardiopatie, asma non

controllato), il trattamento con beta bloccanti costituiscono fattori di rischio per la comparsa di reazioni immediate. Specifici fattori di rischio per le reazioni ritardate sono il trattamento con interleuchina 2, la creatinina sierica > 2 mg/dl, una storia di allergia a farmaci o di dermatite da contatto¹⁶.

Nella diagnostica delle reazioni di ipersensibilità a MDC il ruolo dei tests cutanei è controverso per la frequenza con cui si riscontrano tests cutanei positivi nella popolazione normale e per la scarsa affidabilità di questi tests nella diagnostica differenziale tra reazioni IgE mediate e da istamino-liberazione aspecifica. Esistono tuttavia segnalazioni che evidenziano un elevato valore predittivo negativo (96%)¹⁷. Al momento non esistono kit commerciali per la dimostrazione su siero di IgE specifiche per MDC e le metodiche di tests di provocazione proposte finora, pur efficaci per dimostrare il ruolo eziologico da parte di un MDC sospetto e per valutare la tolleranza di preparati alternativi, non sono applicabili per un utilizzo routinario.

La prevenzione delle reazioni avverse a MDC si basa sulla identificazione anamnestica dei soggetti a rischio nei quali, dopo aver constatato l'effettiva necessità di eseguire l'esame contrastografico, è consigliabile adottare provvedimenti quali uso di MDC non ionici in caso di pregressa reazione a MDC ionici, premedicazione con corticosteroidi e con antistaminici (con protocolli validati e diversificati a seconda che si tratti di una procedura programmabile o di urgenza), esecuzione dell'esame in presenza di un anestesista-rianimatore¹⁸.

Bibliografia

- Hepner DL, Castells MC. *Anaphylaxis during the perioperative period*. *Anesth Analg* 2003;97:1381-5.
- 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;52:175-181.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000*. *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
- Mertes PM, Laxenaire MC. *Adverse reactions to neuromuscular blocking agents*. *Current Allergy Asthma Rep* 2004;4:7-16.
- Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, et al. *Immunoglobulin E antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool*. *Anesthesiology* 2007;107:253-9.
- Fisher MM. *The preoperative detection of risk of anaphylaxis during anesthesia*. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:899-902.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101.
- Mertes PM, Monerette Vautrin DA, Leynadier F, et al. *Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agents*. *Anesthesiology* 2007;107:245-52.
- Thyssen JP, Mennè T, Elberling G, et al. *Hypersensitivity to local anesthetics: update and proposal of evaluation algorithm*. *Contact Dermatitis* 2008;59:69-78.
- Sanchez-Morillas L, Martinez JJ, Martos MR, et al. *Delayed type hypersensitivity to mepivacaine with cross reaction to lidocaine*. *Contact Dermatitis* 2005;53:352-3.
- Bekun Y, Ben-Zvi A, Levy I, et al. *Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:342-5.
- Hepner DL, Castells MC. *Anaphylaxis during the perioperative period*. *Anesth Analg* 2003;97:1381-95.
- Webb JAW, Stacul F, Thomsen HS, et al. *Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media*. *Eur Radiol* 2003;13:181-4.
- Christiansen C. *X ray contrast media: an overview*. *Toxicology* 2005;209:185-7.
- Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T, et al. *Delayed allergy-like reactions to X ray contrast media: mechanistic considerations*. *Eur Radiol* 2000;10:1965-75.
- Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. *Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media*. *Allergy* 2005;60:150-8.
- Caimmi S, Benyahia B, Suau D, et al. *Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media*. *Clin Exp Allergy* 2010;40:805-10.
- Romano A, Artesani MC, Andriolo M, et al. *Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a case involving lymphocyte transformation studies with different compounds*. *Radiology* 2002;225:466-70.

Nuove tendenze in una medicina che cambia

Conducono

Giovanni Corsello, Pasquale di Pietro

La Medicina Personalizzata è la strada del futuro

A. Pession

Bologna

“È più importante conoscere quale persona ha una malattia che non quale malattia ha una persona”

Ippocrate

La *Medicina Personalizzata* (PM, Personalized Medicine) si ispira al principio secondo il quale è possibile definire il trattamento medico in rapporto alle caratteristiche individuali di ciascun paziente, o meglio di ciascun soggetto. La PM non presume la creazione di farmaci o dispositivi unici per un determinato soggetto, ma piuttosto la riclassificazione dell'insieme dei soggetti in esame in sottopopolazioni che differiscano per la loro suscettibilità ad una particolare malattia o per la loro risposta ad uno specifico trattamento, sia esso terapeutico o preventivo. Le implicazioni inerenti il trattamento automatico dell'informazione derivante dall'integrazione del contenuto informativo di tutte le possibili fonti di dati concernenti lo stato di benessere è uno degli aspetti cardine della PM e, come tale, richiede di essere compreso ed armonizzato in questa tipologia di intervento.

Paragonata da alcuni osservatori ad una scossa tettonica nella storia della medicina, la PM in realtà la si può meglio definire come un lento inesorabile slittamento, forse impercettibile all'utenza, ma destinato inesorabilmente ad interessare l'intero orizzonte del sistema salute e oltre questo dell'intero universo benessere.

Da quando, nel 2003 si è terminato il mappaggio del *genoma umano*, il cammino verso la scoperta, lo sviluppo di farmaci molecolari mirati e l'adozione di test diagnostici e di screening hanno fortemente accelerato quella che noi definiamo PM. Una pietra miliare nel processo di affermazione della PM la si può riconoscere nell'articolo di Ashley et al.¹ nel quale si conclude che il sequenziamento dell'intero genoma di un determinato individuo può comportare l'acquisizione di informazioni utili e clinicamente rilevanti per il soggetto valutato, specie se questi riferisce un'importante storia familiare di malattie gravi.

La PM può essere considerata come un'evoluzione nell'era post-genomica dell'approccio tradizionale alla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici ed al trattamento di un individuo malato. Il profilo delle varianti genetiche studiato dalla genomica (studio quali- e quantitativo dei geni, delle sequenze regolatorie e non-codificanti) e dalle altre *discipline omiche*, quali: transcriptomica (studio dell'espressione genica e del RNA), proteomica (studio del proteoma), metabolomica (studio dei metaboliti e dei pathways/networks metabolici), farmacogenomica (studio quantitativo di come la genetica determina la risposta di un soggetto ad un farmaco) e fisiomica (studio della dinamica fisiologica e delle funzioni dell'intero organismo), integrato con una valutazione altrettanto raffinata e pertinente dei fattori ambientali, può consentire diagnosi più precise e trattamenti più mirati. Simile tecnologie possono anche identificare profili di suscettibilità a certe malattie prima che queste si manifestino fenotipicamente, consentendo sempre più precoci e vasti interventi di screening, monitoraggio e prevenzione efficaci e convenienti.

La PM, però non si prefigge solo di precisare al meglio la diagnosi, ottimizzare quanto più possibile il trattamento ed evitare inutili effetti collaterali, ma anche di offrire, integrando le tecnologie avanzate per il trattamento automatico dell'informazione, un nuovo modello

strutturale per una sanità efficiente. La PM prevede infatti una rete di tecnologie informatiche, telematiche e robotiche capaci di associare ed integrare le informazioni cliniche e molecolari per consentire al paziente ed al medico di scegliere il miglior trattamento. In questa nuova medicina l'approccio è bilateralmente proattivo e partecipativo, coinvolgendo scelte inerenti lo stile di vita ed il mantenimento dello stato di benessere per compensare ogni possibile suscettibilità genetica.

Negli ultimi anni si sono registrati numerosi progressi verso un ulteriore sviluppo della PM tanto che per alcune discipline mediche, e si parla di "P4 Medicine": Medicina Personalizzata, Predittiva, Preventiva, Partecipativa. Il termine di "P4 Medicine" si deve a Hood e Galas². Secondo questa definizione la medicina deve essere: "personalizzata" in quanto basata sulla informazione genetica di ciascun individuo; "predittiva" perché questa informazione individualizzata permetterà di determinare un profilo di rischio per determinate patologie; "preventiva" perché a partire da questa predizione del rischio si potranno attivare misure di prevenzione; ed anche "partecipativa" perché molte delle misure preventive richiederanno la partecipazione del paziente. Indipendentemente dalla scelta terminologica, ad oggi si riconoscono alcune componenti fondamentali della PM. La prima componente è rappresentata dalla *valutazione del rischio di salute* (HRA, *health risk assessment*) che prevede la messa a punto di strumenti capaci di valutare la probabilità di ciascun individuo di sviluppare determinate malattie quali ad esempio il diabete³ <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/prevention/diabetes-risk-test/>.

La seconda componente è rappresentata dalla *storia familiare* (FHH, *family health history*), che altro non è se non un indicatore surrogato della combinazione di diversi fattori condivisi di tipo genetico, ambientale e comportamentali (stili di vita a rischio)⁴ "My Family Health Portrait 2.0 (<http://familyhistory.hhs.gov>)".

La terza componente è rappresentata dalla necessità di integrare l'informazione derivante dallo studio del genoma, con quella disponibile attraverso lo studio delle *scienze omiche*. Sebbene ad oggi siano stati identificati e validati con studi di *genome-wide association* oltre 500 marcatori di malattia, solo pochi di essi sono stati integrati con studi di espressione del RNA e proteica, per non menzionare alter varianti fisiologiche^{5,6}.

La quarta componente è rappresentata da *sistemi di supporto alla decisione clinica* (CDS, *clinical decision support*). I CDS sono programmi computerizzati interattivi disegnati per assistere il clinico nel processo decisionale inerente non solo la cura delle malattie, ma anche la loro prevenzione ed in generale lo stato di salute. I CDS associano l'informazione proveniente da osservazioni sullo stato di salute di un soggetto con quella derivante dalla conoscenza sulla salute in generale, allo scopo di influenzare le scelte non solo del curante, ma anche e soprattutto del soggetto. Un esempio di CDS, è il progetto ReMINE (<http://www.remine-project.eu>), che consente di sviluppare piattaforme altamente performanti per la predizione, il rilevamento ed il monitoraggio di Rischi contro la Sicurezza del Paziente (RAPS, *Risks against Patient Safety*). L'intera struttura della piattaforma necessita della presenza di un "info-broker patient safety framework" collegato con il sistema informativo ospedaliero, in grado di supportare la raccolta, l'aggregazione, la simulazione e la valutazione di dati correlati, distribuendo "all'erta" e suggerendo azioni atte a ridurre i RAPS.

Anche in Pediatria, soprattutto in alcuni settori che più di altri hanno esigenza di sviluppare approcci diagnostici e terapeutici di tipo





transazionale, si è iniziato ad applicare un approccio personalizzato. Per quanto concerne l'area allergo-immunologica, occorre precisare come questo settore è stato uno dei primi ambiti non oncologici ad essere considerato⁷ proprio perché è apparso come uno dei più interessanti per una completa applicazione dei principi ispiratori e delle tecnologie caratteristiche della PM.

Considerando che gli studi di associazione eseguiti sull'intero genoma umano utilizzando *pool di DNA provenienti da diversi campioni* (pGWAS, *pooled Genome-Wide Association Study*) sono risultati validi e preziosi strumenti per l'identificazione di *polimorfismi a singola nucleotide* (SNPs, *Single Nucleotide Polymorphisms*) candidati da associarsi ad uno specifico fenotipo, data l'elevata complessità della genetica dell'asma, abbiamo recentemente applicato questo innovativo approccio di analisi allo studio dell'asma allergica in età pediatrica, per la prima volta in assoluto.

Lo studio di pGWAS e successivo sequenziamento tradizionale su ciascun singolo campione⁸ è stato condotto su 296 bambini affetti da patologie respiratorie allergiche, confrontando bambini allergici con e senza asma. Questa applicazione integrata di genomica e biologia molecolare, ci ha consentito di identificare i loci associati in misura statisticamente significativa alla predisposizione all'asma in bambini allergici. Questo è stato possibile utilizzando un metodo di analisi *ad hoc* che combina la "analisi di silhouette" (*silhouette statistics analysis*) con l'analisi della "distanza fisica con threshold adattato ai clusters" (*cluster-adapted physical distance threshold analysis*). Abbiamo trovato il 97% di concordanza tra i dati del pGWAS e il sequenziamento per singolo campione, confermando con quest'ultimo la significatività di 36 su 37 SNPs identificati con il pGWAS. Il polimorfismo più significativo è stato riscontrato a livello della sequenza codificante del gene C5, già identificato come un gene di suscettibilità all'asma. Altri polimorfismi sono stati trovati a carico di geni che regolano funzioni rilevanti nella fisiopatologia bronchiale, quali risposta immunitaria e/o infiammatoria e contrazione della muscolatura liscia delle vie respiratorie: in particolare un nuovo polimorfismo del locus genico RYR2 (rs10754593; OR = 1,93, p = 0,0003 in GWAS set e OR = 2,38, p = 0,0087 nel set di conferma). L'integrazione dei risultati ottenuti con dati di *gene expression profiling* (GEP) hanno dimostrato inoltre che circa la metà dei potenziali geni predisponenti all'asma da noi identificati sono differenzialmente espressi in modelli murini di asma. In conclusione un approccio di pGWAS risulta essere un metodo efficiente per identificare potenziali SNPs associati allo sviluppo dell'asma in una popolazione di bambini allergici.

Recentemente, anche se limitatamente al settore dell'oncologia, abbiamo applicato anche metodiche di *Next Generation Sequencing* (*Deep Sequencing*). I tumori Gastrointestinali stromali (GIST) privi di mutazioni in KIT o PDGFRA sono definiti Wild-Type (WT), e si riscontrano prevalentemente in età pediatrica e nei giovani adulti. Al fine di identificare le mutazioni oncogene alla base dello sviluppo dei WT-GIST è stato utilizzato un approccio di sequenziamento massivo del trascrittoma di due WT-GIST sporadici. Fra tutte le nuove mutazioni non sinonime sono state identificate mutazioni inattivanti in entrambi i pazienti nella sub-unità A della Succinato Deidrogenasi (SDHA). Un paziente è risultato omozigote per la mutazione nonsense p.Ser384X, mentre il secondo paziente è risultato un eterozigote composto per la mutazione nonsense p.Arg31X e la mutazione missenso p.Arg589Trp. Le mutazioni nonsense erano già presenti in forma eterozigote a livello germinale, suggerendo una predisposizione congenita. Tutte le mutazioni identificate portano alla inattivazione funzionale della proteina, e quindi del complesso della succinato deidrogenasi (SDH). Questi risultati mostrano l'efficacia dell'approccio di sequenziamento massivo per l'identificazione delle mutazioni genetiche alla base della tumorigenesi.

Poiché un approccio attuale di PM prevede anche una valutazione raffinata e pertinente dei fattori ambientali potenzialmente rilevanti

nel determinismo eziopatogenetico, sempre nel settore immuno-allergologico abbiamo voluto valutare il ruolo potenziale del microbiota intestinale nel bambino atopico rispetto a quello non-atopico. Di ciascun soggetto in studio è stato caratterizzato il *microbiota intestinale* in termini di presenza, assenza e abbondanza relativa delle varie specie mediante pyrosequencing delle regioni variabili del gene 16S rRNA del *metagenoma batterico*. I dati preliminari in nostro possesso dimostrano come nei nostri campioni siano stati identificati mediante tecniche di sequenziamento genomico tutti i principali gruppi batterici del microbiota intestinale umano riportati in letteratura. Analisi di raggruppamento gerarchico (*hierarchical clustering*) rivelano che i soggetti atopici tendono a clusterizzare, in maniera statisticamente significativa rispetto ai controlli (Mann-Whitney U Statistic = 370.000; p = 0,002) sempre nel lato sinistro del diagramma in esperimenti ripetuti sullo stesso campione fecale a conferma della alta riproducibilità del metodo utilizzato. Secondo l'analisi della ridondanza (RDA, *Redundancy Analysis*) tutti i soggetti mostrano una notevole variabilità inter-individuale (asse verticale), ma gli atopici si raggruppano separatamente, lungo l'asse orizzontale del grafico, in ragione di uno specifico profilo del loro microbiota fecale: *Akkermansia* è più rappresentato nei controlli mentre *E. rectale*, *Veilonella*, *Clostridium* Cl. IX, e *Streptococcaceae* si dimostrano più abbondanti nei soggetti atopici. Simili approcci aprono scenari interessanti che richiedono di spiegare quali siano i fattori individuali ed ambientali che determinano un simile spinta selettiva sulla flora intestinale o impongono di ribaltare l'ipotesi eziopatogenetica valutando tra i fattori determinanti o complementari anche un particolare microbiota intestinale. L'uomo, infatti, è stato recentemente riconsiderato come un *metaorganismo* a causa di un rapporto di simbiosi mutualistica con una vasta comunità microbica ospitata nel tratto gastrointestinale (microbiota intestinale) che rappresenta un vasto ed inesplorato ecosistema è costituito nel suo complesso da un numero di cellule batteriche dieci volte superiore rispetto a quello delle cellule somatiche e germinali che compongono il nostro organismo. Il microbiota intestinale gioca un ruolo fondamentale nella fisiologia dell'ospite, in quanto ne influenza in maniera considerevole lo stato nutrizionale, lo sviluppo e la regolazione del sistema immunitario e lo sviluppo ultrastrutturale dell'apparato gastrointestinale.

Quando tutti i tasselli infrastrutturali e procedurali avranno trovato la loro giusta collocazione, la medicina e le scienze naturali avranno rivisto la definizione di tutte le malattie che saranno riclassificate, non più in base ai segni e sintomi più frequenti, ma anche e soprattutto in rapporto al loro profilo molecolare, il sistema sanitario, medico e di supporto, sarà capace di integrare la propria conoscenza con quella disponibile attraverso capillari sistemi informativi ed interpreterà/agirà anche in base al profilo omico individuale e l'economia sanitaria consentirà screening universali e sviluppo planetario di farmaci sicuri ed efficaci per ciascun individuo, allora si riscoprirà il valore della filosofia ipocratica e la "Medicina Personalizzata" tornerà ad essere semplicemente conosciuta come Medicina.

Bibliografia

- 1 Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, et al. *Clinical assessment incorporating a personal genome*. Lancet 2010;375:1525-35.
- 2 Hood L, Rowen L, Galas DJ, et al. *Systems biology at the Institute for Systems Biology*. Brief Funct Genomic Proteomic 2008;7:239-48.
- 3 Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, et al. *Diabetes risk calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes*. Diabetes Care 2008;31:1040-5.
- 4 Hariri S, Yoon PW, Moonesinghe R, et al. *Evaluation of family history as a risk factor and screening tool for detecting undiagnosed diabetes in a nationally representative survey population*. Genet Med 2006;8:752-9.
- 5 Willard, H. *Organization, variation, and expression of the human genome as a foundation of genomic and personalized medicine*. In: Willard H, Ginsburg GS, eds. *Genomics and personalized medicine*. San Diego, CA: Elsevier 2009, pp. 4-22.
- 6 Hawkins RD, Hon GC, Ren B. *Next-generation genomics: an integrative approach*. Nat Rev Genet 2010;11:476-86.

⁷ Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. *Genetic variants regulating ORM-DL3 expression contribute to the risk of childhood asthma*. Nature 2007;448:470-3.

⁸ Ricci G, et al. *Pooled genome-wide analysis to identify novel risk loci for paediatric allergic asthma*. PLoS ONE 2011, in press.

Le nuove dipendenze e il paziente allergico

L. Capra

U.O. Pediatria Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

L'argomento di cui ci dobbiamo occupare riguarda (per quanto attiene alla sfera pediatrica) il gruppo degli adolescenti, e gli adolescenti allergici sono, prima di tutto, degli adolescenti, con le problematiche connesse all'età, all'autostima, al gruppo, alla ricerca di autonomia e sono esposti alla "dipendenza" esattamente come gli altri adolescenti: vedremo se il loro essere affetti da una patologia cronica li espone ad un rischio maggiore o minore.

La dipendenza non è una malattia ma si compone di molti aspetti che riguardano il vissuto, il comportamento, i risvolti psicosociali e le conseguenze cliniche che derivano da tale esperienza. Se è quindi riduttivo inquadrare la tossicodipendenza riferendosi alla sostanza che viene assunta, ancora più difficile è cercare di inquadrare delle dipendenze in cui manca una sostanza chimica da "incolpare".

Le "new addictions" della letteratura internazionale (dipendenza non è una traduzione proprio esatta) sono in gran parte attività lecite e/o socialmente riconosciute che possono diventare delle vere e proprie ossessioni che mutano la vita dell'individuo e il suo sistema relazionale (Tab. I).

Va anche detto che spesso, a queste nuove dipendenze, si associano quelle che prevedono l'uso di sostanze, soprattutto l'alcool, che sta assumendo, per i suoi consumi in continua crescita, i contorni della vera e propria catastrofe in età adolescenziale.

Le prime segnalazioni del fenomeno delle nuove dipendenze provengono dalla letteratura anglosassone ma tutti abbiamo in mente articoli e reportage anche della stampa quotidiana e di divulgazione che testimoniano come nell'ultimo decennio sia stata rapida la loro diffusione. Inoltre, le nuove dipendenze hanno un carattere di trasversalità sociale, culturale, generazionale così evidente da renderlo un fenomeno sì largamente noto, ma allo stesso tempo difficile da contenere in categorie e difficilissimo da appropiare in un setting medico.

Il confronto dei dati ISTAT 2000 e 2008 è impressionante: i ragazzi (11-17 anni) che usano internet sono passati dal 28,5% al 66,9%, quelli che usano il cellulare dal 56% al 92% e l'aumento riguarda soprattutto i ragazzini dagli 11 ai 13 anni, proprio la fascia che massimamente riguarda i pediatri.

L'uso quotidiano e comune di alcuni oggetti delle nuove dipendenze (computer, cellulare) rende difficile tracciare un confine tra comportamento normale e comportamento patologico ed è per questo che ha suscitato molte polemiche l'ultima revisione DSM per le malattie psichiatriche (che sarà pubblicata nel 2013) che riconduce in pratica qualsiasi comportamento ripetitivo entro categorie di disturbo ossessivo compulsivo.

Credo che a noi interessi prendere in considerazione aspetti quantitativi e qualitativi del rapporto con oggetti e/o comportamenti che, ricordiamolo, sono stimolati da messaggi pubblicitari martellanti e influenzati da campagne mediatiche di grande efficacia sia sui singoli che sui gruppi.

Non c'è una letteratura che riguardi specificamente l'atteggiamento dei ragazzi allergici in rapporto alle nuove dipendenze, tuttavia possiamo pensare che il loro essere affetti da una patologia cronica potenzialmente invalidante (l'asma) e molto visibile (l'eczema) non sia privo di conseguenze sul loro modo di affrontare l'adolescenza.

È possibile che nella ricerca di autodeterminazione e di "scontro" generazionale l'adolescente asmatico (soprattutto se è stato iperprotet-

Tab. I. Vecchie e nuove dipendenze.

Dipendenze tradizionali*	Nuove dipendenze
Oppiacei	Internet
Cocaina	Computer
Eroina	Cellulare
Amfetamine	Videogiochi
Cannabinoidi	Gioco d'azzardo
Alcool	Shopping
Nicotina	Sesso
Allucinogeni	Skin picking
Psicofarmaci	Cibo

*Va detto che l'elenco di sostanze o miscele di sostanze che vengono usate come "droghe" va allungandosi sempre di più.

Tab. II. Effetti collaterali delle nuove dipendenze sul benessere fisico.

Disturbi del sonno
Cefalea
Disordini alimentari
Obesità
Sindrome del tunnel carpale
Disturbi oculari

to) scelga un atteggiamento di "rottura" che può portarlo a fumare pur sapendo che gli fa male o a non usare i farmaci pur sapendo che va incontro a rischi di riacutizzazione. Va detto però che sia l'attenzione dedicata negli ultimi anni alla alleanza terapeutica con il paziente asmatico che la consapevolezza dei pediatri riguardo al loro ruolo nella cura, hanno portato ad un rapporto medico-paziente e ad una abitudine alla autogestione che rendono il ragazzo asmatico, se correttamente seguito, molto attento ai problemi sanitari e abituato a farsi carico della gestione di se stesso.

Diverso è il caso dell'eczema, manifestazione che ha un grande impatto sulla "immagine" e che quindi può interferire e molto sia sulla costruzione dell'identità (sono obiettivamente "brutto" in un mondo in cui bisogna essere "belli" per essere riconosciuti come individui di valore) sia sul processo di inserimento in un gruppo (solo quelli che appaiono belli sono socialmente accettati). Benché non ci siano dati sui rapporti tra eczema e new addictions negli adolescenti, i pediatri dovranno essere informati dei rischi legati sia alle dipendenze che "isolano" e permettono solo rapporti virtuali (internet, cellulari) sia alle dipendenze che in qualche modo possono migliorare l'aspetto e, in qualche misura, compensare della frustrazione data dalla dermatite (shopping compulsivo di creme, trucchi, abiti).

Nella Tabella II sono elencati gli effetti collaterali sul benessere fisico che i comportamenti ossessivi delle nuove dipendenze possono creare. È ovvio che il danno è per tutti, ma la sedentarietà e l'obesità sono particolarmente rischiosi per chi soffre di asma e quindi in questo senso possiamo dire che le nuove dipendenze hanno aspetti peculiari negli allergici, ma va ugualmente sottolineato che, al contrario, e come riportato anche dalla letteratura, il modello di educazione terapeutica applicato alla gestione dell'adolescente asmatico può essere traslato alla presa in carico dell'adolescente con dipendenza e/o comportamenti ossessivi.

Ancora una volta il pediatra è chiamato ad ampliare i suoi orizzonti culturali e le sue aree di intervento nell'età adolescenziale. I pediatri che seguono i pazienti allergici e che instaurano con loro un rapporto continuativo hanno la grande opportunità di affrontare un argomento





così impegnativo come quello delle nuove dipendenze nel corso del follow-up del loro paziente e di studiare insieme alle famiglie le possibili strategie di prevenzione.

Bibliografia

Caretti V, La Barbera D. *Le nuove dipendenze: diagnosi e clinica*. Roma: Carocci Editore 2009.

Couyoumdjian A, Baiocco R, Del Miglio C. *Adolescenti e nuove dipendenze. Le basi teoriche, i fattori di rischio, la prevenzione*. Bari: Laterza 2006.

Saitz R, Larson MJ, LaBelle C, et al. *The Case for Chronic Disease Management for Addiction*. *J Addict Med* 2008;2:55-65.

Sellman D. *The 10 most important things known about addiction*. *Addiction* 2009;105:6-13.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 9,00-10,00

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

L'adolescente e l'allergia

Conduce
Angelo Capristo

La dermatite atopica nell'adolescente

G. Ricci, F. Bellini

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica della pelle che si manifesta tipicamente durante l'età pediatrica specie nei primi anni di vita, con una frequenza variabile dal 10 al 30%^{1,2}. Recenti studi hanno evidenziato che in Europa il 10-20% dei bambini con DA è affetto da tale patologia anche durante l'adolescenza^{3,4} e una piccola percentuale di adolescenti (5%) presenta lesioni ex novo⁵. Peters et al.⁴ hanno valutato, su un gruppo di adolescenti tedeschi che avevano partecipato alla seconda fase dello studio ISAAC, l'andamento della DA durante la pubertà per determinare i fattori di rischio collegati. I fattori più rilevanti evidenziati sono stati: anamnesi familiare positiva per rinite allergica (OR = 1,6) e/o DA (OR = 2,7), sensibilizzazione allergica precoce (OR = 1,8) e occupazioni con esposizione ad allergeni (parrucchiere, infermiere, operatore sanitario, personale addetto alle pulizie, fornaio) (OR = 1,4). Anche in un nostro lavoro su un gruppo di bambini con DA seguiti per un periodo di circa 9 anni, si è osservato che la persistenza della DA era correlata alla gravità clinica rilevata nei primi anni di vita⁶. Negli adolescenti con DA è più rara l'associazione con allergia alimentare per proteine animali (solo il 7,4% dei pazienti presenta allergia al latte o all'uovo) mentre sono più frequenti le allergie alimentari determinate da frutta e verdura che configurano il quadro di sindrome orale allergica (22%); questo dato è legato alla frequente presenza di allergia nei confronti di allergeni inalanti, come Graminacee (44%) e betulla (56%)⁷. Nei primi 2 anni di vita la DA è più frequente nei maschi, in età scolare non sembrano esserci significative differenze tra maschi e femmine, mentre in età puberale e adulta risultano più colpite le femmine⁸. Questo dato è confermato da Ziyab et al.⁹ che hanno valutato tramite uno studio longitudinale di coorte, l'andamento della DA nei primi 18 anni: mentre a 4 anni la prevalenza di nuovi casi nei maschi è di 6,4% e nelle femmine di 5,5%, a 10 anni si osserva un dato sovrapponibile (maschi 8,3% e femmine 8,9%), a 18 anni si osserva una netta prevalenza nel sesso femminile (9,4% contro 4,3% dei maschi). La prevalenza complessiva di DA all'età di 18 anni risulta essere del 16,3% nel sesso femminile contro l'8,3% dei maschi. La maggiore suscettibilità delle femmine può essere spiegato da diversi fattori: Mohrenschrager et al.¹⁰ hanno condotto uno studio su una popolazione di età tra i 5 e 7 anni dimostrando che le femmine hanno un pH della pelle più alto e un'idratazione dello strato corneo più basso rispetto ai maschi (indipendentemente dalla presenza di DA) e questo esporrebbe le femmine ad un rischio maggiore di sviluppare eczema. Altri Autori^{11,12} hanno evidenziato che le femmine affette da DA presentano un significativo

peggioramento delle lesioni nel periodo pre-mestruale, durante il ciclo mestruale e durante la gravidanza, suggerendo l'esistenza di un'associazione tra livelli ormonali e manifestazioni cliniche della DA. Circa il 50% delle pazienti con DA peggiora durante la gravidanza; il peggioramento solitamente si verifica nelle prime 20 settimane di gestazione. Durante la gravidanza si osserva uno switch delle cellule T verso una risposta di tipo Th2, favorito probabilmente dalla riduzione dei livelli di deidroepiandrosterone e deidroepiandrosterone-solfato. Un incremento dell'attività dei Th2 potrebbe spiegare il peggioramento dell'eczema, non è chiaro invece se si verifichino alterazioni nell'espressione di flaggrina¹³. Le caratteristiche cliniche della DA si modificano passando dall'infanzia all'adolescenza; nei primi mesi di vita le lesioni sono essudative e localizzate principalmente al capo, al viso (fronte, guance, mento con risparmio della zona centro-facciale), alle superfici estensorie degli arti. Nel bambino più grande le lesioni si concentrano prevalentemente sulle superfici flessorie degli arti, alle pieghe antecubitali e poplitee, il dorso delle mani e dei piedi. Nell'adolescenza prevalgono lesioni xerotiche, sedi caratteristiche sono palpebre, fronte, regione periorale, collo, parte superiore del torace, superfici flessorie degli arti e dorso delle mani. La cute diffusamente secca assume un aspetto lichenificato con lesioni da grattamento; frequente riscontro è la microfissurazione delle labbra e l'accentuazione della solcatura palpebrale. L'iperpigmentazione post-infiammatoria è sovente riscontrabile in regione perioculare¹⁴. L'esordio precoce, la severità del quadro, le frequenti esacerbazioni e il decorso cronico rendono la DA una malattia con importanti risvolti psicologici influenzando negativamente la qualità di vita del bambino e della famiglia¹⁵; questi aspetti si accentuano se la persistenza dei sintomi progredisce fino all'adolescenza. I bambini affetti da DA spesso presentano problemi comportamentali caratterizzati da dipendenza affettiva, ansia, disturbi del sonno. Il prurito, uno dei sintomi principali della malattia, incide sull'umore e sulla qualità del sonno dei pazienti e di conseguenza della famiglia. Gli adolescenti affetti da DA sembrano manifestare maggiore vulnerabilità, rabbia, ansia, insicurezza; tuttavia un recente studio condotto su 367 adolescenti americani affetti da malattie atopiche osserva che la DA incide sulla qualità di vita per il prurito con conseguenti disturbi del sonno, ma viene vissuta in misura meno grave rispetto alle malattie respiratorie¹⁶. Uno studio condotto ad Amsterdam¹⁷ che ha considerato un gruppo di 165 giovani adulti con pregressa DA durante l'infanzia, ha riscontrato che nel 49% dei pazienti la DA incide negativamente sulla qualità di vita del paziente, ed il peggioramento è correlato significativamente con la gravità della malattia (R = 0,518, p < 0,001). Tra i problemi emersi, i pazienti avevano manifestato il bisogno di ricevere informazioni più chiare riguardo i trattamenti della malattia (87%), maggiore empatia del medico durante le visite (85%), confronto con altri pazienti (52%) e supporto psicologi-



co (68%). Inoltre pazienti con DA moderata/severa durante l'infanzia avevano manifestato un significativo ritardo nella sviluppo delle relazioni sociali rispetto a quelli sani e a quelli con DA lieve. Durante le scuole superiori il 70% dei pazienti riferiva di vergognarsi, il 49% evitava situazioni intime, il 43% si asteneva dall'attività sportiva; il 90% riferiva intenso prurito, il 69% disturbi del sonno, il 60% affaticamento fisico e il 74% peggioramento delle lesioni con lo stress. Saunes et al.¹⁸ hanno condotto uno studio in Norvegia su adolescenti con DA evidenziando una correlazione tra patologia e aumento dello stress psicologico. La prevalenza di disagio psicologico risultava più alta nella fascia di età più grande (17-19 anni); nonostante le femmine fossero più affette da stress psicologico rispetto ai maschi, l'associazione DA e stress psicologico è risultata più elevata nei maschi rispetto alle femmine (OR = 2,1 vs. OR = 1,3). Ho et al.¹⁹ valutando le caratteristiche psicologiche di 34 pazienti con DA (età 13-41 anni) hanno osservato una significativa correlazione tra sviluppo di tratti ansiosi/depressivi e il Dermatology Life Quality Index ($p < 0,001$). Tra i parametri clinici solo il prurito risultava significativamente correlato con i livelli di ansia ($R = 0,525$, $p < 0,05$). Le basi della terapia per la gestione della DA dell'adolescente sono sovrapponibili a quelle del bambino più piccolo. Si può tuttavia rilevare che l'aderenza alla terapia, che spesso deve essere almeno quotidiana e protratta, nell'adolescente è sicuramente più difficile. Per incentivare questa compliance terapeutica negli adolescenti, un recente studio²⁰ condotto in USA ha utilizzato messaggi inviati al cellulare dei pazienti, che ricordavano la necessità di una terapia quotidiana. Lo studio ha dimostrato che l'invio quotidiano di sms, portava a significativi miglioramenti della compliance dei pazienti ($p \leq 0,001$), della cura di sé ($p = 0,002$), della severità ($p < 0,001$) e della qualità della vita ($p = 0,014$). La DA nell'adolescente rimane una condizione in cui vi è necessità di approfondire diversi aspetti: mentre il quadro clinico è ben caratterizzato, altrettanto non sono i fattori di rischio che favoriscono la persistenza della DA dai primi anni di vita. Inoltre vi è necessità di indagare meglio la relazione con le problematiche psicologiche; la presenza disturbante della dermatite nel periodo adolescenziale può diventare, attraverso un circolo a feedback, causa di un aggravamento della stessa.

Bibliografia

¹ Girolomoni G, Abeni D, Masini C, et al. *The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren*. Allergy 2003;58:420-5.
² Beasley R and The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema: ISAAC*. Lancet 1998;351:1125-32.
³ Buggiani G, Ricceri F, Lotti T. *Atopic dermatitis*. Dermatol Ther 2008;21:96-100.

⁴ Peters AS, Kellbergere J, Vogelberg C, et al. *Prediction of the incidence, recurrence and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:3:590-5.
⁵ Sugiura H, Humemoto N, Deguchi H, et al. *Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 years ago*. Acta Derm Venereol (Stoch) 1998;78:29394.
⁶ Ricci G, Patrizi A, Giannetti A, et al. *Does improvement management of atopic dermatitis influence in the appearance of respiratory allergic disease? A follow-up study*. Clin Mol Allergy 2010;8:8.
⁷ Worm M, Forschner M, Lee H, et al. *Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany*. Acta Derm Venereol 2006;86:119-22.
⁸ Asher MI, Montefort S, Bjorksten B; ISAAC Phase Three Study Group. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys*. Lancet 2006;368:733-43.
⁹ Ziyah AH, Raza A, Karmaus W, et al. *Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study*. Clin Exp Allergy 2010;40:1776-84.
¹⁰ Mohrenschrager M, Schafer T, Huss-Marp J, et al. *The course of eczema in children aged 5-7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls*. Br J Dermatol 2006;154:505-13.
¹¹ Suhyun C, Hee JK, Song H, et al. *The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms*. Ann Dermatol 2010;22:180-5.
¹² Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. *Eczema in pregnancy*. BMJ 2007;335:152-4.
¹³ Pincus M, Keil T, Rucke M, et al. *Fetal origin of atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2009;125:273-75.
¹⁴ Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, eds. *Dermatology*. Lublin: Czelej 2002, pp. 501-4.
¹⁵ Ricci G, Bendandi B, Bellini F, et al. *Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:245-9.
¹⁶ Slattery MJ, Essex MJ. *Specificity in the association of anxiety, depression and atopic disorders in a community sample of adolescents*. J Psychiat Res 2010 Nov 24 [Epub ahead of print].
¹⁷ Breninkmeijer EA, Legierse CM, Sillevius Smitt JH, et al. *The course of life of patients with childhood atopic dermatitis*. Pediatr Dermatol 2009;26:14-22.
¹⁸ Saunes M, Smidesang I, Holmen TL, et al. *Atopic dermatitis in adolescent boys is associated with greater psychological morbidity compared with girls of the same age: the Young-HUNT study*. Br J Dermatol 2007;156:283-8.
¹⁹ Sang Ho OH, Byung Gi BAE, Chang Ook PARK, et al. *Association of stress with symptoms of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol 2010;90:582-8.
²⁰ Robichaux VP, Kvedar JC, Watson AJ. *Text messages as a reminder aid and educational tool in adults and adolescents with atopic dermatitis: a pilot study*. Dermatol Rese Practice 2010;1:6.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 10,00-10,30

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

Letture

Presiede
Marzia Duse

The Hyper IgE syndrome – Solving the Mystery Amos Etzioni MD, Israel

A. Etzioni
Haifa, IL

Hyper IgE syndrome is a rare multisystem disorder characterized by eczema, staphylococcus aureus skin abscesses and pneumatocele formation affecting almost all patients. Recurrent mucocutaneous candidiasis is also a common clinical feature described in around

80% of these patients. Additional characteristic abnormalities recognized include multiple skeletal and connective tissue abnormalities such as distinct facial features, hyperextensible joints, pathological bone fractures, scoliosis, craniosynostosis and retained primary teeth. Among the immunological abnormalities are markedly elevated IgE levels which led to the disorder to be named hyper-IgE syndrome. The syndrome can be inherited or as an autosomal recessive disease or in an autosomal dominant way. Heterozygous mutations of the gene



encoding the transcription factor STAT3 have been identified as the cause of the AD- HIES. The mechanism by which mutations in STAT3 cause this unique susceptibility to particular infections has recently begun to be defined. As previously described, STAT3 dependent signaling is crucial for the expression of ROR, the transcription factor required for Th17 cell line differentiation. Indeed, several studies documented an almost complete lack of circulating IL-17 producing T cells in patients with dominant negative STAT3 mutations. The levels of other cytokines (such as IL-2 and IFN γ) were not affected as much, suggesting a Th17- specific differentiation impairment. Th17 was found to be crucial for defence against candida infection, and thus it is clear

now why these patients are suffering from recurrent candida infections. Furthermore, STAT3 was found to be involved in the production of various cytokines which play a role in IgE production. Mutation in STAT3 will lead to less Interferon gamma production, which is the main inhibitor of IgE, while will not effect IL-21 production which is essential for IgE production. The net effect will be very high IgE levels!! Various other effect of mutation in STAT3 will also be discussed.

Recently, the genetic defect in most cases of the AR – HIES was also discovered and it is due to mutations in the gene encoded DOCK8. Further studies are needed to explain how mutations in DOCK8 leads to the clinical and laboratory findings of HIES.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 10,30-11,00

Letture

Presiede
Alberto Ugazio

L'impegno della società nella ricerca, nell'assistenza e nella formazione

L. Indinnimeo

Dipartimento Integrato di Pediatria e di NPI, Sapienza Università di Roma

Alla fine del mio primo anno di presidenza desidero condividere con Voi alcune osservazioni, riflessioni e commenti, soprattutto alla luce dei recenti eventi che hanno caratterizzato l'anno 2010 e l'inizio di questo anno. Il primo sguardo è rivolto alla attuale situazione economica che in tutto il mondo è contrassegnata da una fase di ripresa lenta e di difficoltà economica per le famiglie di ogni censo. Non possiamo assolutamente ignorare che i cittadini sono oggi in condizioni più disagiate rispetto anche a pochi anni fa e che probabilmente la civiltà dei consumi si sta avviando ad un notevole ridimensionamento. Anche l'impiego dei farmaci si sta modificando e la ricerca farmacologica si sta orientando sempre più verso patologie di nicchia tralasciando lo sviluppo di nuovi antibiotici efficaci contro batteri sempre più resistenti. La riforma dell'Università in Italia rappresenta l'altro evento sul quale vale la pena fare qualche riflessione. Non c'è alcun dubbio che il mondo accademico attuale ha bisogno di un vigoroso processo riformatore e la riforma, a mio avviso, necessita di essere implementata al più presto, non solo per contrastare il declino scientifico, ma anche per fare emergere tutte le energie sane che oggi esistono nel nostro mondo accademico.

È iniziato un nuovo percorso e saranno necessarie numerose correzioni in itinere. In questo momento il ruolo delle società scientifiche come la SIAIP è fondamentale, ma solo per chi crede in quello che sta facendo. È difficile pensare che una comunità di uomini e donne impegnati nella formazione professionale e per il bene dei bambini, non viva con sofferenza i momenti attuali, contrassegnati da interessi contrapposti che tendono a complicare la relazione medico-paziente, ad offuscare il ruolo del medico come curatore ed avvocato della salute e della felicità del suo piccolo paziente e della sua famiglia.

Cosa possiamo fare attraverso la SIAIP?

Prima di tutto credere nei nostri valori: *Primum non nocere*, Correttezza Scientifica, Definizione Sociale del proprio Ruolo, Rispetto delle Diversità.

Cari amici e care amiche, senza una attenta valutazione di queste

parole è inutile pensare a nessuna forma di sviluppo per la nostra comunità.

È mio impegno essere attenta e consapevole delle esigenze della SIAIP, fare di tutto per interpretarle al meglio, cercare, proporre e implementare insieme a Voi strategie innovative possibili.

L'allergologia e l'immunologia pediatriche italiane possono contare su ricercatori prestigiosi e accreditati anche in campo internazionale. Dobbiamo definire e promuovere la figura dell'Immuno-Allergologo Pediatra sia sul territorio che nei servizi ospedalieri e universitari di II e III livello. L'immunoallergologo pediatra deve sempre più interfacciarsi tra il bambino e la società, nella politica sanitaria, e nella gestione psicologica del piccolo paziente.

Le malattie allergiche sono ormai un problema sociale di tale ampiezza per cui è necessario mettere in comunicazione le varie esperienze e competenze di immunoallergologia, aumentando le collaborazioni con le società scientifiche affini, nazionali ed internazionali, con la Società Italiana di Pediatria e realizzando meeting congiunti. Si deve parlare sempre più di integrazione tra le specialità, per una ricerca più efficace ed efficiente. L'attività della SIAIP non può prescindere dalla collaborazione con le associazioni di pazienti e con il mondo della scuola, favorendo in questo ambito l'intervento e la coordinazione delle sedi regionali. Queste ultime sono indispensabili per la vita della SIAIP in quanto la regionalizzazione della Sanità è un fatto compiuto. Solo se le sedi regionali saranno qualificate, attive ed integrate con il territorio, la SIAIP avrà maggiore autorevolezza politica.

La SIAIP è inoltre impegnata a far crescere i giovani colleghi sia sotto il profilo culturale che scientifico, coinvolgendoli nel lavoro delle Commissioni, nei programmi congressuali e istituendo "borse di formazione" per i più meritevoli.

La formazione e l'aggiornamento continuo sono i cardini della nostra attività, con particolare attenzione al contesto sociale in cui si esercita la nostra professione. È in tale contesto che bisogna immettere le acquisizioni della ricerca, opportunamente vagliate dalle sperimentazioni cliniche e dai dati della medicina basata sulle evidenze, pur sempre attenti alla relazione con il bambino e la sua famiglia. A tal fine la Società sta potenziando l'aggiornamento a distanza (FAD) e sta studiando forme di abbattimento dei costi indiretti di aggiornamento. Solo così sarà possibile attirare maggiori risorse finanziarie, scientifiche e soprattutto umane.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 12,30-13,00

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

Letture

Presiede
Paolo Matricardi

The first decade of atopy in childhood – Prediction, prevention and early intervention

U. Wahn

Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité Berlin

In most cases atopic children develop first symptoms early in infancy, when eczema becomes manifest in the face or other areas of the body. This manifestation is frequently associated by sensitization to food proteins from hen's egg or cow's milk. Only a minority of infants with atopic dermatitis develop a clear food allergy as confirmed by challenge tests. This subgroup will require elimination diet at least for a few years.

Allergic airway diseases may become manifest from the 3rd year of life, involving upper airways (allergic rhinoconjunctivitis) or lower airways (asthma). Allergic airway disease like atopic dermatitis has to be considered as a clinical manifestation with a significantly increase for the development for subsequent asthma.

During the last decade attempts have been made to develop asthma predictive indices for infants. Early clinical manifestations, patterns of sensitization to food and environmental allergens as well as a positive family history for asthma and a Filaggrin mutation contribute to the prediction of asthma in infancy.

The responsibility of the pediatric allergist is to develop effective strategies for primary or secondary prevention. As primary prevention nutritional approaches have been extensively studied, breast feeding as well as hydrolysed formula and some studies on probiotics and prebiotics have been able to demonstrate preventive potential. The complete avoidance of passive tobacco smoke exposure may offer additional value, particularly in the light of recent epigenetic findings. Unfortunately all pharmacotherapeutic trials, designed for secondary prevention, have failed. Specific immunotherapy seems to be promising. After the successful outcome of a long-term subcutaneous study (PAT) additional approaches by sublingual immunotherapy are currently studied.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 14,30-16,00

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

L'allergia tra geni e ambiente

Conducono
Filippo de Luca, Domenico de Mattia

L'origine delle malattie allergiche tra genetica e ambiente

F. Paravati, A. Cirisano, M. Cretella, G. Frandina, N. Lazzaro, C. Pacenza, C. Rosso, S. Sisia, P. Comberiatì

UOC di Pediatria, Ospedale "S. Giovanni di Dio," Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone; "Clinica Pediatrica, Sapienza Università di Roma

Le malattie allergiche asma, dermatite atopica e rino-congiuntivite sono disordini genetici complessi, che dipendono dall'interazione tra diversi geni e fattori ambientali (allergeni, fumo di sigaretta, fattori inquinanti, ecc.) che concorre a determinare i diversi fenotipi della malattia.

La dermatite atopica è associata a due gruppi di geni: quelli che codificano per la barriera epidermica e quelli che codificano per i principali elementi del sistema immunitario. Tra i primi molti studi segnalano nei portatori di difetti del gene della filaggrina (FLG), proteina della matrice della cute che regola l'aggregazione della cheratina, un aumento del rischio di sviluppo di sensibilizzazione allergica, eczema atopico e rinite allergica.

Recentemente Bisgaard ha evidenziato l'esposizione al gatto, ma non al cane nel primo anno di vita, aumenta notevolmente il rischio di eczema in bambini con mutazioni della FLG. In questo gruppo di pazienti potrebbe essere necessario pertanto evitare il contatto con i gatti nelle prime epoche di vita.

Il rapporto tra le mutazioni del gene della FLG e l'eczema atopico è quindi forte e le persone che presentano queste alterazioni manifestano una malattia più severa e persistente.

La presenza di mutazioni del gene FLG in soggetti con eczema atopico aumenta di 3,5 volte il rischio di asma in età adulta.

Le alterazioni della barriera cutanea a loro volta facilitano la penetrazione di microbi, allergeni, sostanze irritanti e inquinanti, che attivano processi infiammatori e la sensibilizzazione allergica, fenomeni che sono alla base della patogenesi della dermatite atopica.

Ulteriori studi permetteranno di stabilire in quali soggetti ed in quale epoca della vita sarà vantaggioso ripristinare la funzione di barriera della cute ed evitare gli allergeni per prevenire lo sviluppo della malattia allergica.

L'asma è una malattia infiammatoria delle vie aeree caratterizzata da una considerevole eterogeneità sia nel fenotipo che nella fisiopatologia. La patogenesi non è ancora del tutto nota, tuttavia, le osservazioni di una diversa prevalenza della malattia nei diversi gruppi etnici e nell'aggregazione familiare suggeriscono l'importante ruolo della componente genetica nel determinismo di questa malattia.

Ad oggi sono stati identificati circa 120 geni variamente associati alla risposta immune (geni del sistema HLA di classe I e II, CD14), alla flogosi bronchiale (geni che codificano per le diverse citochine quali IL-4, IL-5, IL-13 ed il loro recettori) ed al trattamento farmacologico (geni che codificano per il recettore β_2 adrenergico, per i cistenil-leucotrieni).

L'impatto del fattore genetico sulla malattia asmatica stimato negli studi effettuati su gemelli sembra oscillare tra il 36% e il 79%. Berg e collaboratori hanno evidenziato in una popolazione di 3430 bambini in età scolare una prevalenza di asma del 12,7% nei figli di un genitore asmatico, del 35,7% di due genitori asmatici e del 29,4%





e del 57,1% rispettivamente se si associa l'atopia all'asma di uno o entrambi i genitori.

L'asma bronchiale è una malattia genetica complessa, dovuta all'interazione tra diversi geni i cui effetti sono modesti sul fenotipo, mentre diventano particolarmente importanti se associati a particolari fattori ambientali.

Questi ultimi sono variamente implicati nella patogenesi dell'asma sia in senso favorente che protettivo. Infatti le famiglie che vivono in ambienti rurali, esposte ad alti livelli di endotossina, presentano una ridotta prevalenza di allergia ma una più elevata di asma o wheeze. L'effetto dei vari fattori ambientali sarà maggiormente determinante sul fenotipo se l'esposizione avviene nell'età intrauterina o nelle prime epoche di vita.

Fattori ambientali attraverso meccanismi epigenetici (metilazione del DNA) provocano alterazioni del DNA che possono interferire su geni regolatori o sulla sintesi stessa di proteine pro o antiinfiammatorie, queste modificazioni del materiale genetico a volte sono trasmesse alla discendenza.

Infatti, Gilliland ha dimostrato che l'esposizione intra-uterina al fumo di sigaretta materno attivo o passivo è associata ad un aumento del rischio di asma nei figli e che questo è elevato anche in bambini non esposti, figli di madre non asmatica, ma esposta al fumo in utero (effetto trans-generazionale).

Anche l'obesità può essere legata all'asma tramite un meccanismo d'interazione genetica (gli stessi geni sono associati alle due malattie) e fattori ambientali quali attività fisica-dieta.

Le modificazioni epigenetiche costituiscono il legame tra l'ambiente e l'alterazione nell'espressione genetica che può condurre ai vari fenotipi di malattia.

Gli studi sulla genetica e sui fattori ambientali nel determinismo dell'asma e delle malattie allergiche dovranno chiarire le modalità di sviluppo della malattia. In tal caso sarà quindi possibile migliorare le strategie di prevenzione e sviluppare strumenti diagnostici e terapie più efficaci, specie se sarà possibile identificare le basi genetiche della risposta individuale al trattamento.

Bibliografia

- Bisgaard H, Simpson A, Palmer CNA, et al. *Gene-Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss-of-Function. Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure.* PLoS Medicine 2008;5:e131.
- Bjerg A, Hedman L, Perzanowski MS, et al. *Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children.* Pediatrics 2007;120:741-8.
- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. *Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma.* N Engl J Med 2011;364:701-9.
- Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. *Genetics of allergic disease.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:S81-94.
- Li YF, Langholz B, Salam MT, et al. *Patterns are associated with early maternal and grandmaternal smoking.* Chest 2005;127:1232-41.
- Pefferte PL. *Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:108-15, 1-3.
- van den Oord R, Sheikh A. *Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis.* BMJ 2009;339:b2433.
- Zhang J, Paré PD, Sandford AJ. *Recent advances in asthma genetics.* Resp Res 2008;9:4.

Immune responses to food allergens in pre- and post-natal life

U. Herz

Mead Johnson Nutrition, Research & Development, Nijmegen, The Netherlands

Food allergies cover a wide range of different clinical outcomes affecting the skin, the gastro-intestinal tract and the upper and lower respiratory tract. In some patients food allergies manifest at a single organ but multiple organ manifestations are common too. Moreover,

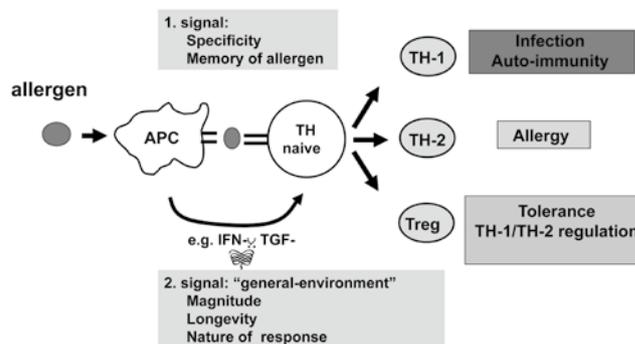


FIG. 1

Development of T-cell subpopulation is dependent on two signals. The 1st signal determines specificity and memory whereas the 2nd signal is crucial for the development of a certain T-cell phenotype and thereby determine clinical outcome.

the symptomatic process covers acute, late and chronification phase reactions and ends in severe cases in tissue remodelling. Although the regulatory mechanism and cells engaged in these inflammatory states of allergic diseases have their specific conditions, all of them such as atopic dermatitis, procto-enterocolitis or allergic asthma share a common immunological feature which is the initial hypersensitivity reaction to food proteins. From an immunological point, this initial recognition of any given food protein / allergen can either lead to the state of "non-responsiveness" (oral tolerance) or to be recognized as "harmful" activating the production of allergen-specific antibodies and inflammation (Fig. 1). Oral tolerance is an active immune reactions that down regulate and maintain the state of "non-responsiveness" to any food protein. It is well established that this requires not only the presence of the antigen / allergen but also several co-factors such as transforming growth factor beta (TGF-β). The most critical window of opportunity to acquire oral tolerance to food proteins is early childhood¹. However it should be kept in mind that oral tolerance can be acquired at any time later in life as well as oral tolerance can be lost even in adolescent resulting in allergies towards food proteins.

Over the past decades our knowledge about the molecular regulation of the allergic immune response has been tremendously enlarged. Several T-cell subpopulations have been identified that play a central role in either directing the immune response towards a hypersensitivity reaction against food allergens (TH-2), combating infections (TH-1) or maintain oral tolerance (Treg). The regulation of T-cells requires two signals. The first signal is mediated by direct cell-cell interaction between antigen presenting cells (APC) and T-cells. This interaction is established via the (cognitive interaction) of the T-cell receptors complex (TCR) and its co-receptors such as CD28/CTLA-4. The second signal is provided by the micro-environment and mediated by cytokines such as IFN-γ and/or TGF-β. Especially this 2nd signal is influenced by environmental stimuli and conditions incl. exposure to bacterial antigens.

The original observation from Strachan et al., of an inverse correlation between environmental factors associated with the exposure to bacterial antigens and the decreased prevalence of allergy diseases has been very much explored and lead to the concept of the so-called "hygiene hypothesis"². Especially environmental conditions acting in the pre- and early postnatal period associated with the stimulation of Treg cells and IFN-γ and TGF-β production have extended our knowledge on the underlying mechanism in allergy prevention^{1,3}. One other attractive approach in allergy prevention is



based on the observation of an inverse association between positive tuberculin test result suggestive of past infections with mycobacterium tuberculosis or its vaccine (Bacille Calmette Guérin, BCG) and subsequent development of atopy and asthma⁴. Regarding the immunological basis of this preventive effect, several animal models have revealed that the protective effect of the BCG immunization in allergy prevention is dependent on IFN- γ production and the induction of Treg cells^{5,6}. These studies could provide a reasonable explanation how an acute microbial stimulus could initiate and/or lead to the development of oral tolerance towards food proteins. However review and meta-analysis of the epidemiological studies assessing the impact of BCG vaccination in early life and its impact on later development of allergy have been inconsistent in their conclusion^{7,8}. This may point out that other factors including nutritional factors could play an additional decision making role with regards to allergy prevention. It is well established that especially long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from the ω -3 series such as docosahexaenoic acid (DHA) shape the immune system. A recent clinical study indicated that the intake of DHA during the first months of life was associated with an increased resistance to infection and to a reduced prevalence of allergies later in life⁹. Recent studies in an animal model of atopic dermatitis associated the anti-inflammatory effect of DHA supplementation with the induction of Treg cells¹⁰. These results underpin that both microbial stimuli and nutritional factors have the capacity to direct the immune towards the development of oral tolerance or suppress an ongoing allergic immune response

by the induction of anti-inflammatory immune response. These data may help to interpret previous data from successful clinical trials and provide an outlook on future intervention strategies.

References

- Herz U, Petschow B. *Perinatal events affecting the onset of allergic diseases*. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:523-9.
- Strachan DP. *Hay fever, hygiene, and household size*. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- Prescott S, Björkstén B. *Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:255-62.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. *The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder*. *Science* 1997;275:77-9.
- Herz U, Gerhold K, Gruber C, et al. *BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model*. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:867-74.
- Ahrens B, Gruber C, Rha R, et al. *BCG priming of dendritic cells enhances T regulatory and Th1 function and suppresses allergen-induced Th2 function in vitro and in vivo*. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:210-20.
- El-Zein M, Parent M, Benedetti A, et al. *Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies*. *Int J Epidemiol* 2010;39:469-86.
- Arnoldussen D, Linehan M, Sheikh A. *BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:246-53.
- Birch E, Khoury J, Berseeth C, et al. *The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children*. *J Pediatr* 2010;156:902-6.
- Weise C, Heunemann C, Loddenkemper C, et al. *Dietary docosahexaenoic acid in combination with arachidonic acid ameliorates allergen-induced dermatitis in mice*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 [Epub ahead of print].

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 16,00-17,00

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

La diagnostica molecolare può influenzare la nostra pratica clinica?

Coordina

Roberto Bernardini

Discutono

Mauro Calvani, Mariangela Tosca

La Diagnostica molecolare può influenzare la nostra pratica clinica?

M.A. Tosca, R. Olcese

U.O. Pediatria ad ind. Pneumologico ed Allergologico, Centro Malattie Allergiche, Istituto "G. Gaslini", Genova

La diagnostica allergologica è basata sulla ricerca di IgE specifiche mediante indagini in vivo ed in vitro che utilizzano prevalentemente estratti allergenici "completi". Questi sono costituiti da una miscela di proteine e glicoproteine che rappresentano gli allergeni specifici inalanti o alimentari in grado di indurre un quadro clinico nel paziente sensibilizzato.

L'analisi molecolare di questi estratti allergenici ha da molto tempo documentato che la quota di proteine "allergeniche" è spesso in minoranza rispetto alla miscela di tutte le proteine presenti. Sono infatti presenti, oltre alla proteina "allergenica" anche altre proteine non specifiche e possibili contaminanti. È quindi risultato evidente che l'utilizzazione di molecole altamente purificate o ricombinanti poteva essere il punto di partenza per una diagnostica più accurata.

L'analisi del repertorio di componenti allergenici presenti in una miscela derivata da un allergene, mediante tecniche complesse di biologia molecolare, ha consentito anche di dimostrare la presenza di due famiglie di molecole: i componenti specifici per uno specifico

allergene ed i componenti "cross-reagenti" tra allergeni differenti, i cosiddetti "pan allergeni", responsabili di fenomeni di cross-reattività, ovvero risposte crociate multiple tra pollini ed alimenti vegetali.

È questo il caso dei "falsi" polisensibilizzati, ovvero i soggetti apparentemente allergici a "tutto".

La diagnostica molecolare ci ha consentito di individuare delle strette affinità tra alimenti e pollini correlati o non correlati tra loro sul piano botanico.

Per classificare meglio i cosiddetti "pan-allergeni" va ricordato che sono essenzialmente:

Panallergeni di origine vegetale:

- proteine di difesa (es. Pathogenesis-Related Protein);
- proteine strutturali e metaboliche (es. profilina);
- Calcium binding Protein (Polcalcins);
- Cross-Reactive Carbohydrate Determinant (CCD).

Panallergeni di origine animale:

- tropomiosine (molluschi, crostacei, lumache, insetti, acari);
- albumine (latte, carne, uova, epitelii animali);
- a-livetine (piume, uova);

Nell'ambito dei panallergeni di origine vegetale vanno ricordate le:

- *Pathogenesis Related Proteins* (PRP), che sono proteine "di difesa" ovvero PR-2, PR-3, PR-4, PR-5, PR-10 o Proteine omologhe di Bet v1 (termolabili, gastrolabili) contenute nel polline di betulla, nelle



Rosacee (mela, pera, ciliegia, albicocca, prugna, susina, mandorla, pesca), nella nocciola, noce, arachide (Ara h8), nelle Apiacee (sedano, carota, finocchio, prezzemolo), nel kiwi; le PR-14 o Lipid Transfer Protein (termostabili, gastro-resistenti) contenute nelle Rosacee (pesca: nPru p3), nella noce, nocciola (nCor a8), mais, uva, arachide, senape, birra, ma anche nella parietaria (rPar j2).

- **Profilline:** proteine strutturali o metaboliche (termostabili, ma gastrolabili) contenute anch'esse nella Betulla (rBet v 2), nei pollini di ambrosia, olivo (nOle e2), nel lattice (rhev b8), nella coda di topo (rPhl p12), nelle spezie, nelle *Apiacee*, nella nocciola, Rosacee, semi di zucca, zucchini, ananas, banana, cachi.
- **Calcium Binding Protein (CBPs):** proteine ubiquitarie in pollini: nelle Graminacee (Phl p 7), betulla (bet v 4), ambrosia (art v5), ma esistono CBPs anche nel pesce (Gad c 1, carp Cyp c 1).
- **Proteine di Deposito o "seed storage proteins"** (termo e gastro-stabili): vicillino o leguminosimili contenute nell'arachide (Ara h 1, 2, 3, 7), noce brasiliana (Ber e 1), sesamo, anacardio, noce, nocciola e leguminose.

La presenza di IgE specifiche per un singolo componente allergenico consente di documentare con grande accuratezza la reale sensibilizzazione del paziente verso quella molecola. Ma è ben noto che non sempre una sensibilizzazione si traduce immediatamente in sintomi di natura allergica, per questo motivo, è possibile affermare che il semplice legame delle IgE ad un allergene è segno altamente probabile (ma non del tutto sicuro) di una sensibilizzazione a quel componente. Tuttavia va precisato che non è sufficiente essere sensibilizzato ad uno o più allergeni, ovvero dimostrare una positività ai test cutanei o la presenza di IgE specifiche sieriche ad allergeni, per avere manifestazioni cliniche. Si può infatti correttamente parlare di "allergia" solo quando è documentabile una sintomatologia specifica, correlabile all'esposizione ad uno o più allergeni a cui il soggetto risulta essere sensibilizzato.

Quindi, come per qualsiasi test di laboratorio, il risultato deve essere sempre inserito nell'ambito del contesto clinico.

Esistono alcuni test di laboratorio che possono supportare la diagnostica molecolare in vitro.

Il test più semplice è un dosaggio immunoenzimatico, quantitativo, (ImmunoCAP) che utilizza come immunoadsorbente una molecola ricombinante o altamente purificata. In questo caso, solo le IgE specifiche per questo componente potranno legarsi e dare un risultato positivo. Un secondo approccio è quello rappresentato dall'ISAC (Immuno Sorbent Allergen Chip) un test semi-quantitativo, che nella configurazione attuale, è costituito da 103 differenti allergeni ricombinanti o purificati. A differenza del precedente dosaggio (che è in grado di documentare una singola sensibilizzazione per volta), ISAC consente di valutare tutti i differenti 103 componenti in una singola seduta sperimentale, con piccolissime quantità di siero ed una tecnologia relativamente semplice.

La diagnostica molecolare in allergologia consente di fare, con grande precisione, diagnosi di sensibilizzazione ad uno specifico componente o "epitopo" allergenico. Questo comporta alcuni vantaggi tra cui una diagnosi più accurata, una prescrizione dell'immunoterapia in maniera mirata alle reali mono- o polisensibilizzazioni ed un'eventuale indicazione dietetica in caso di sensibilizzazione verso allergeni potenzialmente pericolosi. Consente infatti di distinguere con grande precisione, i pazienti monosensibilizzati, i polisensibilizzati da pan-allergeni e i polisensibilizzati "veri".

Il fenomeno delle "polisensibilizzazioni" ovvero sensibilizzazione IgE mediata a più allergeni è in costante aumento e, mentre prima sembrava un'evoluzione tipica dell'età adulta, appare ora sempre più comune anche in campo pediatrico.

Da alcuni studi recenti risulta che, anche nell'ambito di pazienti pediatriche, afferenti a centri pneumo-allergologici, il numero di soggetti sensibilizzati a più allergeni, all'età di 3 anni, è circa il 20%, all'età di 7

anni raggiunge il 42%, ed all'età di 11 anni rappresenta circa il 60%. 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, ma a tre anni il 53%, ed a sette anni il 64% ha sviluppato allergia respiratoria. È però importante notare che all'età di un anno risultano tutti "monoallergici", mentre all'età di 5 anni il 24% ed all'età di 7 anni il 57% risulta "poliallergico".

La cross-reattività tra i vari panallergeni giustifica spesso quadri clinici tipici, quali la sindrome orale allergica o talvolta, più raramente, episodi di tipo anafilattico, in pazienti allergici a pollini e ad alimenti di tipo vegetale.

Tipico esempio è l'allergia al polline di betulla: infatti oltre il 95% dei pazienti con pollinosi da betulla, è sensibilizzato all'allergene maggiore della betulla, ovvero Bet v1, una pathogenesis-related protein. Proteine omologhe di Bet v1 sono presenti in un ampio spettro di alimenti vegetali (*Rosaceae*, *Apiaceae*, nocciola, noce e kiwi). È piuttosto frequente nei soggetti con allergia al polline di betulla, la comparsa di sintomi al cavo orale (SOA) per l'introduzione di alimenti vegetali cross-reattivi con la betulla, mentre raramente si osservano reazioni di tipo sistemico, extra-orali o l'anafilassi.

Un'elevata percentuale di pazienti "polisensibilizzati" possiedono IgE specifiche per le Profilline, proteine altamente conservate nel citoscheletro degli eucarioti e pertanto presenti in un notevole numero di vegetali e pollini. Tali proteine sono spesso responsabili di fenomeni di cross-reattività tra famiglie botaniche diverse. Generalmente tali proteine sono denaturate dal calore e dalla digestione, pertanto solo raramente danno sintomi di natura sistemica, spesso solo sintomi locali, o SOA, dopo introduzione di svariati alimenti vegetali, prevalentemente in pazienti pollinosici.

Vi sono alcuni studi che hanno valutato l'efficacia dell'Immunoterapia specifica (ITS) per betulla nel ridurre le reazioni avverse da alimenti cross-reattivi, dimostrando un significativo miglioramento dei sintomi.

Vi sono poi altri studi che, recentemente, hanno valutato l'efficacia dell'ITS con pollini diversi dalla betulla in pazienti sensibilizzati alla profillina e con SOA da alimenti non betulla-correlati. In entrambi i casi, l'ITS iniettiva ha ottenuto una remissione dei sintomi legati all'allergia alimentare, oltre all'efficacia sulla componente respiratoria.

Le nuove tecniche di bio-tecnologia molecolare ci consentono quindi di indirizzare meglio la prescrizione dell'ITS, risolvendo in maniera "elegante" e razionale il problema dei pazienti polisensibilizzati, ma ci potrebbero anche aiutare a proporre un approccio terapeutico in alcuni casi di allergia alimentare.

Infine bisogna ricordare le "Lipid Transfer Proteins", o LTP, un'altra famiglia di proteine ubiquitariamente distribuite in natura, contenute tipicamente nella frutta secca e nella pesca (anche buccia) e responsabili di sintomi gravi, anche di tipo anafilattico.

Esiste tuttavia un ambito piuttosto complesso che riguarda le indicazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche del riscontro della sensibilizzazione ad LTP. Tali allergeni infatti, potenzialmente molto pericolosi, sono in grado di causare reazioni sistemiche di tipo anafilattico tali da richiedere la somministrazione di adrenalina come terapia in emergenza.

Effettuando un test ISAC, tuttavia è possibile che questo tipo di sensibilizzazione venga evidenziata anche in soggetti che non hanno mai segnalato reazioni allergiche locali o sistemiche ascrivibili a questi allergeni. A tale riguardo si è aperto un ampio dibattito sulla necessità di segnalare al paziente e al medico curante il rischio potenziale di questo tipo di sensibilizzazione, in maniera da ridurre significativamente il rischio di contatto o instaurare immediatamente una terapia efficace in caso di eventuale reazione anafilattica. Questi aspetti ed ovviamente l'evoluzione clinica dei soggetti "solo sensibilizzati" ad LTP e non ancora sintomatici sono sicuramente meritevoli di studi futuri.

Bibliografia

Asarnoj A, Mowérare R, Ostblom E, et al. *IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds*. Allergy 2010;65:1189-95.



- Asero R. *Effect of birch-pollen specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients.* Clin Exp Allergy 2003;58:435-8.
- Asero R. *Fennel, cucumber and melon allergy successfully treated with pollen specific injection immunotherapy.* Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:460-2.
- Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, et al. *Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray.* Clin Exp Allergy 2010;40:348-58.
- Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, et al. *Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization.* Allergy Asthma Proc 2007;28:449-53.
- 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;93:45-50.
- Hermann D, Henzgen M, Frank E. *Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy.* J Invest Allergol Clin Immunol 1995;5:259-67.
- Kelso JM, Jones RT. *Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy.* Ann Allergy Asthma Immunol 1995;74:391-6.
- Krause S, Reese G, Randow S, et al. *Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:771-8.
- Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. *Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:191-7.e1-13.

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

M. Calvani

Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini", Roma

La diagnosi delle allergie alimentari è ancora oggi piuttosto difficile e laboriosa in quanto si basa nella gran parte dei casi sulla raccolta di una storia clinica compatibile, sul dosaggio delle IgE specifiche e sul risultato di un test di esposizione. Infatti la storia clinica è certamente importante nell'indirizzare il sospetto diagnostico ma non sufficiente alla diagnosi. Allo stesso modo il dosaggio delle IgE specifiche o la esecuzione degli skin prick test (SPT) non sono sufficienti a porre la diagnosi e nemmeno ad escluderla, in quanto soffrono di specificità e sensibilità non ottimali, e diverse nei diversi alimenti. In pratica nella gran parte dei bambini con sospetta allergia alimentare, il test di provocazione orale (TPO) per alimenti o test di scatenamento o, con termine inglese, il "challenge", è l'unico test in grado di confermare in via definitiva la diagnosi di allergia alimentare. Il TPO è tuttavia un test complicato, che impegna sia il medico sia la famiglia, e non è scevro da rischi per il paziente¹. Per tale motivo si è sempre alla ricerca di un test diagnostico che possa, insieme alla storia clinica, fornire una sufficiente attendibilità diagnostica.

Il progresso nelle conoscenze scientifiche ha permesso già da diversi anni di individuare le principali molecole allergeniche responsabili delle allergie alimentari e da alcuni anni sono disponibili alcuni test di laboratorio che dosano la presenza delle IgE specifiche verso queste singole molecole allergeniche. L'impiego di questi test ha permesso di compiere un grosso passo avanti nella conoscenza, dimostrando ad esempio la esistenza dei pan allergeni, ovvero famiglie di proteine strettamente correlate per struttura e funzioni, comuni al mondo vegetale (profiline, pocalcine, lipid transfer protein, ecc.) o animale (tropomiosine). Queste proteine condividono tra loro sequenze aminoacidiche con elevata omologia, cosa che determina la frequente possibilità di cross reattività. La loro scoperta ha permesso di spiegare molte situazioni cliniche nelle quali si associavano allergie ad alimenti o ad inalanti apparentemente molto lontani tra loro dal punto di vista filogenetico, come ad esempio la frequente sindrome allergica orale alla assunzione della mela nei soggetti con allergia alla betulla.

D'altra parte però la applicazione della biologia molecolare alla diagnostica ha complicato notevolmente le cose, aumentando notevol-

mente il numero delle determinazioni possibili, seppure a oggi ancora non sia chiaro quali determinazioni molecolari siano effettivamente utili dal punto di vista clinico. Inoltre, la applicazione della informatica e delle nanotecnologie alla biologia molecolare ha permesso di mettere in commercio dei diagnostici i grado di determinare la presenza di IgE specifiche nei confronti di oltre 100 molecole allergeniche (ISAC 104). Tale metodica, seppure molto utile in quanto permette con una minore quantità di sangue di eseguire una grande quantità di determinazioni, d'altra parte fornisce una quantità di risposte, spesso non cercate, di difficile interpretazione in assenza di una profonda conoscenza dell'importanza e del ruolo delle singole molecole allergeniche².

La utilità della diagnostica molecolare nella diagnosi di allergia alimentare varia a seconda dell'allergene dosato ma anche del tipo di manifestazione allergica presentata. Porteremo ad esempio 3 alimenti, tra i più frequentemente causa di allergie alimentari in Italia: il latte vaccino, l'uovo di gallina e la nocciola.

Per quanto riguarda il latte vaccino, è oggi possibile dosare le IgE specifiche nei confronti delle principale molecole allergeniche del latte, quali la alfa-lattalbumina (Bos d4), la beta-lattoglobulina (Bos d5), la sieralbumina bovina (Bos d6) e verso le singole diverse caseine (Bos d8 alfa-casein, Bos d8 beta-casein, Bos D8 k-casein). Tuttavia, non sembra che tali determinazioni abbiano una efficacia diagnostica superiore alla "vecchia" determinazione delle IgE specifiche mediante CAP o alla esecuzione degli SPT. Uno studio recente che arruolava 85 bambini con sospetta allergia al latte ha dimostrato che la efficacia diagnostica di ogni singola determinazione molecolare, o anche della combinazione delle determinazioni, è simile a quella ottenuta con la ricerca delle IgE specifiche (FEIA) e la migliore area sotto la curva era ottenuta dallo SPT con il latte vaccino fresco³. Del resto, la scarsa efficacia della diagnostica molecolare nei confronti della allergia al latte non stupisce, in quanto era noto che il latte contiene tante proteine allergeniche, e tutte più o meno allergizzanti, quindi dosarle tutte difficilmente poteva aumentare la specificità della diagnosi⁴. Tali risultati sono stati di recente replicati da un altro studio italiano eseguito su 58 bambini con sospetta allergia al latte⁵.

D'altra parte uno studio recente ha dimostrato che dosando tutte le molecole allergeniche del latte vaccino è possibile realizzare dei profili di sensibilizzazione che appaiono differenziare la frequenza e la gravità delle reazioni allergiche al latte vaccino: in altre parole in generale i soggetti allergici riconoscono un maggior numero di proteine allergeniche dei non allergici e maggiore è la quantità di proteine riconosciute, maggiore la possibile gravità della reazione, anche se tale eventualità non è così frequente da poter essere utilizzata al fine di evitare la esecuzione del TPO⁶.

D'altra parte il dosaggio delle singole molecole potrebbe essere utile nel discriminare, tra i bambini allergici alle proteine del latte vaccino, quelli che non tollerano nemmeno la assunzione del manzo o del vitello. Infatti è noto che questa evenienza si verifica in circa il 10% dei casi, ed è dovuta alla presenza di IgE specifiche verso la sieralbumina bovina (Bos D6) o le immunoglobuline bovine (Bos D7)⁷.

L'uovo di gallina è un altro frequente allergene alimentare nella nostra popolazione. In esso sono state riconosciute oltre 20 differenti proteine dotate di attività allergeniche, le più importanti delle quali sono l'ovomucoide (Gal D1), la ovalbumina (Dal D2), la ovotrasferrina (Gal D3), il Lisozima (Gal D4), presenti soprattutto nell'albume e la alfa livetina (Gal D5) presente sia nell'albume che nel tuorlo dell'uovo che nella carne e negli epiteli dei polli. Il dosaggio delle singole frazioni, come per il latte, non sembra apportare un grosso miglioramento nella efficacia diagnostica rispetto al dosaggio della IgE per l'uovo con CAP FEIA. Tra tutte le molecole il Gal D1 presenta la migliore performance diagnostica e tuttavia la sua area sotto la curva è inferiore agli SPT eseguiti con uovo fresco. (Ott e D'urbano). D'altra parte il dosaggio del Gal D1 sembra in grado di aiutare a discriminare, nell'ambito degli



allergici all'uovo, i soggetti che hanno maggiori possibilità di tollerare l'uovo cotto⁸.

La *nocciola* appartiene alla famiglia delle noci, che costituiscono un gruppo di alimenti di particolare importanza da un punto di vista allergologico, poiché la loro allergia sembra spesso persistente negli anni e si associa frequentemente a reazioni gravi. La utilità del dosaggio delle molecole allergeniche è probabilmente maggiore nei vegetali, in quanto grazie a questa si possono distinguere sensibilizzazioni verso molecole allergeniche labili al calore ed alla digestione, che quindi sono assai di rado responsabili di quadri clinici importanti di allergia alimentare, come le profilline, da sensibilizzazioni allergiche verso molecole stabili e resistenti alla digestione e cottura, come ad. es. le Lipid Transfer Protein (LTP).

A oggi sono state isolate e caratterizzate diverse molecole allergeniche nella nocciola. *Il Cor a 1.04* è un allergene maggiore, un *analogo del Bet v 1*, con il quale mostra una identità dell'85%. È una proteina termolabile, il che spiega il fatto che sia frequentemente responsabile solo di una sindrome orale allergica. *Il Cor a 2* è un allergene minore, una *Profillina (analogo del Bet v 2)*, anch'essa molto sensibilizzante ma non frequentemente presente e scarsamente importante da un punto di vista clinico. *Il Cor a 8* è una *LPT*, allergene importante perché responsabile di reazioni gravi soprattutto in Europa, ma anche solo di sindrome allergica orale. *Il Cor a 9* è una *11S globulin*, appartenente alla famiglia delle SSP, in grado di dare manifestazioni gravi, ma la sua sensibilizzazione è talora riscontrata in soggetti asintomatici. *Il Cor a 11* è una *Vicillin like protein*, appartenente alla famiglia delle Seed Storage Proteins (SSP). È un allergene minore, ma può essere responsabile di reazioni gravi, in quanto è una proteina resistente alla digestione ed alla cottura. Scarse sono le conoscenze sul significato clinico e sulla frequenza di sensibilizzazione alle *oleosine*, una nuova classe di allergeni proteici associate agli oli, o alle cross reattive carbohydrate determinants (CCD), alcune strutture carboidratiche presenti anche nelle nocciole. *Il Cor a 14* è una *2S albumina*, isolata di recente, appartenente alla famiglia delle SSP. Il riscontro occasionale di una sensibilizzazione allergica per la nocciola in un bambino che non ha una storia di allergia alimentare alla nocciola potrebbe derivare da una sensibilizzazione verso una molecola effettivamente in grado di dare una reazione allergica anche grave ad una successiva

ingestione della nocciola (ad es. il *Cor a 8*), oppure alla sensibilizzazione verso una molecola in grado di dare solo eventualmente una sindrome allergica orale, spesso come conseguenza di una sensibilizzazione ad un allergene aerogeno (ad es. il *Cor a 1*). In questo caso, un "approccio molecolare" alla diagnosi permette di fare un piccolo passo avanti nella gestione clinica. Nel caso invece in cui il bambino abbia sviluppato una reazione clinica grave alla ingestione di nocciole, è possibile porre la diagnosi già sulla base della concordanza tra storia clinica e evidenza di sensibilizzazione allergica agli SPT o alla determinazione delle IgE specifiche. In questo caso la ricerca delle molecole allergeniche è poco utile alla diagnosi, ma potrebbe essere utile per la previsione di possibili cross reattività con altri alimenti. Infatti, dato che la cross reattività tra gli alimenti potrebbe dipendere più dalla classe molecolare di appartenenza degli allergeni che dalla origine tassonomica degli alimenti stessi, conoscere la molecola allergenica verso cui si è sensibilizzati potrebbe fornire altre informazioni utili ad individuare delle possibili cross reattività⁹.

Bibliografia.

- 1 Calvani M, Galli E, Martelli A, et al. *Come si dovrebbe fare e valutare il test di provocazione orale per alimenti. Norme pratiche di comportamento.* RIAP 2009;23(Suppl 3):2-16.
- 2 Salcedo G, Diaz-Perales A. *Component-resolved diagnosis of allergy: more is better?* *CI Exp Allergy* 2010;40:836-8.
- 3 Ott H, Baron JM, Heise R, et al. *Clisinal usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy.* *Allergy* 2008;63:1521-8.
- 4 Gaudin JC, Choiset Y, Yeretssian G, et al. *Assessment of the immunoglobulin E mediated immune response to milk-specific proteins in allergic patients using microarrays.* *CI Exp Allergy* 2008;38:686-93.
- 5 D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, et al. *Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy.* *CI Exp Allergy* 2010;40:1561-70.
- 6 Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. *Microarray and allergenic activity assessment of milk allergen.* *CI Exp Allergy* 2010;40:1909-18.
- 7 Ayuso R, Lehrer SB, Lopez M, et al. *Identification of bovine Ig G as a major cross reactive vertebrate meat allergen.* *Allergy* 2000;55:348-54.
- 8 Ando H, Moverare R, Kondo Y, et al. *Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
- 9 Calvani M, Asero R, Bergamini M, et al. *La diagnosi di allergia alla nocciola.* *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2010;5:21-32.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 11,00-12,30

TEATRO

Patologie respiratorie complesse

Conducono

Maria Pia Villa, Francesco Romano

Allergia alle muffe

M. Miraglia del Giudice, G. Cuccurullo, G. Campana, F. Di Mauro, N. Fusco, E. Alterio

Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

Introduzione

Le muffe sono organismi inferiori del regno vegetale presenti nell'ambiente in concentrazioni variabili in funzione del clima che possono causare sia infezioni (cutanee, delle unghie o delle vie respiratorie) sia reazioni avverse allergiche e non. Le principali muffe in grado di provocare reazioni allergiche sono l'*Alternaria*, il *Cladosporium*, l'*Aspergillus fumigatus*, il *Penicillium chrysogenum*, e *fusarium*; questi organismi possono causare rinocongiuntivite, asma, sinusite, dermatite atopica (DA), Aspergillosi broncopulmonare allergica e polmonite da ipersensibilità.

Manifestazioni respiratorie da muffe

La prevalenza della sensibilizzazione alle muffe in Italia è estremamente variabile con una maggiore sensibilizzazione all'*Alternaria* nelle popolazioni residenti nelle Isole; circa l'80% dei soggetti sensibilizzati a è affetto da rinite e il 53% da asma. Per quanto riguarda la stagionalità, bisogna tenere presente che durante i mesi dell'estate e dell'autunno la concentrazione di spore nell'aria si innalza notevolmente raggiungendo concentrazioni anche 1000 volte superiori rispetto ai pollini con esacerbazione della sintomatologia rinitica e asmatica nei soggetti sensibili.

L'esposizione alle muffe è in grado di influenzare il controllo e la gravità dell'asma; i bambini allergici all'*Alternaria* hanno una maggiore probabilità di essere affetti da asma persistente, con un peggior con-



trollo della malattia che richiede un maggior numero di visite specialistiche e un numero maggiore di attacchi asmatici fatali rispetto ai bambini sensibilizzati ad altri allergeni. È stato anche dimostrato un incremento del dei ricoveri per asma in coincidenza con l'aumento della concentrazione di spore di *Alternaria* nell'aria e una correlazione significativa tra diametro del ponfo al prick test per muffe e numero di ricoveri per asma.

Elevate concentrazioni di spore nell'ambiente domestico si sono dimostrate in grado di causare rinite allergica in soggetti predisposti e si è registrato anche un incremento del 10% delle visite per tale patologia nelle giornate con elevate concentrazioni di spore.

L'Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) può essere considerata una complicanza dell'asma o della fibrosi cistica. L'incidenza è del 2% negli asmatici cronici e del 10% nei pazienti affetti da fibrosi cistica. La malattia si può manifestare anche nell'infanzia e nell'adolescenza e per la diagnosi d'ABPA è necessario soddisfare gli 8 criteri che comprendono: la presenza d'asma, il prick test positivo per *Aspergillus*, la presenza di precipitine anticorpali per *Aspergillus*, livelli elevati d'IgE totali, presenza di IgE e IgG sieriche specifiche per *Aspergillus*, infiltrato polmonare all'esame radiografico, eosinofilia periferica e bronchiectasie centrali. È da tenere presente che i tipici infiltrati polmonari sono transitori e per tale motivo possono sfuggire all'RX; anche le bronchiectasie centrali, reperto patognomonico della malattia, possono essere assenti configurando il quadro di ABPA sieropositiva. Per la diagnosi della malattia è caratteristico il riscontro della tosse produttiva con espettorato bruno-dorato e, nell'espettorato dei pazienti non trattati con corticosteroidi, il caratteristico il riscontro dei miceti e di numerosi eosinofili. La terapia dell'ABPA comprende corticosteroidi e antimicotici sistemici.

Manifestazioni cutanee da muffe

La *Malassezia-furfur* è un saprofito della cute che riveste un ruolo importante nei soggetti affetti da Dermatite Atopica (DA), infatti il caratteristico danneggiamento della barriera cutanea mette in contatto la muffa con il sistema immune aggravando la malattia e rendendola anche resistente al trattamento corticosteroidico; è stato dimostrato un miglioramento della DA riducendo la presenza della *Malassezia* sulla cute. La *Malassezia-furfur* è in grado di indurre reazioni immunologiche anche IgE mediate, la positività per *Malassezia* agli *skin prick test* è stata osservata nel 40-80% dei pazienti affetti da dermatite atopica con differenze in relazione alle sedi cutanee e all'età dei pazienti; è stata rilevata una correlazione tra i livelli d'IgE specifiche per *Malassezia* e la severità dell'eczema. Il trattamento sistemico con antifungini deve quindi essere considerato in quelle forme di DA resistenti al trattamento o ove si sospetti una sovrapposizione micotica. Oltre la DA la *Malassezia-furfur* sembrerebbe inoltre coinvolta in un elevato numero di patologie della cute come la *Pityriasis versicolor*, la follicolite, la dermatite seborroica, e l'onicomicosi.

Conclusioni

L'esposizione alle muffe rappresenta un'importante causa di manifestazioni allergiche come asma, rinite, dermatite atopica, aspergillosi broncopolmonare allergica, anche in età pediatrica. È quindi sempre importante considerare le muffe quali importanti agenti eziologici scatenanti queste frequenti patologie e non dimenticare di ricercare sempre eventuali sensibilizzazioni a livello cutaneo e sistemico non dimenticando di applicare sempre nel bambino asmatico e allergico un'adeguata profilassi ambientale per prevenire l'esposizione alle muffe.

Bibliografia

- Bruni F, Balanzoni L, Amonti V, et al. *Le muffe: quali e perché possono essere dannose*. *Pneumologia Pediatrica* 2007;7(27):17-32.
- Cakmak S, Dales R, Burnett R, et al. *Effect of airborne allergens on emergency visits by children for conjunctivitis and rhinitis*. *Lancet* 2002;359:947-8.
- Corsico R, Cinti B, Feliziani V, et al. *Prevalence of sensitization to Alternaria in allergic patients in Italy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:71-6.
- Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, et al. *Influence of ambient fungal spores on*

emergency visits for asthma to a regional children's hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2087-90.

Schmid-Grendelmeier P, Scheynius A, Cramer R. *The role of sensitization to Malassezia sympodialis in atopic eczema*. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:98-109.

Stark PC, Celedón JC, Chew GL, et al. *Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age*. *Envir Health Prospect* 2005;113:1405-9.

Tillie-Leblond I, Tonnel AB. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. *Allergy* 2005;60:1004-13.

L'asma difficile nel bambino

E. Baraldi, A. Barlotta

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

Anche se la maggior parte dei bambini con asma risponde bene ai trattamenti standard, una percentuale di essi presenta una malattia severa e difficile da trattare, non controllata con il convenzionale approccio terapeutico. Tra questi, però, meno della metà è inquadrabile in una vera asma resistente alla terapia; nel restante gruppo di pazienti sono compresi bambini con diagnosi errata di asma, nei quali la mancata risposta alla terapia è attribuibile ad un trattamento non causale, bambini con importanti comorbidià che vanno ad esacerbare la sintomatologia ed infine pazienti con scarsa aderenza alla terapia, tecnica, dose e frequenza di assunzione del farmaco scorrette o esposti ad allergeni, fumo o virus¹.

Pertanto, il primo passo per la corretta gestione del bambino con asma difficile è rappresentato da una rivalutazione della diagnosi stessa di asma. Già alcune indagini previste di routine nel paziente asmatico come prove allergologiche e spirometria basale con test di broncodilatazione ci possono indirizzare verso il sospetto di una diagnosi errata: un bambino con sintomi importanti, ma spirometria normale o ostruzione non reversibile con il broncodilatatore, rende improbabile una diagnosi di asma². Bisogna però tenere in considerazione il fatto che spesso i bambini con asma presentano una spirometria normale quando asintomatici¹. In ogni caso la diagnosi va messa in discussione comunque in tutti i pazienti che non sembrano rispondere al trattamento. Ciascuno di essi dovrebbe essere sottoposto almeno a radiografia del torace, test del sudore e dosaggio delle immunoglobuline. Sulla base poi delle caratteristiche anamnestiche e cliniche, possono essere indicate altre indagini più specifiche come la valutazione dell'ossido nitrico nasale ed eventualmente una biopsia per escludere una discinesia ciliare primitiva, una TAC torace ad alta risoluzione per evidenziare la presenza di un'interstiziopatia, bronchiectasie o malformazioni delle vie aeree, la risposta anticorpale ai comuni antigeni e vaccini e un test dell'HIV in pazienti con storia di infezioni ricorrenti. Escluse le più comuni diagnosi differenziali, possono essere prese in considerazione anche condizioni sistemiche quali la Sindrome di Churg-Strauss e la granulomatosi di Wegener¹.

Una volta confermata la diagnosi, è necessario individuare e trattare eventuali comorbidià che si associano all'asma. Le più frequenti sono rappresentate dalla rinosinusite cronica e dal reflusso gastroesofageo³. Non è ancora chiaro se la sinusite sia in grado di peggiorare il quadro, mentre spesso il trattamento di un reflusso anche asintomatico può giovare al controllo di un'asma severa². Anche l'obesità presenta una complessa correlazione con l'asma. Già il sovrappeso di per sé può indurre sintomi respiratori, che possono mimare l'asma; inoltre è in grado di causare resistenza agli steroidi, con conseguente difficoltà di trattamento nel paziente con asma associata ad obesità³. Talvolta i bambini con asma difficile possono poi presentare una disfunzione delle corde vocali, diagnosi che può essere confusa con l'asma stessa².

Oltre alle comorbidià, altri fattori eliminabili che contribuiscono a rendere l'asma difficile da trattare sono rappresentati da fattori ambientali e psicosociali avversi, nonché da modalità scorrette di assunzione



della terapia. L'esposizione agli allergeni e al fumo, oltre a condurre ad un'aumentata infiammazione delle vie aeree ed iperreattività bronchiale, sono anche in grado di indurre steroido-resistenza^{4,5}. La visita a casa del paziente può mettere in luce molti di questi aspetti, che andranno quindi minimizzati per ottenere il miglior controllo possibile dell'asma. Tale occasione può essere utile anche per valutare aderenza e corretta assunzione della terapia. Una delle cause principali di asma severa è infatti la mancata assunzione del farmaco o la sua somministrazione con tecniche inalatorie errate¹.

In un bambino in cui è stata confermata la diagnosi di asma, sono state escluse e/o trattate eventuali comorbidità che potevano rendere difficile il controllo ed eliminati i fattori reversibili causa di difficile trattamento, resta un quadro di vera asma resistente alla terapia. Nei pazienti che rientrano in questa categoria può risultare utile una valutazione del pattern di infiammazione delle vie aeree mediante metodiche più invasive come la broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare o meno invasive, quali la misurazione dell'ossido nitrico esalato, la citologia dell'espettorato e l'analisi del condensato dell'aria esalata (EBC)^{1,6}. Queste possono fornire informazioni sul tipo e grado di infiammazione delle vie aeree dei pazienti con asma difficile, orientando probabilmente in futuro anche l'approccio terapeutico.

I meccanismi con cui in questi bambini si instaura la steroido-resistenza non sono noti e la forma dovuta a mutazioni dei recettori dei corticosteroidi è rara. Alcuni bambini possono però continuare ad avere sintomi e a presentare iperreattività delle vie aeree, nonostante le alte dosi di terapia steroidea. Non esistono dei parametri precisi per definire la risposta al trattamento steroideo nei bambini, ma alcuni criteri possibili sono: miglioramento dei sintomi (punteggio all'Asthma Control Test $\geq 20/25$ o aumento di almeno 5 punti, il FEV1 raggiunge valori normali o migliora $\geq 15\%$, la conta degli eosinofili nell'espettorato è normale ($\leq 2,5\%$), la frazione di ossido nitrico esalato è normale (< 24 ppb). Se non vi è un miglioramento in nessuno dei precedenti ambiti si può parlare di mancata risposta, se c'è invece un miglioramento in uno o due ambiti, la risposta è parziale².

Vi sono pochi dati basati su reali evidenze scientifiche che consentano di stabilire quale sia il trattamento più efficace nel bambino con asma difficile resistente alla terapia. Spesso le raccomandazioni disponibili sono estrapolate da trial condotti su bambini con asma di gravità medio-lieve o su adulti con asma severa. Le opzioni terapeutiche prendono in considerazione il ricorso a farmaci convenzionalmente utilizzati nel trattamento dei bambini con asma meno severa o a farmaci utilizzati in altre patologie pediatriche diverse dall'asma⁷.

La prima possibilità è rappresentata dagli steroidi per via inalatoria ad alto dosaggio (ICS) (definiti arbitrariamente come un dosaggio di fluticasone propionato > 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ o di beclometasone > 800 $\mu\text{g}/\text{die}$, probabilmente fino a raggiungere dosi di 2000 $\mu\text{g}/\text{die}$). Il rationale di questa scelta si basa sul fatto che la steroido-resistenza possa essere superata incrementando le dosi di steroide³. In alcuni bambini questa opzione terapeutica sembra essere utile, anche se sono ancora necessari ulteriori studi al riguardo. È ragionevole pensare che questa possa essere una modalità da adottare soprattutto in situazioni di dipendenza dallo steroide orale (OCS), laddove l'uso di ICS ad alte dosi consenta una riduzione delle dosi di OCS richieste. Il dosaggio di ICS dovrebbe comunque essere ridotto sempre al minimo valore in grado di controllare i sintomi e i pazienti dovrebbero essere tenuti sotto stretto controllo per quanto riguarda la possibile insorgenza di effetti collaterali⁷. L'azione degli ICS potrebbe essere potenziata dall'associazione con alte dosi di β -2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) con dosaggio variabile in relazione al controllo dell'asma (strategia SMART). Anche a questo riguardo sono però necessari ulteriori studi nel bambino⁷. Anche l'uso

degli steroidi per via orale manca al momento di evidenze scientifiche utili a raccomandarne l'uso, nonché a definirne il dosaggio più corretto. 0,5 mg/kg a giorni alterni potrebbe rappresentare una ragionevole dose di inizio, con uno stretto monitoraggio degli effetti collaterali⁷.

Un'alternativa al trattamento con steroidi è rappresentata dagli anticorpi anti-IgE e dalla teofillina a basso dosaggio. Non sono conosciuti efficacia e sicurezza a lungo termine degli anticorpi anti-IgE, come l'Omalizumab, ma gli studi finora condotti evidenziano un miglioramento del quadro clinico in pazienti trattati con questa terapia, in particolar modo nei bambini che rispondono ai seguenti criteri: a) sintomi cronici o esacerbazioni severe nonostante terapie ad alto dosaggio o controllo adeguato dell'asma solo a fronte di effetti collaterali non accettabili; b) nota sensibilizzazione IgE-mediata a uno o più inalanti; e c) ogni sforzo possibile è stato fatto per ridurre l'esposizione agli allergeni⁷. La teofillina è stata riscoperta come potenziale terapia dell'asma, viste le sue proprietà immunomodulatrici, che conserva anche a bassi dosaggi, consentendo di ridurre al minimo gli effetti collaterali di questo farmaco che la avevano allontanato dalla scena. Mancano evidenze scientifiche al riguardo, ma un trial con basse dosi di teofillina potrebbe essere condotto nei bambini con asma resistente⁷.

Oltre alle suddette opzioni, si aprono nuove prospettive per l'uso di farmaci sperimentali nel bambino con asma resistente alla terapia, quali macrolidi, ciclosporina, metotrexate, immunoglobuline endovena e β -2 agonisti sottocute. Antibiotici come la claritromicina possiedono proprietà immunomodulatrici e potrebbero rivelarsi utili soprattutto in quei bambini con asma a predominante infiammazione neutrofilica. Un trial con metotrexate può essere invece preso in considerazione nei bambini che presentano un'infiammazione delle vie aeree resistente agli steroidi o che richiedono alte dosi di OCS per il controllo dell'asma, ma ne vanno tenuti in considerazione gli effetti collaterali. Per quanto riguarda poi l'infusione di immunoglobuline e la somministrazione continua per via sottocutanea di β -2 agonisti come la Terbutalina, vista la dubbia sicurezza, non vi sono evidenze tali da poterle raccomandare l'uso⁷.

In quelle forme d'asma in cui, sebbene spesso con un buon controllo di base, le riacutizzazioni, soprattutto scatenate da virus, sono frequenti, può essere considerata una terapia di associazione con ICS ad alto dosaggio e anti-leucotrienici. Infine, per le forme in cui prevale un'infiammazione eosinoflica, sono in sperimentazione farmaci biologici come gli anticorpi monoclonali per IL-5⁷.

Come appare evidente da quanto riportato, non vi sono sufficienti dati per indicare quali di queste opzioni terapeutiche possano essere raccomandate. Sicuramente vi è necessità di caratterizzare in modo più preciso i fenotipi di malattia nei bambini con asma difficile, in modo da poter adottare una medicina il più personalizzata possibile.

Bibliografia

- 1 Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al. *Assessment of problematic severe asthma in children*. Eur Respir J 2011;37:432-40.
- 2 Bush A, Saglani S. *Management of severe asthma in children*. Lancet 2010;376:814-25.
- 3 Hedlin G, Bush A, Lodrup Carlsen K, et al. *Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA²LEN initiative*. Eur Respir J 2010;36:196-201.
- 4 Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD, et al. *Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics*. Am Rev Respir Crit Care Med 1997;155:87-93.
- 5 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. *Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma*. Thorax 2002;57:226-30.
- 6 Carraro S, Cogo PE, Isak I, et al. *EIA and GC/MS analysis of 8-isoprostane in EBC of children with problematic asthma*. Eur Respir J 2010;35:1364-9.
- 7 Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al. *Pharmacological treatment of severe, therapy resistant asthma in children: what can we learn from where?* Eur Resp J (in press).

L'angolo delle Commissioni

Conducono

Rachele Antignani, Claudio Cravidi

La " Prescrizione dell'ITS": risultati di una consultazione online.

S. Arrigoni, A. Bianchi, L. Caminiti, G. De Castro, A. Di Rienzo Businco, G. Scala, S. Tripodi, Commissione Immunoterapia Specifica, Milano

Negli ultimi anni la proposta di forme alternative d'Immunoterapia specifica (ITS), così come il rapido sviluppo delle indicazioni per età e patologia, hanno messo di fronte i Pediatri-Allergologi a numerose opzioni di scelta e di gestione di tale terapia.

Per valutare il comportamento dei Colleghi in "real life" è stato proposto nell'estate 2010 un questionario (elaborato dalla Commissione Immunoterapia Specifica) composto da 23 items.

Sono state ottenute 126 risposte (81 pediatri, 34 allergologi, 4 pneumologi e 7 con altre specializzazioni).

Il risultato ha mostrato uno scenario piuttosto indicativo del comportamento dei Pediatri-Allergologi italiani in merito all'utilizzo di questa terapia.

In particolare ci sembra opportuno sottolineare alcuni aspetti.

Età – Inizia a diffondersi il concetto di proporre l'ITS in bambini sempre più piccoli, in linea con le più recenti indicazioni della letteratura¹.

In quale patologia – Si tende a proporre l'ITS prevalentemente in soggetti con patologia "combinata" (asma + rinite) e monosensibilizzati.

Allergene – Per l'individuazione dell'allergene da prescrivere per ITS ci si basa soprattutto sul quadro clinico ed il test cutaneo.

Casistica – In media in un mese vengono valutati fino a 10 pazienti potenziali candidati all'ITS, con 1-5 prescrizioni. In circa 2/3 dei casi le proposte (motivate soprattutto con una riduzione dei sintomi e del consumo dei farmaci) vengono accettate dai genitori.

Scelta dell'ITS – Molto indicativo appare il dato che più della metà degli intervistati non prescrive più la SCIT, in favore di una totale prescrizione di SLIT. Questo dato concorda con le ultime rilevazioni fornite da Assobiomedica².

Scelta dell'allergene, vantaggi ed inconvenienti della SCIT – Utilizzata prevalentemente per pollini ed acari, viene ritenuta soprattutto efficace, con maggiore aderenza, fidelizzazione e presa in carico del paziente. Per contro i maggiori punti negativi vengono considerati la dolorabilità ed i potenziali effetti collaterali. Tali dati ricalcano quelli raccolti in una recente valutazione in Europa e Stati Uniti³.

Vantaggi ed inconvenienti della SLIT – Sicurezza e buona accettazione da parte del paziente rappresentano i suoi punti di forza, come ormai confermato anche da recentissime osservazioni⁴; L'eterogeneità degli schemi e delle modalità di somministrazione non soddisfano i medici prescrittori.

La nuova frontiera: le compresse – questa recente modalità di somministrazione è stata sperimentata da circa la metà degli intervistati, con una discreta preferenza per uno dei due prodotti attualmente reperibili sul mercato italiano.

SLIT: quali differenze fra compresse e gocce? – le compresse appaiono più facili da assumere, ma non permettono una modificazione della dose.

Quali protocolli per pollini di graminacee? – Sia per la SCIT, sia per la SLIT, vengono preferiti i protocolli con somministrazione annuale.

Abbandono della terapia – per la SCIT le principali motivazioni riguardano importanti reazioni locali e/o generali, nonché la scarsa compliance familiare.

Nel caso della SLIT le motivazioni addotte riguardano la percezione di

una modesta efficacia e di una scarsa compliance familiare. Sembrano incidere anche i costi.

Le risposte sembrano perciò ricalcare dati già segnalati in letteratura⁵.

Bibliografia

- 1 Fiocchi 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.
- 2 Duse M, Minasi D, Pajno G. *Immunoterapia allergene specifica: se, quando, come eseguirla. Revisione della letteratura ed indicazioni.* RIAP 2010;24(Suppl 2):1-30.
- 3 Cox L, Calderon MA. *Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a review of treatment practices in the US and Europe.* Curr Med Res Opin 2010;12:2723-33.
- 4 Calderon MA, Casale TB, Togias A. *Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:30-8.
- 5 Pajno GB, Vita D, Caminiti L, et al. *Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:1380-1.

Allergia alla Tropomiosina: dalla diagnosi molecolare alla pratica clinica

S. La Grutta¹, M. Calvani², M. Bergamini³, N. Pucci⁴, R. Asero⁵

¹ U.O.S. Ambiente e Salute, ARPA Sicilia; ² UOC di Pediatria ed

Ematologia pediatrica, Ambulatorio Pediatrico-Allergologico,

Azienda Ospedaliera "S. Camillo-Forlanini", Roma; ³ Pediatra di

famiglia, Ferrara; ⁴ UO di allergologia, Ospedale "A. Meyer", Firenze;

⁵ Ambulatorio di Allergologia, Clinica "San Carlo", Paderno Dugnano, Milano

Introduzione

La Tropomiosina è l'allergene maggiore dei crostacei, principale responsabile della cross-reattività molecolare e clinica dei crostacei con i molluschi per ingestione e con altri invertebrati (es. acari della polvere ed insetti) per via inalatoria. I dati ISTAT 2006 (campione di famiglie italiane intervistato telefonicamente) stimano un ridotto consumo di molluschi e crostacei sotto i 20 anni d'età (circa l'1% dei consumatori). Sulla base di tali informazioni è molto difficile stimare nel bambino il consumo procapite/anno di crostacei e molluschi. Tuttavia, il loro crescente consumo ha implicato la comparsa con maggiore frequenza di reazioni allergiche tra i consumatori. Sebbene i tassi di prevalenza di allergia a crostacei e molluschi siano notevolmente più bassi nei bambini (0,5%) rispetto agli adulti (2,5%), la comprensione e la gestione dei rischi "allergologici" e "non", connessi ai crostacei e molluschi nella dieta dei bambini, rimangono da chiarire¹, specialmente per i soggetti con patologia allergica respiratoria, ad alto rischio di ipersensibilità grave con reazioni anafilattiche fatali.

Tropomiosina in natura

Le Tropomiosine appartengono a una famiglia di proteine con isoforme multiple (almeno 18) nelle cellule muscolari e non, di tutte le specie di vertebrati e invertebrati. Con miosina ed actina, contribuiscono alla contrazione muscolare, al trasporto di mRNA ed al supporto meccanico della cellula. Le Tropomiosine contengono un residuo di 7 aminoacidi, spesso ripetuto in modo ininterrotto nella molecola, ed hanno una struttura di alfa elica, con due molecole avvolgentisi l'una sull'altra in un dimero molto resistente al calore.





La tropomiosina del gambero (*Pen a 1*) è stato il primo allergene dei gamberetti ad essere scoperto, ha una sequenza di aminoacidi altamente conservata tra i diversi organismi invertebrati, con cross-reattività tale da essere un pan-allergene degli invertebrati. Circa l'85% dei soggetti allergici ai gamberetti ha IgE specifiche per *Pen a 1*. L'alto grado di identità di sequenza tra le tropomiosine delle differenti specie conferma che è il principale pan-allergene responsabile della cross-reattività tra i crostacei e tra questi ultimi ed i molluschi.

La tropomiosina, avendo conservato la sua struttura, è un importante allergene pan-cross sensibilizzante tra le classi di artropodi: crostacei, *insecta* (scarafaggi) e aracnidi (acari). In particolare sono dimostrati elevati gradi di omologie di sequenza tra le differenti tropomiosine nella classe di *insecta* (Blatte, Lepisma, Chironomus).

La tropomiosina della *Periplaneta americana* (*Per a 7*) condivide un elevato grado di omologia con altre tropomiosine di insetti, crostacei, aracnidi (acari, 80%), molluschi (69%) e con la tropomiosina di vertebrati, incluso l'uomo². Entrambe le forme, naturale e ricombinante, di *Per a 7* sono capaci di inibire le IgE leganti le tropomiosine di *Periplaneta americana*, *Blatta orientalis* e *Blattella germanica*. La presenza di molti epitopi in comune tra gli allergeni-tropomiosina delle due classi di artropodi, i crostacei e gli *insecta*, è dimostrata dalla capacità di *Per a 7* di produrre un'inibizione del 50% nel legame delle IgE con la tropomiosina del gambero *Pen a 1* rispetto al 96% di inibizione indotta da quest'ultima.

Anche se la tropomiosina della *Blattella germanica* (*Bla g 7*) presenta un'identità del 79-97% con molte altre tropomiosine allergeniche (*Per a 7*, *Der p 10*, *Der f 10*, *Met e 1*, ecc.), la reattività delle IgE di pazienti allergici nei confronti della *Bla g 7* ricombinante è bassa (soltanto il 19% dei pazienti con IgE positive). Questo riscontro supporta l'ipotesi che *Bla g 7* non sia l'allergene maggiore della *Blattella germanica*, pur considerando che, a causa dell'elevato livello di omologia con altre tropomiosine allergeniche di invertebrati, vi sia comunque un notevole rischio di cross-reattività³.

Cross reattività

La tropomiosina è un pan-allergene comune a due phylum del regno animale, i molluschi e gli artropodi. Questi ultimi costituiscono la più numerosa categoria di animali, sia come specie sia come diversità. Le Tropomiosine presentano tra di loro un'omologia di sequenza più o meno elevata, comportando la possibilità che le cross reattività possano assumere un significato clinico. La percentuale di omologia tra le due molecole è il fattore da cui dipende la probabilità che la cross reattività abbia un significato clinico.

L'iniziale sensibilizzazione alle tropomiosine può avvenire attraverso la via sia digestiva (più frequente per crostacei o molluschi) sia respiratoria (per acari o blattella, ecc.). Nei bambini allergici ai crostacei la cross reattività per un altro crostaceo viene riportata in percentuali variabili dal 38 all'80%⁴.

La tropomiosina dell'*Anisakis* presenta una cross-reattività soprattutto nei confronti di quella di altri *insecta* come la *Blattella germanica* e i Chironomidi e degli aracnidi come gli acari minori l'*Acarus sirus* e il *Tyrophagus putrescens*.

La cross-reattività tra aracnidi (acari della polvere) e *insecta* (nematodi) è stata segnalata e descritta solo tra il *Dermatophagoides pteronissinus* e l'*Anisakis simplex*. Di recente, però, è stata dimostrata un'ampia cross-reattività tra gli acari e gli ascaridi, suggerendo una relazione tra IgE specifiche per ascaridi e wheezing, asma e severità dell'asma⁵.

Nell'ambito della cross-reattività tra artropodi-aracnidi e molluschi, la relazione tra acari della polvere e lumache è stata molto studiata. Sebbene siano stati descritti casi di insorgenza di allergia alle lumache e ai gamberi in soggetti allergici all'acaro della polvere sottoposti a vaccinoterapia desensibilizzante, attribuendo questa evenienza alla presenza del *Der p 10* negli estratti che agisce come induttore di una nuova sensibilizzazione allergica alla tropomiosina con successiva

estensione alle altre tropomiosine dei crostacei, studi recenti non hanno dimostrato alcuna nuova sensibilizzazione per la tropomiosina del gambero (*Pen a 1*)⁶ in una casistica di 134 soggetti sottoposti a immunoterapia sublinguale per acari per 3 anni.

Aspetti clinici

Poiché le tropomiosine sono presenti in numerose specie animali, dai crostacei agli insetti, le possibilità di venirne a contatto sono diverse con quadri clinici svariati.

La causa più frequente di allergia ai crostacei ed ai molluschi è quella relativa all'allergia alle tropomiosine (allergeni maggiori di questi alimenti). La frequenza di questa allergia varia con l'età e le abitudini alimentari. In Italia, nella casistica raccolta dalla commissione AAADA su 216 casi di anafilassi e reazioni allergiche generalizzate ad alimenti, 21 erano dovute a prodotti ittici: 15 (6,9%) a pesci, 4 (1,9%) a gamberetti e 2 (0,9%) a molluschi.

Le reazioni si evidenziano entro 2 ore dalla assunzione dell'alimento, ma sono segnalate reazioni anche a distanza di 8 ore, in particolare per il granchio della neve (snow crab), per la seppia e per la patella. I sintomi sono variabili individualmente: eruzione ortica riodi, anafilassi, anafilassi da esercizio, talora mortali (meno frequentemente che per le arachidi). Nel 10% dei casi le manifestazioni cliniche avvengono al solo contatto o all'inalazione. Comuni sono le reazioni multiple: da 2 a 5 reazioni (42,2%), oltre 6 reazioni (15,2%). I sintomi più frequenti sono l'orticaria (60%) e l'angioedema (70%), seguiti da dispnea (55%), fastidio orale (50%), prurito orale (40%), giramento di testa e malessere (35%), wheeze (30%), vomito diarrea e tosse (20%).

Bisogna ricordare che la tropomiosina è stabile al calore, determinando reazioni cliniche dopo il consumo di crostacei (e molluschi) sia crudi sia cotti. Quindi, dato che le proteine allergeniche possono essere presenti nei vapori in seguito alla cottura dell'alimento⁷, una volta posta la diagnosi di allergia ai crostacei o molluschi è necessario consigliare, oltre alla dieta, anche di evitare l'inalazione di vapori di cottura o frittura dei frutti di mare.

Diagnosi di allergia alla tropomiosina

La frequenza di sensibilizzazione alla tropomiosina varia in ragione della diversità dei prodotti alimentari consumati e/o del grado di esposizione, con diversa rilevanza allergologica valutabile in molti casi mediante la determinazione del profilo molecolare delle IgE. Nell'iter diagnostico attraverso l'utilizzo della consueta sequenza di test di primo (Test cutanei) e secondo livello (IgE specifiche) occorre non sottovalutare la rilevanza della sensibilizzazione alla tropomiosina, soprattutto alla luce della sua condizione di allergene pan-cross-sensibilizzante tra crostacei, *insecta* (scarafaggi), aracnidi (acari) e molluschi.

Test cutanei

In bambini con allergia ai gamberetti, alcuni Autori hanno comparativamente testato i risultati delle prove cutanee (eseguite con estratti commerciali del gambero gigante e con la tecnica del prick-by-prick a partire da estratti di gamberetti crudi), al fine di calcolare il valore predittivo del diametro medio del pomfo rispetto all'esito del challenge alimentare con il gambero gigante. Tuttavia, come per altri valori di cut-off diagnostici indicati per altri alimenti, i valori proposti dagli Autori sono scarsamente rilevanti dal punto di vista clinico, dato che meno del 10% dei bambini presentavano un diametro medio dello SPT per qualunque allergene superiore a 20 mm⁸.

IgE specifiche

In circa l'80% dei pazienti sensibilizzati al gambero marrone si ritrova un IgE per il *Pen a 1*. Quindi, in pazienti con storia clinica di allergia a gamberi e positività delle prove cutanee, il riscontro di IgE specifiche verso *rPen a 1* è un elemento di conferma della diagnosi di allergia a gamberi in pazienti allergici agli acari della polvere che riferiscono reazione clinica di orticaria generalizzata da ingestione di gamberi⁹. Vi è però da notare che le IgE specifiche per la tropomiosina del gambero possono talvolta non essere riscontrate, pur in presenza di manifestazioni cliniche di entità medio grave (edema laringeo, edema



della lingua e delle labbra) e di prick test positivi eseguiti mediante tecnica prick-by-prick da estratti dell'alimento naturale.

Approccio molecolare nella diagnosi

La disponibilità di allergeni ricombinanti rappresenta la fonte indispensabile che facilita l'approccio diagnostico. Con la biologia molecolare è oggi possibile la ricerca delle singole IgE specifiche solo nei confronti del *rDer P 10* (d205 Phadia®) e del *rPen a 1* (f 351 Phadia®), mentre con il Test ISAC 103 è possibile ricercare contemporaneamente le IgE specifiche nei confronti di 6 tropomiosine, la *rAni s3* dell'*Anisakis*, la *nBla g 7* della blattella germanica, la *rDer p 10* dell'acaro della polvere, e tre tropomiosine dei gamberetti: la *ePen a 1* del *Penaeus aztecus*, la *nPen i 1* del *Penaeus indicus*, la *nPen m 1* del *Penaeus monodon*.

Bibliografia

- 1 Boyce JA, Assa'ad A, Burks WA, et al. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel*. J Allergy Clin Immunol 2010;126(Suppl 1):S1-58.
- 2 Asturias JA, Gomez-Bayon N, Arilla MC, et al. *Molecular characterization of American cockroach tropomyosin (Periplaneta americana allergen 7), a cross-reactive allergen*. J Immunol 1999;162:4342-8.
- 3 Jeong KY, Lee J, Lee IY, Ree HI, et al. *Allergenicity of recombinant Bla g 7, German cockroach tropomyosin*. Allergy 2003;58:1059-63.
- 4 Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. *Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:159-65.
- 5 Flohr C, Quinell RJ, Britton J. *Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease?* Clin Exp Allergy 2009;39:20-32.
- 6 Rossi RE, Monasterolo G, Incorvaia C, et al. *Lack of neo-sensitization to Pen a 1 in patients treated with mite sublingual immunotherapy*. Clinical and molecular. Allergy 2010;8:1-4.
- 7 Crespo JF, Pascal C, Dominguez C, et al. *Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients*. Allergy 1995;50:257-61.
- 8 Jirapongsananuruk O, Sripramong C, Pacharn P, et al. *Specific allergy to Penaeus monodon (seawater shrimp) or Macrobrachium rosenbergii (freshwater shrimp) in shrimp-allergic children*. Clin Exp Allergy 2008;38:1038-47.
- 9 Bessot JC, Metz-Favre C2, Rame JM, et al. *Tropomyosin or not tropomyosin, what is the relevant allergen in house dust mite and snail cross allergies?* Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010;42:3-10.

Patologie autoimmuni nelle pre-adolescenti italiane e vaccinazione anti HPV

M. Ciofi degli Atti¹, C. Azzari², G. Bartolozzi³, S. Esposito⁴, G.M. Fara⁵, M. Lo Giudice⁶, C. Rizzo⁷; Commissione Vaccini della SIAIP

¹ Coordinatore della Commissione Vaccini SIAIP, Ospedale Pediatrico "Bambin Gesù", Roma; ² Ospedale "Meyer", Università di Firenze; ³ Università di Firenze; ⁴ Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Cà Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Sapienza Università di Roma; ⁶ Pediatrica di Famiglia, Palermo; ⁷ Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma

I vaccini per la prevenzione delle infezioni da papilloma virus umano (Human papilloma virus-HPV) hanno come principale indicazione clinica la prevenzione del tumore della cervice uterina e di altri tumori della sfera genitale. Il carcinoma cervicale è infatti il primo cancro a essere riconosciuto dall'Organizzazione mondiale della sanità come totalmente riconducibile a un'infezione¹. I genotipi di HPV ad alto rischio più frequentemente implicati nel carcinoma cervicale sono il 16, cui vengono attribuiti circa il 60% di tutti i casi di questa patologia neoplastica, seguito dal 18, responsabile di circa il 10% dei casi. Pertanto, complessivamente, circa il 70% di tutti i carcinomi cervicali sono associati alla presenza di Hpv 16 o 18², prevenibili con la vaccinazione.

In Italia, i vaccini anti-HPV sono stati autorizzati per l'uso nel 2007. L'Intesa tra il Ministero della Salute e le Regioni e Province Autonome del 20 Dicembre 2007³, in accordo con le indicazioni dell'Organizza-

zione Mondiale della Sanità⁴, aveva delineato la strategia per l'offerta attiva del vaccino, identificando come target prioritario le ragazze dodicenni. Inoltre l'Intesa lasciava alle Regioni l'opportunità di estendere la vaccinazione ad altre fasce di età, tramite i servizi vaccinali del Servizio Sanitario Nazionale.

La scelta del target delle ragazze dodicenni è ottimale perché induce una protezione elevata prima di un eventuale contagio con HPV per via sessuale. Tale strategia di offerta permette inoltre di rivolgersi a ragazze che frequentano ancora la scuola dell'obbligo, di sfruttare le occasioni di contatto con le strutture vaccinali degli adolescenti, già target di altri interventi vaccinali, e di facilitare la comunicazione con le famiglie, elemento essenziale specialmente per programmi relativi a tematiche sensibili quali le malattie a trasmissione sessuale.

Come definito dall'Intesa, l'obiettivo del programma di vaccinazione è il raggiungimento di una copertura con tre dosi di vaccino pari al 95% entro 5 anni dall'avvio del programma di immunizzazione, cioè per le ragazze nate nel 2001, che saranno invitate attivamente alla vaccinazione nel 2012, e la cui copertura vaccinale sarà valutata al 31 dicembre 2013.

In Italia, tutte le Regioni hanno avviato la campagna contro l'infezione da tipi 16 e 18 di HPV entro la fine del 2008⁵. Al 31 dicembre 2009, la copertura vaccinale delle dodicenni per almeno una dose è stata del 66% (range per Regione: 27-85%) (Tab. I).

La percezione della sicurezza dei vaccini rappresenta un elemento cruciale per il successo delle strategie vaccinali. La distinzione tra eventi che si verificano a breve distanza da una vaccinazione per pura coincidenza temporale ed eventi avversi causati dalla vaccinazione può infatti essere difficile. D'altra parte, la probabilità di una associazione puramente temporale tra una vaccinazione e l'esordio di una data patologia è diret-

Tab.I. Coorte 1997: copertura vaccinale per HPV per dose e regione (dati aggiornati al 31/12/2009).

Regione	% vaccinate con almeno una dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con tre dosi
Valle d'Aosta	75,5%	73,6%	62,5%
Piemonte	66,4%	65,3%	59,2%
Liguria	68,6%	67,5%	63,4%
Lombardia	68,1%	66,9%	64,7%
PA Trento	58,3%	57,5%	56,4%
PA Bolzano	26,6%	24,1%	19,1%
Veneto	79,4%	76,9%	67,8%
Friuli Venezia Giulia	63,9%	62,6%	57,5%
Emilia Romagna	73,5%	72,2%	67,6%
Toscana	81,8%	79,8%	73,4%
Marche	73,1%	72,0%	67,5%
Umbria	77,7%	75,4%	64,6%
Lazio	57,1%	56,0%	50,8%
Campania	54,2%	44,5%	27,4%
Abruzzo	73,0%	70,2%	60,0%
Molise	81,3%	76,7%	74,3%
Basilicata	83,5%	80,7%	75,8%
Puglia	84,8%	83,0%	78,2%
Calabria	54,7%	52,3%	46,4%
Sicilia	51,0%	37,1%	30,1%
Sardegna	80,2%	78,2%	69,6%
Totale	66,3%	61,5%	53,1%

Fonte: Epicentro, CNESPS, ISS.



Tab. II. Tassi di incidenza per diabete di tipo 1, specifici per età, nella popolazione femminile tra 10 e 14 anni, negli anni 1990-1999.

Ripartizione geografica italiana	Numero di casi	Tasso di incidenza*	IC95%
Nord	101	11,2	9,2; 13,7
Centro	192	8,9	7,7; 10,3
Sud	119	5,7	4,8; 6,9
Sardegna	171	32,2	27,6; 37,5

*Per 100.000 anni/persona.
Modificata da: Carle et al.⁷

tamente proporzionale alla copertura vaccinale raggiunta, ed aumenta rapidamente con l'avvio di una campagna vaccinale.

Mentre la presunta associazione tra le vaccinazioni dell'infanzia e numerose patologie (ad es. diabete mellito tipo I, autismo, SIDS) è stata ampiamente studiata, senza che venisse mai documentato alcun nesso di causalità, i programmi di vaccinazione rivolti agli adolescenti hanno una storia più recente, e per questa fascia di età vi sono molte meno informazioni sulla frequenza attesa di molte patologie. Visto che il calendario vaccinale prevede la somministrazione di tre dosi nell'arco di 6 mesi, virtualmente qualunque patologia insorta nell'arco di circa un anno di vita di un'adolescente potrebbe essere attribuito al vaccino.

Per questo, nel 2005 uno studio condotto negli Stati Uniti ha documentato che nelle bambine e ragazze tra 9 e 18 anni di età vi era un tasso di ospedalizzazione per patologie di presumibile origine autoimmune pari a 53 per 100.000⁶. La tiroidite era la diagnosi più frequente (16,3 per 100.000 ricoveri), mentre gli episodi di sclerosi multipla o neurite ottica sono risultati più rari (3,7 per 100.000 ricoveri). In base ai dati raccolti, gli autori hanno stimato che in presenza di una copertura vaccinale per HPV pari all'80%, 3/100.000 bambine e adolescenti tra 9 e 18 anni di età avrebbero richiesto una visita in Pronto Soccorso per asma/crisi allergica entro 24 ore dalla vaccinazione, e 2/100.000 per diabete entro una settimana. Il rischio di ricovero in coincidenza temporale con la vaccinazione sarebbe invece quattro volte più elevato per la tiroidite, rispetto alla sclerosi multipla o alla Sindrome di Guillain-Barré.

In Italia, le informazioni sulla frequenza di patologie autoimmuni nelle adolescenti sono limitati.

Il diabete mellito di tipo I è la patologia per cui vi sono più dati pubblicati. Negli anni tra il 1990 e il 1999, il tasso di incidenza nelle ragazze tra 10 e 14 anni variava da 6 casi per 100.000 anni persona al sud,

a 11/100.000 al nord⁷. La Sardegna mostrava invece un'incidenza nettamente più elevata, pari a 32/100.000 (Tab. II). I dati derivati dal Registro Nazionale Diabete di tipo I negli anni 1999-2003, mostrano invece che l'incidenza nella fascia di età 12-14 anni è di 13,5 casi per 100.000 anni persona (IC95%: 12,7-14,2/100.000)⁸.

Per la Sindrome di Guillain-Barré, stime riferite al 1995 mostravano un'incidenza annuale pari a 0,34 per 100.000 nella fascia di età 0-14 anni, e di 0,57/100.000 tra 15 e 34 anni⁹⁻¹¹.

In conclusione, le informazioni sulla frequenza di patologia autoimmune nelle ragazze italiane adolescenti dovrebbero essere migliorate, conducendo studi ad hoc. Questi dati dovrebbero fare riferimento al periodo precedente l'introduzione della vaccinazione, avvenuta nel 2007, in modo da definire la frequenza attesa delle patologie, ed identificare eventuali scostamenti rispetto all'atteso avvenuti dopo l'introduzione della vaccinazione. Per verificare la presenza di un nesso di causalità deve infatti essere dimostrato che l'incidenza di malattia è maggiore nei vaccinati rispetto ai non vaccinati.

Bibliografia

- 1 IARC Working Group. Human Papillomaviruses. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1995.
- 2 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. *Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective*. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
- 3 *Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007*. Disponibile su: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf
- 4 World Health Organization. *Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries*. 2006.
- 5 Giambi C. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e primi dati di copertura vaccinale a fine anno 2009*. Dati disponibili su: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/HPV-2009.pdf>
- 6 Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, et al. *Human papillomavirus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:979-84.
- 7 Carle F, Gesuita R, Bruno G, et al. *Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study*. *Diabetes Care* 2004;27:2790-6.
- 8 Bruno G, Maule M, Merletti F, et al. *Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy. The RIDI Study*. *Diabetes* 2010;59:2281-7.
- 9 Beghi E, Boglium G. *The Guillain-Barré syndrome (GBS). Implementation of a register of the disease on a nationwide basis. Italian GBS Study Group*. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:355-61.
- 10 Grimaldi LM, Palmeri B, Salemi G, et al. *High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, southern Italy*. *Neuroepidemiology* 2007;28:28-32.
- 11 Boglium G, Beghi E. *Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996*. *Acta Neurol Scand* 2004;110:100-6.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 16,00-17,00

TEATRO

Malattie allergiche e immigrazione

Coordina
Domenico Minasi

Discutono
Andrea Vania, Alberto Martelli

Le abitudini alimentari e le manifestazioni allergiche del bambino immigrato

E. Allievi, D. Origgi, G. Piacentini, L. Serradori, G. Traina, A. Martelli
U.O.C. Pediatria. Ospedale Santa Corona. Garbagnate Milanese.

Introduzione

Oggi l'immigrazione è da annoverare tra le maggiori priorità socio-demografiche in tutti i Paesi

Europei, Italia compresa. Infatti, negli ultimi 25 anni, l'Italia è divenuta una nazione multi-etnica per la forte ondata migratoria. Ciononostante solo da pochi anni in Italia si è iniziato ad affrontare la questione dell'immigrazione con uno specifico interesse per i bambini stranieri e le loro esigenze in tema di salute, anche per quanto concerne le allergopatie.

La definizione di bambino immigrato contempla ogni soggetto in età pediatrica la cui presenza nel nostro Paese sia, a qualsiasi titolo, in relazione con un movimento migratorio.

Nella definizione di "minore immigrato" rientrano pertanto bambini nati nei paesi esteri ed immigrati con la famiglia, bambini nati in Italia da genitori immigrati, figli di nomadi, figli di coppie miste, di profughi o rifugiati politici, bambini giunti in Italia con le adozioni internazionali e bambini sotto tutela del tribunale dei minori. Globalmente 1/3 sono bambini nati all'estero, mentre 2/3 risultano nati in Italia da genitori immigrati, dato probabilmente destinato ad aumentare in futuro.

Considerata l'attualità, dimensione ed espansione del fenomeno immigrazione correlato ai minori, è sempre maggiore la necessità di un aggiornamento per i Pediatri in tema di malattie allergiche del bambino immigrato.

Le allergie negli altri Paesi

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che la prevalenza delle allergie è molto variabile da paese a paese e che, negli ultimi decenni, è aumentata progressivamente, soprattutto nelle popolazioni dei paesi industrializzati. Lo studio ISAAC (International Study on Asthma and Allergy in Childhood) ha evidenziato che la prevalenza delle allergie è massima nei paesi industrializzati anglosassoni, come il Regno Unito, gli Stati Uniti, l'Australia e la Nuova Zelanda, e minima nei paesi in via di sviluppo dell'Africa e dell'Asia¹. In Europa, la prevalenza delle allergie è minima nei paesi più poveri e con minore industrializzazione, come l'Albania. Le ragioni di questa diversa distribuzione sono state ampiamente discusse in letteratura^{2,3} ma al momento non si è in grado di fornire chiare e incontrovertibili spiegazioni di quanto ipotizzato. I soggetti che si spostano da paesi in via di sviluppo in città occidentali industrializzate, spesso sviluppano allergie, con caratteristiche simili a quelle delle popolazioni residenti. Powell e coll. hanno studiato 9474 adolescenti immigrati in Australia e residenti a Melbourne e hanno dimostrato come lo sviluppo di asma sia strettamente correlato con la durata della residenza in Australia⁴. Soggetti asiatici emigrati a Blackburn, in Inghilterra, presentano un aumento della prevalenza dei sintomi asmatici e dell'uso di farmaci specifici, in relazione al tempo trascorso nel nuovo paese di residenza⁵. In una valutazione complessiva, l'European Community Respiratory Health Survey ha valutato, in 18 paesi europei partecipanti allo studio, che i migranti riferiscono più segni e sintomi asmatici ma presentano, nel contempo, analoga broncoreattività, tassi di sensibilizzazione allergica e ed utilizzo dei servizi sanitari analoghi agli autoctoni⁶.

Da dove proviene il bambino immigrato in Italia?

Negli ultimi vent'anni in Italia si è verificata un'immigrazione massiccia dai paesi in via di sviluppo del Nord Africa, dell'Asia, del Sud-America e, più recentemente dall'Europa dell'Est ad eccezione della Russia (Tab. I).

Occorre ricordare anche che alcune allergie alimentari possono essere escluse in base alle credenze religiose e all'impossibilità di assumere alcuni alimenti in base alle credenze religiose. Tra le popolazioni che praticano l'islamismo quella più seguita è il divieto di assumere carne suina. Le usanze alimentari dettate da credenze religiose sono molto frequenti anche in India: per chi pratica l'induismo la mucca è sacra e quindi non commestibile mentre i seguaci del Gianismo sono vegetariani e quindi non assumono carne e pesce, perché secondo la loro religione tutti gli esseri viventi, compresi gli animali, devono essere rispettati.

Quali allergie nel bambino immigrato in Italia?

Il condizionamento genetico è, ovviamente, un elemento indispensa-

Tab. I. Permessi di soggiorno rilasciati a minori per paese di provenienza (anni 2006-2008).

		2006	2008	Var. %
Europa di cui:	Polonia	48.364	36.924	-23,7
	Romani	1.437	-	-
	Albania	10.964	-	-
	Ucraina	15.487	17.818	15,1
	Moldavia	3.749	4.552	21,4
	Russia	2.409	3.462	43,7
Africa di cui		1.370	964	-29,6
	Marocco	22.214	23.022	3,6
	Tunisia	12.636	12.864	1,8
	Egitto	1.920	2.215	15,4
	Ghana	1.104	1.872	69,6
	Senegal	1.663	1.542	-7,3
	Nigeria	592	782	32,1
	Costa d'Avorio	770	762	-1,0
	Mauritius	811	601	-25,9
	Algeria	183	235	28,4
	Etiopia	163	229	40,5
	Somalia	340	189	-44,4
Asia di cui		149	123	-17,4
	Cina	21.051	20.700	-1,7
	India	9.014	7.693	-14,7
	Pakistan	2.881	3.382	17,4
America di cui		2.375	2.225	-6,3
	Bangladesh	1.248	1.449	16,1
Oceania		11.817	12.419	5,1
	Ecuador	2.626	3.810	45,1
Apolidi	96	39	-59,4	
	14	13	-7,1	
Totale		103.556	93.117	-10,1





bile per la comparsa delle allergie, ma è altrettanto evidente che queste non si sviluppano, in assenza di condizioni ambientali favorevoli. Nel bambino immigrato i fattori che possono embricarsi per rendere più difficoltosa l'identificazione di un'allergia sono:

- disagio economico;
- disagio socioculturale;
- difficoltà linguistiche;
- mancanza di documentazione clinico-anamnestica.

Per le allergie non è possibile creare un parallelismo con le malattie infettive perché queste differenti patologie sono da molti ritenute inversamente proporzionali, sia nei confronti della sensibilizzazione⁷ sia per quanto concerne l'asma e la rinocongiuntivite nell'età scolare⁸. Infatti per le patologie infettive si sono delineati col tempo due grandi orientamenti: da un lato c'è chi sostiene che gli immigrati costituiscono la via di accesso di malattie di importazione, patologie infettive ormai sotto controllo nei Paesi ospitanti; dall'altro colore secondo cui gli immigrati contraggono tali patologie nei Paesi che li ospitano a causa delle precarie condizioni di vita in cui spesso sono costretti a vivere. Per quanto concerne le allergie alimentari, i bambini immigrati, a dispetto di quanto si possa immaginare, non tendono a manifestare un maggior numero di reazioni allergiche secondarie all'esposizione di alcuni alimenti altamente rappresentati nel nostro Paese come ad esempio frumento, pesce ecc.

Il bambino è per definizione molto abitudinario nei confronti della propria alimentazione e la maggioranza dei bambini immigrati, nella prima fase di adattamento, preferisce i cibi del Paese di origine a quelli italiani. Con il passare del tempo però i bambini immigrati e le loro famiglie si adattano alle nostre abitudini alimentari⁹.

Il bambino che modifica le proprie abitudini, non solo alimentari ma abitative, sociali, culturali, scolastiche ecc., proprio come avviene nella fase post-migratoria, accompagna questi momenti di adattamento ad una situazione di stress emotivo. Dobbiamo infatti ricordare che alcune recentissime segnalazioni attestano come lo stress emotivo peggiori allergie pre-esistenti¹⁰.

Peraltro non sono segnalate differenze significative per quanto concerne la tipologia, per patologia respiratoria, degli accessi nei P.S. italiani fra i bambini italiani e quelli immigrati¹¹. Anche per quanto concerne l'allergia alle proteine del latte vaccino e le allergie alimentari in toto il gruppo di studio congiunto SIGENP (Società Italiana di Gastro Enterologia e Nutrizione Pediatrica) e GLNBI (Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Immigrato) ha dimostrato come non ci fossero differenze statisticamente significative fra i bambini immigrati in Italia e i bambini italiani¹². La prevalenza dell'allergia alimentare si attestava al 2,15% (18/843 bambini studiati) mentre la prevalenza dell'allergia alle proteine del latte vaccino era dell'1,75% (24/1370 bambini studiati). Tali prevalenze sono in linea con le prevalenze note per queste allergopatie. Una maggiore sensibilizzazione atopica era stata invece segnalata nei bambini somali immigrati in Italia¹³.

Alcune specifiche abitudini alimentari potrebbero modulare la risposta allergica in relazione con i differenti tempi di esposizione agli allergeni proteici alimentari. Una recente osservazione condotta, con questionari e interviste, su famiglie di 53 bambini, nati in Italia da genitori recentemente immigrati dal Pakistan, ha evidenziato che l'apporto di proteine, evento indispensabile nelle reazioni alimentari IgE mediate, è usualmente basso nei primi 2 anni di vita e tende ad essere eccessivo durante l'età scolare¹⁴.

Conclusioni

L'Italia è ormai divenuta una nazione multi-etnica e quindi multiculturale. La stabilizzazione del fenomeno migratorio e la formazione di nuove famiglie straniere che portano le tradizioni del Paese di origine determina anche problemi di integrazione culturale con la nostra società. Tra questi, peculiari sono le abitudini alimentari che sono pro-

prie di ogni parte del mondo e di ogni etnia e strettamente connesse alle tradizioni, agli stili di vita e alle credenze religiose di ogni popolo. Tuttavia le popolazioni immigrate, nel loro processo di integrazione culturale con la nostra società, tendono ad acquisire, dopo una prima fase di adattamento, le abitudini alimentari del mondo occidentale, uniformando anche il comportamento nei confronti delle allergie alimentari.

Il Pediatra dovrà pertanto prevenire, con una corretta educazione sanitaria, i rischi correlati alle nuove abitudini alimentari del bambino immigrato. Questi non riguarderanno solo la possibile insorgenza di allergie alimentari ma potranno coinvolgere sia la malnutrizione espressa da ritardo di crescita, rachitismo, anemia ferropriva ecc. legata alla persistenza delle consuetudini alimentari del paese di origine sia, antiteticamente, le malattie degenerative del mondo occidentale (obesità, diabete mellito, malattie cardiovascolari) legate all'acquisizione delle abitudini alimentari dei Paesi industrializzati. Un traguardo ulteriore potrà essere quello di far conoscere ai nostri bambini qualche vantaggio proprio dello stile alimentare degli immigrati.

Occorrerà implementare servizi sanitari che possano, attraverso la ricerca, monitorare la possibilità di sorvegliare le allergie nei bambini immigrati, implementando aree di intervento nella prevenzione se sarà suggerito dalle osservazioni della letteratura¹⁵.

Ulteriori studi sulle popolazioni pediatriche di immigrati potranno contribuire a identificare, se presenti, i fattori ambientali implicati nell'insorgenza delle allergie.

Bibliografia

- ¹ The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- ² Strachan DP. *Hay fever, Hygiene and household size*. *Brit Med J* 1989;299:1259-60.
- ³ Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. *Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study*. *BMJ* 2000;320:412-7.
- ⁴ Powell CVE, Nolan TM, Carlin JB, et al. *Respiratory symptoms and duration of residence in immigrant teenagers living in Melbourne, Australia*. *Arch Dis Child* 1999;81:159-62.
- ⁵ Ormerod LP, Myers P, Prescott RJ. *Prevalence of asthma and "probable" asthma in the Asian population in Blackburn, U.K.* *Respir Med* 1999;93:16-20.
- ⁶ Tobias A, Soriano JB, Chinn S, et al; European Community Respiratory Health Survey. *Symptoms of asthma, bronchial responsiveness and atopy in immigrants and emigrants in Europe*. *Eur Respir J* 2001;18:459-65.
- ⁷ Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. *Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis*. *Allergy* 2010 Nov 18. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02512.x. [Epub ahead of print].
- ⁸ Pelosi U, Porcedda G, Tiddia F, et al. *The inverse association of salmonellosis in infancy with allergic rhinoconjunctivitis and asthma at school-age: a longitudinal study*. *Allergy* 2005;60:626-30.
- ⁹ Cataldo F, Pacchin M, Accomando S, et al. *Dietary habits in children of immigrant families from developing countries: an Italian multicentre study*. *Ital J Pediatr* 2006;32:288-95.
- ¹⁰ Dave ND, Xiang L, Rehm KE, et al. *Stress and allergic diseases*. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:55-68.
- ¹¹ Grassino EC, Guidi C, Monzani A, et al. *Access to paediatric emergency departments in Italy: a comparison between immigrant and Italian patients*. *Ital J Pediatr* 2009;35:1-5.
- ¹² Cataldo F, Accomando S, Fragapane ML, et al. *SIGENP and GLNBI Working Groups on Food Intolerances. Are food intolerances and allergies increasing in immigrant children coming from developing countries?* *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:364-9.
- ¹³ Asseyr AF, Businco L. *Atopic sensitization in children of Somali immigrants in Italy*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:192-6.
- ¹⁴ Venuta A, Rovesti S. *Children feeding practices in Pakistani families immigrant to Italy*. *Pediatr Med Chir* 2009;31:165-7.
- ¹⁵ Chin MH, Alexander-Young M, Burnet DL. *Health care quality-improvement approaches to reducing child health disparities*. *Pediatrics* 2009;124(Suppl 3):S224-36.

Venerdì 8 aprile 2011 - ore 16,00-17,00

SALA STAMPA

La desensibilizzazione orale per alimenti - Update 2011

Coordina
Giampaolo Ricci

Discutono
Giorgio Longo, Elio Novembre

La desensibilizzazione orale per alimenti – Update 2011 – Perché? Quando? Come?

G. Longo

Responsabile del Servizio di Pneumo-Allergologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

La storia

La nostra esperienza con questa, che è stata chiamata in vario modo, induzione della tolleranza per alimenti, "Specific Oral Tolerance Induction" (SOTI) o più semplicemente desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA), è partita molti anni fa, più o meno a metà degli anni '90, quasi per caso, o meglio senza alcuna reale consapevolezza di quello che facevamo, fuori da un progetto di ricerca, ma semplicemente come risultato del più schietto empirismo. Avevamo infatti capito che dopo un test di provocazione orale positivo, e in particolare se la dose assunta dal bambino non era minimale, era sciocco e controproducente sospendere nuovamente l'alimento in causa, perché si poteva raggiungere senza particolari problemi e in tempi rapidi la completa tolleranza, continuando a far assumere a quel bambino dosi progressivamente più alte, partendo da quelle già tollerate.

Questo modo di procedere rappresenta peraltro una sorta di scoperta dell'acqua calda perché non è certamente diverso da ciò che avrebbero fatto da sole le mamme, e che certamente hanno fatto le nonne e le nonne delle nonne, da quando il mondo è mondo (e con questo le allergie alimentari). Nessuno, se non mal consigliato, si fermerebbe o si è mai fermato per tutta la vita su una dieta rigidamente priva di un alimento, specie se fondamentale come il latte, l'uovo o il frumento. Prima o poi, un cucchiaino di Yogurt, un biscotto all'uovo e quant'altro viene inevitabilmente (più o meno consapevolmente) offerto e, se tollerato, continuato ad essere offerto in dose progressivamente più alte. Oggi però esistono gli allergologi, le position paper, le raccomandazioni ufficiali, i challenge con agocannula e in doppio cieco, il Fastjekt a tutti e così via. Un grande polverone che, è difficile negarlo, ha creato tanta confusione.

Così abbiamo fatto per quasi dieci anni, desensibilizzando decine di allergici. Rimanevano esclusi da questo modo di agire quei bambini che clinicamente e al test di provocazione apparivano particolarmente sensibili. Quelli che la reazione anafilattica la fanno anche con dosi minimali dell'alimento, magari al solo odore o al contatto cutaneo. Per questi, che sono poi quelli a maggior rischio di anafilassi fatale e che maggiormente avevano da guadagnare dalla desensibilizzazione, non osavamo fare nulla, e nessuno ha mai osato fare. Allora nei primi anni 2000 abbiamo ideato un protocollo di desensibilizzazione per questi bambini che, per distinguerli dagli altri, abbiamo chiamato "superallergici". Un protocollo che utilizziamo tuttora e che prevede una prima fase da avviare in ricovero ospedaliero, con una agocannula in loco e un medico dedicato. Una fase che, partendo da somministrazioni di dosi infinitesimali, quasi omeopatiche (l'alimento è diluito molte volte in acqua), arriva con aumenti rapidi in appena 10 giorni a somministrare l'alimento naturale indiluito e a dosi non indifferenti (per es. 10-20 ml di latte). Dopo questa che abbiamo etichettato fase "rush" ospedaliera, gli aumenti a domicilio sono molto più lenti e seguono schemi individualizzati sulla risposta (leggi reazioni) del singolo.

I risultati

Dal gennaio 2001 a dicembre 2010 (ultima rilevazione elaborata) sono stati avviati alla DOPA 509 bambini di questi 237 con desensibilizzazione avviata da subito a domicilio, dopo test di provocazione orale in Day Hospital (allergici "normali"), e 272 con ricovero ospedaliero ("superallergici"). 372 sono stati desensibilizzati per il latte; 98 per l'uovo; 27 prima per il latte e in un secondo momento per l'uovo e infine 12 per il frumento. I risultati sono più o meno quelli già pubblicati: un paziente su 10 deve interrompere la DOPA per effetti secondari insistenti e non superabili; molti mantengono assunzioni elevate di alimento, ma non sono ancora in grado di liberalizzare la dieta; almeno un quarto dei casi raggiunge la "dieta libera" entro un anno. Il monitoraggio delle IgE e delle IgG4 specifiche mostra una lentissima riduzione per le prime, senza mai raggiungere una completa negativizzazione, mentre le IgG4 tendono a positivizzarsi rapidamente, ma non sembrano un buon indicatore prognostico in quanto non differenziano quelli che rapidamente arrivano alla tolleranza e quelli che rimangono "bloccati" alle dosi più basse.

I principali problemi

Nessun paziente di questi "superallergici" supera la fase ospedaliera (e nemmeno quella domiciliare) senza aver presentato reazioni allergiche anche di discreta importanza. Nessuno ha richiesto trattamenti di vera emergenza, ma l'uso dell'adrenalina è all'ordine del giorno. Questo lo sottolineo in quanto la nostra decisione di limitare la DOPA ai soli alimenti principali (latte, uovo e frumento) discende da una attenta valutazione dei costi e benefici, ovvero dei rischi di una ingestione accidentale *versus* i rischi della DOPA. In altre parole con alimenti meno ubiquitari e più facilmente evitabili (vedi pesci o frutta secca) il percorso di desensibilizzazione appare eticamente discutibile.

Pur con queste limitazioni facendo così, e pur avendo avuto, dopo la pubblicazione nel 2008 del nostro lavoro, un seguito in altri Centri di Allergologia Pediatrica, siamo oggi sommersi dalle richieste provenienti da tutte le regioni d'Italia. La lista di attesa per una desensibilizzazione arriva oggi a fine estate 2010. A questo proposito segnaliamo le numerose richieste di desensibilizzazione che ci pervengono da pazienti di età adulta che non hanno trovato servizi disponibili per questo intervento.

Attualmente non riusciamo a ricoverare più di due bambini alla settimana e questi, sommati al numero di quelli che sono ancora nella fase degli aumenti domiciliari, rappresentano un carico di lavoro non più superabile (vedi contatti telefonici che arrivano ai numeri dedicati in tutte le ore e in tutti i giorni dell'anno). È proprio l'organizzazione e la forza lavoro necessaria che rappresenta l'aspetto più critico del "progetto DOPA".

L'adrenalina per via aerosolica

Da molti anni abbiamo adottato in caso di reazione allergica dopo ingestione delle dosi programmate di alimento un protocollo di intervento che prevede l'utilizzo dell'adrenalina per via aerosolica già nelle primissime fasi, ai primi sintomi della reazione allergica. La somministrazione dell'adrenalina per via aerosolica (1 ml ogni 10 kg in soluzione fisiologica per un volume minimo di 3 ml) si è dimostrata nel tempo un insostituibile strumento terapeutico, tanto che ci verrebbe da dire, che senza questo non avremmo potuto proseguire con questo progetto. L'adrenalina per via aerosolica ha due grandi fondamentali vantaggi. Il primo è che agisce prontamente sull'ostruzione delle vie





aeree superiori e inferiori, che in età pediatrica rappresenta il motivo primo dell'esito fatale delle reazioni anafilattiche; il secondo è dovuto al fatto che questa modalità di erogazione dell'adrenalina, contrariamente alla via iniettiva, viene utilizzata tempestivamente, senza alcun timore reverenziale verso il farmaco, timore che sappiamo bene non vede esenti gli stessi operatori sanitari. Da quando usiamo in prima battuta l'adrenalina per via aerosolica non abbiamo praticamente più avuto necessità di usare quella iniettiva.

Tolleranza "a metà strada"

Una importante acquisizione culturale che abbiamo potuto acquisire con questa esperienza di DOPA è l'aver osservato come l'allergia e la tolleranza non sono un tutto o un nulla, ma sono sempre coesistenti e così può succedere che lo stesso alimento sempre mangiato, se introdotto in dosi, circostanze o per vie diverse dall'usuale può scatenare una reazione allergica anche grave.

Una frequente condizione che smaschera la potenziale allergia alimentare di un soggetto è lo sforzo fisico. Succede che bambini che già tollerano senza problemi una certa quantità di latte (o altro alimento) se dopo l'ingestione della dose di alimento prevista, fanno uno sforzo fisico, come può essere una corsa, producono una reazione allergica che altrimenti non avrebbero manifestato. Esattamente come nella più nota FDEIA (Food Dependent Exercise Induced Anaphylaxis).

Allo stesso modo abbiamo osservato che anche ogni fatto infettivo, respiratorio o intestinale, può favorire una reazione allergica (spesso limitata alla sola orticaria e/o angioedema).

Come pure se le dosi desensibilizzanti vengono troppo ravvicinate la seconda produce più facilmente le reazioni (come se la prima favorisse una maggiore permeabilità/assorbimento intestinale). Infine l'alimento già ben tollerato quando ingerito può dare sintomi reaginici immediati se viene inalato (odore) o se arriva su altra mucosa respiratoria come quella nasale (per un vomito per esempio).

Le crisi di gastralgia tardive e la via sublinguale

Alcuni bambini che hanno superato la fase iniziale "rush" ospedaliera, hanno dovuto interrompere la DOPA per l'instaurarsi di una ingravescenza gastralgia non responsiva al Gastrofrenal, né ad altri interventi terapeutici e di prevenzione adottati. In questi casi abbiamo adottato un protocollo di desensibilizzazione diverso, di tipo sublinguale. Il latte o altro alimento (di norma 2 ml) viene mantenuto in bocca per un paio di minuti e poi sputato. Dopo qualche mese, il bambino viene invitato progressivamente a deglutire e a riprendere con l'aumento progressivo delle dosi. Almeno la metà dei casi hanno potuto superare in questo modo lo scoglio di quella che noi crediamo sia una vera e propria gastrite eosinofila (documentata in un caso con biopsia).

Nel follow-up di questi casi non abbiamo invece mai riscontrato un coinvolgimento negativo e peggiorativo dell'eczema, né dell'asma. La fabbrica dei superallergici

Per finire mi preme sottolineare come dalla attenta raccolta dell'anamnesi di tutti i casi avviati alla desensibilizzazione orale (superallergici) sia emerso che più della metà dei bambini che sono diventati superallergici avevano nei primi mesi di vita già assunto il latte senza alcuna reazione reaginica, nel 75% dei casi la sospensione del latte è stata fatta per cercare di migliorare il controllo della dermatite atopica, altre volte per disturbi ancora più improbabili (coliche, disturbi del sonno, o semplicemente per il riscontro di una prick positività isolata).

Questo malcostume della dieta facile lo abbiamo definito come "la fabbrica dei superallergici" e crediamo vada fortemente combattuto e censurato. Purtroppo sono proprio gli allergologi che si trovano in prima fila per questa colpa.

Bibliografia

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.

Longo G, Barbi E, Meneghetti R, et al. *Anafilassi da allergia alle proteine del latte vaccino: clinica, storia naturale, challenge e desensibilizzazione orale.* Medico e Bambino 2004;23:20-9.

La desensibilizzazione orale per alimenti

E. Novembre,

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

Il 6-8% dei bambini soffre di allergia alimentare nei primi tre anni di vita. La prevalenza di tale disordine tende a decrescere con l'età, in particolare, l'80% dei bambini allergici al latte vaccino che una delle più comuni allergie alimentari, tollerano tale alimento entro il quinto anno di vita.

Con il termine "allergia alimentare" si intende una risposta immunologica aberrante verso alcune proteine contenute negli alimenti, con conseguente insorgenza di manifestazioni cliniche quali anafilassi, orticaria/angioedema, dermatite atopica, rinocongiuntivite, asma, sindrome orale-allergica e sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea, gastroenterite allergica eosinofila e reflusso gastroesofageo).

Ancora oggi, il trattamento standard dell'allergia alimentare è rappresentato dalla dieta d'esclusione, nonostante nuovi approcci terapeutici e/o farmacologici siano in fase di sperimentazione. Tra questi, la desensibilizzazione orale sembra essere una procedura molto promettente da utilizzare in casi particolari.

La *desensibilizzazione orale ad alimenti* (DO) consiste nella lenta e graduale somministrazione di quantità progressivamente crescenti dell'alimento in causa in soggetti con storia di reazioni immediate gravi di tipo allergico confermate dalla valutazione allergologica. Lo scopo è quello di far sì che l'organismo "tolleranti" pian piano l'alimento a cui è allergico. La desensibilizzazione viene svolta in ambiente ospedaliero, in regime di ricovero o Day Hospital (in special modo durante le fasi di incremento delle dosi) in modo da poter attuare un intervento tempestivo qualora si verificassero eventi avversi tra cui anche lo shock anafilattico. A questo scopo viene posizionata anche una agocannula. In alcune fasi la desensibilizzazione viene svolta anche a casa, con dosaggi dell'alimento precisi forniti dal medico. La desensibilizzazione orale per alimenti è una procedura non completamente standardizzata: vi sono diversi schemi di attuazione, più o meno rapidi e più o meno rischiosi, da concordare con i genitori in base alle caratteristiche cliniche ed allergologiche del soggetto da desensibilizzare. In generale i tempi di attuazione possono essere molto lunghi (anche mesi) e l'impegno per la famiglia e le strutture ospedaliere elevato.

La desensibilizzazione è una procedura che comporta un significativo numero di reazioni indesiderate (orticaria, prurito ed edema delle labbra, mal di pancia, tosse, asma e difficoltà a deglutire), che sono nella grande maggioranza dei casi facilmente gestibili con la terapia, e che hanno la tendenza a diminuire nel tempo per frequenza ed entità. In alcuni casi però è possibile anche l'insorgenza di reazioni gravi, che comunque in ambiente ospedaliero possono essere gestite nel modo migliore. In alcuni casi reazioni indesiderate possono insorgere anche nella fase di desensibilizzazione condotta a domicilio del paziente. Nella fase di trattamento domiciliare si cerca di ridurre il rischio al minimo con somministrazioni giornaliere molto inferiori a quelle tollerate in ospedale. È compito del medico fornire adeguate informazioni scritte sul trattamento delle eventuali reazioni e sul fatto che alcuni fattori (infezioni, sforzo fisico) possono facilitare reazioni non prevedibili.

In genere con la DO si riesce a ottenere buoni risultati (tolleranza completa o parziale all'alimento) in circa l'80% dei casi. In circa il 20% dei pazienti tuttavia questo tipo di trattamento deve essere sospeso per reazioni frequenti e/o non prevedibili. La decisione di una eventuale sospensione è affidata alla valutazione medica globale del costo-beneficio della procedura.

Va sottolineato quindi che la DO non può essere considerata una procedura terapeutica di normale routine. Essa, in considerazione della sua complessità e della significativa possibilità di effetti indesiderati, va presa in considerazione solo per alimenti comuni (latte, uovo), per i quali i rischi potenziali di una assunzione involontaria



sono elevati, e quindi la famiglia è sottoposta ad un carico ansioso non sopportabile, oppure quando non è possibile assicurare una dieta di eliminazione rigorosa (problemi familiari, adolescenti non collaborativi). Il ricorso a questa procedura deve essere deciso caso per caso, congiuntamente fra medico e familiari, dopo attenta valutazione del rapporto fra benefici e rischi, in strutture capaci di assicurare un elevato grado di esperienza specifica e di sicurezza. Si richiede infine una stretta collaborazione fra medico e paziente e genitori, e una aderenza rigorosa alle raccomandazioni mediche

è fondamentale per la sicurezza del paziente ed il buon esito della desensibilizzazione.

Bibliografia

- Kaneko H, et al. *Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: comparison with reported protocols*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:538-9.
- Scurlock AM. *An update on immunotherapy for food allergy*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:587-93.
- Vickery BP, Burks W. *Oral immunotherapy for food allergy*. *Curr Opin Pediatr* 2010 Sep 16 [Epub ahead of print].

Sabato 9 aprile 2011 - ore 9,00-11,00

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

Cute e malattie immunoallergiche

Conducono

Elena Galli, Salvatore Vendemmia

La cute come organo immune

G.L. Marseglia, A. Licari

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia

La cute presenta numerose attività funzionali. Una delle più importanti è la funzione di barriera di protezione nei confronti dell'ambiente esterno, garantita dai cheratinociti epidermici; il loro continuo turnover cellulare assicura il mantenimento dell'integrità dell'epidermide e costituisce un efficiente ostacolo in grado di limitare anche la perdita di acqua e di elettroliti verso l'esterno. La presenza dei melanociti epidermici assicura la funzione di difesa nei confronti delle radiazioni ultraviolette (UV); la matrice extracellulare del derma conferisce l'attività di tensione elastica; inoltre la cute costituisce l'organo effettore principale del mantenimento dell'omeostasi termica e dell'equilibrio idroelettrolitico; infine, attraverso la rete delle terminazioni nervose, consente le fondamentali attività sensoriale, conoscitiva e di comunicazione. mastociti

Recentemente è stata definita una nuova attività funzionale, cioè quella immunologica. La cute, infatti, può dare inizio a risposte infiammatorie e immunitarie verso sostanze potenzialmente nocive che vengono a contatto con essa per penetrazione dall'esterno (proteine batteriche, micetiche, virali, apteni) o per diffusione ematogena da altri distretti dell'organismo o formati al suo interno (prodotti del metabolismo di alcuni farmaci). I principali protagonisti di questo scenario sono i cheratinociti, le cellule di Langerhans (CL), le cellule dendritiche cutanee (CD), i linfociti cutanei, i mastociti e le cellule endoteliali (CE); queste popolazioni cellulari, tra loro integrate e correlate nel cosiddetto sistema immunitario cutaneo (*skin immune system*), possono esercitare effetti biologici non solo a livello cutaneo ma anche a distanza.

I *cheratinociti*, che costituiscono la popolazione cellulare epidermica numericamente più rappresentativa, sono in grado non solo di sintetizzare i principali costituenti molecolari della barriera epidermica, ma anche di intervenire attivamente nella regolazione delle reazioni infiammatorie immunomediata della cute: possono infatti esprimere molecole MHC di I classe e, in particolari condizioni di attivazione, anche molecole di II classe e alcune molecole di adesione come LFA-3 (*Leukocyte Functional Antigen 3*) e ICAM-1 (*Intercellular Adhesion molecule 1*) che interagendo con i loro ligandi naturali sui leucociti e producendo una moltitudine di chemochine, fattori di crescita e citochine richiamano nell'epidermide cellule dendritiche, linfociti T e altri leucociti; possono liberare fattori in grado di modulare la funzione

delle cellule di Langerhans, oltre che l'accumulo, la sopravvivenza e l'attivazione di linfociti T nella cute; esprimono inoltre sulla loro membrana i TLR (*Toll-Like Receptors*), soprattutto di tipo 1, 2 e 5 che hanno un ruolo determinante nell'immunità innata in quanto, essendo in grado di riconoscere sequenze specifiche espresse dalla maggior parte dei microrganismi patogeni, attivano la produzione di peptidi antimicrobici (tra cui *beta-defensine 1-3* e *catelecidine LL-37*) e di citochine e chemochine, come IL-8, considerata il più potente fattore chemotattico per i granulociti neutrofilii.

Le *cellule dendritiche* (CD) della cute e le *cellule di Langerhans* (CL) hanno una funzione essenziale nell'induzione delle risposte immunitarie primarie, essendo in grado di presentare l'antigene ai linfociti T e di attivare quindi la risposta linfocitaria nei confronti sia di neoantigeni cutanei che di antigeni già riconosciuti, inibire una risposta immune parzialmente dannosa nei confronti di antigeni cutanei non pericolosi e attivare l'immunità naturale attraverso l'interazione tra peptidi microbici e TLR.

Nella cute umana normale sono presenti numerosi linfociti che appartengono prevalentemente al fenotipo T (*linfociti T cute-specifici*) e sono localizzati soprattutto in sede perivascolare nel derma (98%) e solo in piccola quantità nell'epidermide (2%); la caratterizzazione immunofenotipica di queste cellule ha permesso di rilevare che la maggior parte dei linfociti perivascolari dermici sono da considerarsi cellule memoria.

I *mastociti*, dislocati prevalentemente in sede perivascolare, svolgono un ruolo decisamente rilevante nella regolazione delle reazioni immunoflogistiche acute e croniche; essi, infatti, contengono nei loro granuli citochine preformate in grado di attivare le cellule endoteliali e di modulare la differenziazione dei linfociti T. Inoltre, una volta attivati, i mastociti sintetizzano chemochine e citochine che promuovono il reclutamento e l'attivazione di vari leucociti; infine, essi contraggono stretti rapporti anatomici e funzionali con le *terminazioni nervose peptidergiche* che, oltre a veicolare informazioni nocicettive, sono in grado di rilasciare perifericamente peptidi neuroregolatori (sostanza P, VIP, CGRP ovvero calcitonin gene-related peptide) con importanti funzioni nell'induzione e regolazione della flogosi.

Le *cellule endoteliali* (CE), che rivestono la superficie interna dei vasi dermici, sono provviste di numerose attività biologiche, le più importanti delle quali sono la sintesi e la secrezione all'esterno di numerose molecole: componenti della matrice extracellulare, fattori della coagulazione, sostanze ad attività vasodilatante, fattori di crescita e mitogeni cellulari, citochine, chemochine e molecole di adesione; in



condizioni di attivazione, inoltre, esse sono in grado di esprimere sulla loro membrana molecole di classe II e recettori per chemochine, per l'Fc delle IgG e per il C3 del complemento. Le cellule endoteliali, infine, costituiscono una barriera selettiva in grado di regolare il traffico cellulare tra torrente circolatorio e tessuti attraverso l'espressione sulla loro superficie di numerosi recettori, come quelli che possono riconoscere gli homing receptors dei linfociti, oppure le molecole di adesione presenti sulla membrana dei granulociti e dei monociti.

Le varie popolazioni cellulari che compongono il sistema immunitario cutaneo costituiscono una vera e propria unità integrata e interattiva, che da un lato mette in relazione l'organismo con l'ambiente esterno e dall'altro deve fornire una protezione adeguata nei confronti di agenti ambientali potenzialmente dannosi. Un'alterazione persistente, per motivi genetici e/o acquisiti, della regolazione reciproca di tali componenti è alla base di diverse patologie della cute che trovano estrinsecazione anche in età pediatrica.

Bibliografia

- Novak N, Koch S, Allam JP, et al. *Dendritic cells: Bridging innate and adaptive immunity in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:50-9.
- Terhorst D, Naderi Kalali B, Ollert M, et al. *The role of Toll-Like Receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases*. Am J Clin Dermatol 2010;11:1-10.
- Valeyev NV, Hundhausen C, Umezawa Y, et al. *A systems model for immune cell interactions unravels the mechanism of inflammation in human skin*. PLoS Comput Biol 2010;6:e1001024.
- Wollenberg A, Klein E. *Current aspects of innate and adaptive immunity in atopic dermatitis*. Clin Rev Allergy Immunol 2007;33:35-44.

La DAC nel bambino

E. Nettis*, E. Di Leo***, P. Delle Donne*, P. Fantini*, M. Distaso*, F. Mero*, A. Ferrannini*, A. Vacca****

*U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica, Policlinico di Bari; **U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti; ***Dipartimento di Medicina Interna Oncologia Clinica, Policlinico di Bari

La dermatite allergica da contatto (DAC) è una delle malattie cutanee più comuni osservate nella pratica medica quotidiana, può essere considerata come la forma "cutanea" più tipica di allergia. La DAC deve essere distinta dalle dermatite da contatto irritante (DIC), in cui il meccanismo patogenetico non coinvolge una risposta immunologica. La differenziazione non è sempre facile perché la DAC, la DIC ed altre eruzioni eczematose mostrano molti aspetti in comune. Nei bambini affetti da DAC anche fattori irritativi specifici possono influenzare l'insorgenza, il decorso clinico e modificare l'aspetto delle lesioni cutanee. Al contrario, la DAC può sovrapporsi ad un quadro che inizialmente si presenta come una chiara dermatite primitiva.

È caratterizzata da lesioni polimorfe che si accompagnano a prurito e che possono essere diverse morfologicamente in funzione delle fasi evolutive della malattia. Spesso recidiva in relazione a successive esposizioni alla noxa allergogena.

La DAC è molto rara al di sotto dei primi tre anni di età e la sua incidenza tende ad aumentare progressivamente con la crescita. Viene riportata una percentuale di positività al patch test variabile dal 14% al 70%, con una rilevanza delle reazioni positive compresa tra il 20% e il 92% dei casi. Le differenze nelle percentuali di reattività al patch test evidenziate in questi studi sono dipese dai diversi criteri di inclusione della popolazione studiata: età, sesso, bambini normali o con storia di allergia da contatto o con dermatite atopica. In particolare, l'incidenza di allergia da contatto nei bambini con dermatite atopica può essere più bassa, uguale o più alta di quella in non atopici.

In definitiva, si ritiene che l'esatta incidenza e prevalenza di DAC nei bambini sia tuttora non ben conosciuta.

Gli apteni responsabili di DAC variano a seconda delle differenze sociali e geografiche.

Gli agenti che inducono la più alta incidenza di allergia da contatto in età pediatrica sono: nichel, cromo, lanolina, efilendiamina, profumi, balsamo del Perù, neomicina, timerosal, mercurio-cromo, coloranti e resine.

Le più comuni fonti di nichel sono gli accessori metallici (cerniere, bottoni, fibbie) e la bigiotteria. Nei bambini sensibilizzati al nichel è possibile evitarne il contatto diretto con la cute attraverso la copertura degli oggetti metallici con plastica, vernice o lacca.

Inoltre il nichel è presente in leghe per protesi odontoiatriche ed ortopediche e nelle montature di occhiali, nei cosmetici utilizzati per la cura dell'igiene del bambino. La causa principale dell'alta frequenza di allergia al nichel in età pediatrica è rappresentata dal piercing al lobo auricolare, il nichel si libera da strumenti impiegati per l'esecuzione del foro, da fermagli e orecchini di acciaio inossidabile, di argento e placcati in oro. Per ridurre la possibilità di sensibilizzazione è raccomandabile l'uso di apparecchiature per la foratura del lobo auricolare costituite da leghe metalliche ipoallergeniche.

Il nichel è contenuto in gran parte degli alimenti e l'introduzione di questi nei soggetti allergici può indurre in alcuni casi sintomi gastrointestinali (distensione addominale, dolore addominale, nausea, diarrea e/o stitichezza) e/o eruzioni cutanee (rush maculo-papuloso, rush orticarioso). In questi casi si parla di SNAS (Sindrome sistemica da allergia al nichel) che può essere trattata con il vaccino per il nichel. Il nichel si può liberare da tegami in metallo (es. acciaio inossidabile) durante la cottura dei cibi soprattutto se gli alimenti, come il pomodoro, sono in grado di produrre un pH acido. Infine va ricordata la presenza di minime quantità di nichel nei gessetti usati a scuola.

La risposta immune nella DAC riconosce una fase di induzione o sensibilizzazione durante la quale l'aptene, penetrato nell'epidermide e coniugato alle proteine, viene catturato dalle cellule di Langerhans legandosi a livello della loro superficie cellulare in associazione al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) tipo II e presentato ai Linfociti T helper CD4+. Le cellule T vengono attivate e migrano ai linfonodi regionali dove generano cloni T cellulari aptene-specifici sia regolatori che effettori che fungeranno da cellule memoria ed effettori. Le cellule T sensibilizzate torneranno a livello della cute dove svolgeranno il ruolo di sentinella in caso di successiva esposizione all'aptene. La successiva fase di elicitazione fa seguito alla riesposizione del soggetto sensibilizzato all'allergene con riconoscimento della sostanza da parte dei linfociti T effettori e dai cheratinociti che, a seguito del contatto con l'aptene, rilasciano numerose citochine (INF- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5 IL-10 IL-13) che amplificano la risposta infiammatoria inducendo il danno cutaneo.

La DAC, che si localizza inizialmente nella sede in cui è avvenuto il contatto con l'aptene, ha diverse fasi evolutive caratterizzate da prurito di intensità variabile, ciascuna delle quali può essere considerata come una particolare varietà clinica di eczema.

Nella fase acuta esistono vari gradi di eritema, edema e papulo-vescicolazione. Nella fase cronica la struttura della cute è già stata alterata in maniera significativa dalle lesioni indotte dalla risposta allergica da contatto e da quelle provocate dallo sfregamento e dal grattamento della cute che conseguono al prurito. Clinicamente, le eruzioni papulo-vescicolari sono molto meno evidenti e possono essere anche del tutto assenti. Sono evidenti, invece, aspetti di lichenificazione, ispessimento ed iperpigmentazione in associazione a gradi variabili di eritema. Le manifestazioni cutanee, quindi, variano a seconda della fase evolutiva ma più spesso sono polimorfe.

Un aspetto clinico particolare si evidenzia nei bambini con allergia al nichel e si manifesta attraverso un eczema con micropapulo-vescicole a sede follicolare, poco essudanti e su base scarsamente eritematosa.

Nei bambini le sedi più colpite risultano essere gli arti inferiori in particolare i piedi in rapporto al allergeni presenti in scarpe o calze, le mani e il volto anche se talvolta l'eczema può presentarsi in maniera diffusa.



La DAC dalla sua localizzazione primitiva può in tempi successivi estendersi ad altre aree, esposte o anche non esposte. In quest'ultimo caso, la persistenza del contatto dell'aptene sul focolaio primitivo porta alla comparsa di lesioni eczematose a disposizione simmetrica in altre sedi ove non vi è il contatto diretto.

La DAC può interessare in rari casi tutta la superficie cutanea (eritrodermia eczematosa) e può complicarsi per sovrapposizione piogenica.

Il quadro istologico varia in funzione della fase evolutiva. Nella fase acuta si rileva spongiosi, vescicole spongiotiche, paracheratosi focale e vasodilatazione capillare a livello del derma superficiale con un modesto infiltrato prevalentemente linfocitario che dalla parete dei vasi migra verso l'epidermide dando luogo a exocitosi. Nelle forme croniche si osservano focolai di spongiosi, spesso assenza di vescicole, epidermide acantotica e abbondante infiltrato dermico.

Un'anamnesi selettiva ed un'indagine attenta sono d'importanza fondamentale per la diagnosi di DAC. Un'anamnesi che dia delle informazioni utili sulla DAC deve basarsi sulle caratteristiche clinico-morfologiche riferite, deve indagare sull'uso di sostanze usate quali medicinali topici, cosmetici, metalli e tessuti. D'importanza fondamentale è l'esame obiettivo. La distribuzione delle lesioni spesso suggerisce la causa o le cause possibili. Una dermatite a livello dei lobi auricolari (orecchini) in un bambino suggerisce la possibilità di un'allergia al nichel così come una dermatite a livello del polso (braccialetto), del dorso (fibbia del reggiseno), del naso (montatura degli occhiali), dei piedi (fibbia delle scarpe). Inoltre, la distribuzione e l'aspetto della dermatite possono contribuire a determinare se il bambino ha una DAC, una dermatite costituzionale o una associazione delle due.

La diagnosi di allergia da contatto deve sempre essere confermata mediante i patch test.

Il test epicutaneo o patch test (PT) è un test *in vivo* indicato per la diagnosi eziologica della DAC, costituendo, ancora oggi, l'unica metodica in grado di confermare o meno il sospetto diagnostico attraverso l'individuazione diretta dell'agente eziologico.

È necessario che tale pratica diagnostica sia affidata all'esperienza di specialisti, in quanto richiede competenza e accuratezza nella scelta degli allergeni da testare, nella loro preparazione, nell'applicazione, nella successiva rimozione, nella lettura e nell'interpretazione dei risultati alla luce della rilevanza clinica delle reazioni.

L'esame istopatologico previa biopsia cutanea non è in genere necessario, ma può risultare utile per discriminare un'eczema da contatto da fenomeni secondari di eczematizzazione di altre dermatosi.

La diagnosi differenziale della DAC si pone con la DIC, la dermatite seborroica, la psoriasi e la dermatite atopica.

La prognosi della DAC è in genere buona ed è legata alla sua variabile evoluzione.

Il trattamento locale prevede nella fase acuta, essudante, l'utilizzo di impacchi astringenti in un secondo tempo di paste assorbenti. Nelle fasi in cui prevalgono eritema, infiltrazione e desquamazione, giovano le paste grasse a cui possono essere aggiunti agenti cheratolitici.

Le preparazioni cortisoniche per uso topico forniscono ottimi risultati soprattutto nelle forme acute, episodiche e nelle forme lichenificate. È preferibile l'uso di cortisonici a potenza medio-bassa.

Nelle forme impetiginizzate, accanto all'antibiotico terapia generale ove occorra, possono trovare efficace impiego gli antibiotici topici.

Gli antistaminici anti-H1 per via generale esercitano una costante e spiccata azione nei confronti del prurito. I corticosteroidi per via generale sono indicati nei casi diffusi e resistenti o in caso di eritrodermia.

Bibliografia

Angelini G, Vena GA. *Manuale di Dermatologia*. Roma: Universo 1985.
 Angelini G, Vena GA. *Dermatologia professionale ed ambientale*. Vols. 1-3. Brescia: ISED 1997, 1999.
 Minciullo PL, Di Leo E, Nettis E et al. *The role of dental series patch tests in oral mucosal diseases*. *Dermatitis* 2010;21:123-4.
 Nettis E. *Reazioni allergiche da contatto*. In: Favia G, Nettis E, eds. *Allergie e reazioni avverse in Odontostomatologia*. Torino: MD Press 2009.

Nettis E, Assennato G, Ferrannini A, et al. *Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms*. *Clin Exp Allergy* 2002;32:441-7.

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

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

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

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

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

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

Nettis E, Vacca A. *Allergia al lattice*. Milano: Hippocrates 2009.

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

Pigatto P, Martelli A, Marsili C, et al. *Contact dermatitis in children*. *Ital J Pediatr* 2010;36:2.

L'orticaria vasculitica

F. Cardinale*, I. Chinellato*, M.F. Mastrototaro**, A.R. Cappiello**,

D. Posa*, P. Piccarreta*, T. Tronci*, G. Nardella***

UOC di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Giovanni XXIII", Bari;* *Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari;* ****Clinica Pediatrica, Università di Foggia*

L'orticaria vasculitica (OV) rappresenta un'entità piuttosto rara, che si ritiene ricopra meno del 5% di tutte le forme di orticaria cronica (OC) dell'adulto. L'età di maggiore incidenza sembra essere quella della IV-V decade di vita, con un rapporto F/M di 2:1. I casi di OV in età pediatrica riportati nell'intera letteratura sono meno di 10, ma è plausibile che le forme meno severe non vengano segnalate. Nell'ambito degli studi osservazionali di coorte sulla OC del bambino (comprendenti un totale di 734 pazienti), solo in un caso potrebbe essersi trattato di una OV. Pertanto, la quasi totalità delle conoscenze su questa patologia deriva da studi sull'adulto.

L'eziologia della OV è virtualmente sconosciuta (idiopatica), sebbene siano riportati casi secondari alla esposizione a tossici (es. formaldeide), farmaci o malattie infettive (es. epatite C, mononucleosi). Quantunque la maggior parte delle forme di OV sia "primitiva", forme associate a malattie mieloproliferative o epifenomeno di malattie autoimmuni multiorgano sono anche state segnalate (forme "secondarie"). Pertanto, l'OV può manifestarsi come espressione di una patologia puramente cutanea ovvero anche di una malattia multisistemica.

Tradizionalmente si distinguono 3 forme di OV (in ordine crescente di severità):

1. OV normocomplementemica (OVN);
2. OV ipocomplementemica (OVI);
3. Sindrome da OV ipocomplementemica (SOVI).

In generale, le forme ipocomplementemiche presentano una maggiore severità e un carattere multiorgano, che nella SOVI assume quadri "LES-like". Ancora oggi è dibattuto se queste forme rappresentino un continuum di un'unica malattia con un diverso spettro di severità, oppure entità cliniche separate tra di loro, senza possibilità di transizione tra una forma e l'altra, come sostengono altri Autori.

La fisiopatologia dell'OV è quella di una vasculite da immunocomplessi (aumentati nel 30-75% dei casi di OV). Sebbene l'Ag di questi complessi Ag-Ab non sia identificabile nella larga maggioranza dei casi, in alcuni pazienti, soprattutto nelle forme ipocomplementemiche, è stata dimostrata la presenza di autoanticorpi anti-C1q, in analogia con il LES. È stato dimostrato che questo autoanticorpo (una IgG2,



più raramente una IgM) lega lo stesso domain "collagen-like" del C1q implicato nel LES, a dimostrazione delle forti analogie patogenetiche tra quest'ultima patologia e i quadri più severi di OV. Alla formazione di precipitine anti-C1q seguirebbe l'attivazione del C per la via classica, il reclutamento e l'attivazione di elementi cellulari della flogosi, specialmente neutrofilii, e lo sviluppo di una malattia da ipersensibilità del III tipo, legata al deposito di immunocomplessi all'interno e alla periferia della parete vascolare.

Anatomopatologicamente, le lesioni dell'OV rispondono al quadro di una vasculite leucocitoclastica, con rigonfiamento delle cellule endoteliali, stravaso di GR, infiltrati perivascolari di PMN e presenza di PMN frammentati e dal nucleo picnotico o polverulento (= leucocitoclasia), con deposito di fibrina all'interno e all'esterno della parete vascolare. Ancora oggi, peraltro, non esiste un accordo unanime per definire i criteri istopatologici di vasculite leucocitoclastica. Alcuni autori hanno accettato la presenza di segni di infiammazione delle venule post-capillari, in assenza di depositi di fibrina e leucocitoclasia, come sufficiente per formulare una diagnosi di OV. Altri Autori, adoperando criteri istopatologici poco stringenti per la diagnosi di OV, hanno riscontrato aspetti vasculitici anche in adulti con OC di tipo comune e lesioni cutanee non emorragiche, di durata < 24 ore.

Clinicamente l'OV si manifesta con placche eritematose, spesso, ma non costantemente, pruriginose, talora accompagnate da senso di tensione o bruciore, senza preferenza di sede, e tipicamente fisse, aventi cioè una durata > 24 ore. Le lesioni possono anche accompagnarsi ad angioedema e lasciano il posto solitamente a lesioni purpuriche o iperpigmentate. In alcuni casi le manifestazioni cutanee dell'OV possono presentarsi come *livedo reticularis*, eritema multiforme o, molto raramente, bolle. Può coesistere il fenomeno di Raynaud.

Le manifestazioni extracutanee comprendono: febbre, artralgie/artrite (solitamente non erosiva), glomerulonefrite o nefrite interstiziale, uveite/episclerite, manifestazioni polmonari (dispnea, tosse, emottisi, talora con evoluzione in Chronic Lung Disease), cardiache (pericardite, valvulopatia con sindrome di Jaccoud), sintomi gastro-intestinali (diarrea, vomito, dolore addominale) e/o a carico del SNC o del SNP (meningite asettica, pseudotumor cerebri, mielite trasversa, paralisi dei nervi cranici, vasculite dei vasi cerebrali).

Nell'ambito delle patologie sistemiche associate alle forme "secondarie" di OV, vanno in particolare segnalate il LES e la sindrome di Sjögren (in alcune casistiche fino al 30% dei casi di malattia di Sjögren presentava un'OV in associazione). La differenziazione rispetto al LES si basa, nelle forme multi-organo, sulla mancanza dei pattern sierologici specifici di questa malattia e sulla mancanza dei criteri ARA necessari per formulare la diagnosi di LES.

Sono stati anche segnalati casi di mastocitosi cutanea con aspetti di OV.

Rare patologie associate alla OV sono la sindrome di Cogan, la sindrome di Muckle-Wells, la sindrome di Jaccoud e la sindrome di Schnitzel.

La durata della malattia è solitamente limitata. Comunque, nell'adulto sono segnalati casi di OV con durata fino a 23 anni.

La diagnosi di OV verte sulla biopsia cutanea, meglio su lesioni di recente insorgenza. In alcuni casi sono necessarie biopsie seriate. In letteratura, come sopra esposto, sono stati adoperati criteri istopatologici differenti nei diversi lavori per formulare la diagnosi di OV. In generale, criteri minimi per la diagnosi sono considerati la presenza di leucocitoclasia e/o di depositi di fibrina. L'immunofluorescenza diretta solitamente dimostra la presenza di depositi di C, immunoglobuline e immunocomplessi a livello della membrana basale, nonché all'interno e alla periferia dei vasi.

Il sospetto clinico, comunque, basato sulla persistenza delle singole lesioni > 24 ore e la coesistenza di sintomi a carico di altri organi o

apparati, può essere suffragato dalla presenza di una elevazione degli indici di flogosi (VES, PCR), di una riduzione del C3 o del C4 (normali peraltro nelle forme di OVN), di positività degli ANA e, più in generale, di una compresenza di elementi clinici o di laboratorio che depongono per una patologia sistemica in un paziente con OC e manifestazioni pomfoidi a lenta risoluzione o discromiche.

Criteria maggiori	Criteria minori
Durata delle lesioni > 6 mesi	Vasculite leucocitoclastica
Ipocomplementemia	Artralgie / artrite Uveite o episclerite Glomerulonefrite Dolore addominale Precipitine anti-C1q +

Per la SOVI sono stati proposti da alcuni autori i seguenti criteri diagnostici:

Diagnosi di SOVI: 2 criteri maggiori + 2 criteri minori. Criteri di esclusione: crioglobulinemia, anti-DNA+, ANA+ ad alto titolo, HBsAg+, deficit congeniti del C, deficit C1-INH.

La terapia della OV verte sull'utilizzo di anti-H1 per il prurito, quando presente, e soprattutto sull'uso di farmaci "di fondo", dotati di attività antinfiammatoria e/o immunosoppressiva. Ancora oggi non esiste comunque una terapia che risulti universalmente efficace. I glucocorticoidi sono generalmente ritenuti efficaci ma se ne sconsiglia l'uso prolungato in ragione dei noti effetti secondari. Altri farmaci di fondo sono rappresentati dall'indometacina, dapsone, idrossiclorochina e colchicina.

Farmaci immunosoppressori più potenti, ma dotati di maggiori effetti collaterali, come l'azatioprina, la ciclofosfamide o la ciclosporina A, possono essere considerati, da soli o in associazione agli steroidi, nei casi non responsivi ai glucocorticoidi o necessitanti di dosi elevate di questi ultimi per lunghi periodi di tempo.

La plasmateresi può sortire in alcuni casi dei transitori benefici. Negli ultimi anni sono anche comparse in letteratura singole segnalazioni di effetti positivi in singoli pazienti adulti affetti da OV con farmaci biologici, tra cui l'anakinra e il rituximab.

Bibliografia

- Brown N, Carter JD. *Urticarial Vasculitis*. Curr Rheumatol Rep 2007;9:312-9.
- Caffarelli C, Cardinale F, Paravati F. *Urticaria cronica: approccio diagnostico evidence-based*. Linee Guida. Area Pediatrica 2010;6(Suppl):5-26.
- Chang S, Carr W. *Urticarial vasculitis*. Allergy Asthma Proc 2007;28:97-100.
- Davis MDP, Brewer JD. *Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*. Immunol Allergy Clin N Am 2004;24:183-213.
- Greaves MW. *Chronic urticaria in childhood*. Allergy 2000;55:309-3-20.
- Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. *Neutrophilic urticarial dermatosis. A variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature*. Medicine 2009;88:23-31.
- Martini A, Ravelli A, Albani S, et al. *Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe sistemi manifestations*. J Pediatr 1994;124:742-4.
- Renard M, Wouters C, Proesmans W. *Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementaemic urticarial vasculitis*. Eur J Pediatr 1998;157:243-5.
- Soylu A, Kavukcu S, Uzuner N, et al. *Systemic lupus erythematosus presenting with normocomplementemic urticarial vasculitis in a 4-year-old girl*. Pediatr Int 2001;43:420-3.
- Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. *A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients*. Clin Exp Dermatol 2008;34:166-70.
- Wisniewski JJ. *Urticarial vasculitis*. Curr Opin Rheumatol 2000;12:24-31.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria*. Allergy 2009;64:1417-26.

Sabato 9 aprile 2011 - ore 11,00-13,00

AULA MAGNA "BENIAMINO ANDREATTA"

L'asma in situazioni particolari

Conducono

Ermanno Baldo, Mario La Rosa

L'asma in gravidanza

A. Boner

Direttore U.O. di Pediatria, Policlinico "G.B. Rossi", Verona

La prevenzione del respiro sibilante nel lattante e nel bambino in età prescolare deve iniziare durante la gravidanza. È noto, infatti, che uno sviluppo polmonare ridotto rappresenta il fattore di rischio principale per successiva comparsa di "wheezing".

È assolutamente doveroso che la madre fumatrice smetta di fumare, è altresì importante che la dieta della gravida sia ben equilibrata, con ottimale apporto di pesce, frutta e verdura fresche. Il lattante ed il bambino in età prescolare dovrà seguire le stesse regole alimentari suggerite per la madre in gravidanza. Sarà anche opportuno cercare di controllare l'esposizione agli allergeni inalanti dell'ambiente domestico, agli inquinanti atmosferici e ai materiali sintetici che aumentano in modo significativo il rischio di sviluppare atopia.

Asma ed infezioni

U. Pelosi, C. Clemente, M. Corpino, S. Galassi, R. Maccioni, E. Montani, C. Solinas

Unità Complessa di Pediatria, Ospedale "S. Barbara", Iglesias ASL 7

Grande attenzione in questi ultimi anni è stata rivolta al rapporto che sembra legare le infezioni e l'asma alla luce del fatto che la frequenza delle malattie allergiche come l'asma continui a crescere, a dispetto di tutti i successi ed i progressi raggiunti in questo campo sulla eziopatogenesi e cura di questa malattia. Diverse ipotesi sono state proposte per cercare di spiegare tutto ciò. In molti lavori è stato osservato che le infezioni delle vie aeree possano essere responsabili di induzione della malattia, di esacerbazioni della stessa, di una progressione sfavorevole, di una sua persistenza e di una scarsa risposta alla terapia. Accanto a questi effetti negativi in alcuni casi è stato ipotizzato che alcune specifiche infezioni, se contratte precocemente nel primo periodo della vita, possano svolgere un ruolo protettivo nello sviluppo delle malattie allergiche ed in particolare dell'asma nelle età successive. Questa teoria "l'ipotesi igienica" attribuisce alla precoce esposizione ad agenti infettivi, nelle prime epoche della vita, la stimolazione e regolazione della risposta immunitaria di tipo protettivo (TH1) nei confronti delle malattie allergiche¹. Di fatti è stato osservato che i batteri a proliferazione intracellulare endosomiale, in particolare il mycobatterio tubercolare e la salmonella, possono contrastare lo sviluppo delle allergie attraverso l'attivazione di meccanismi o sulla fase di induzione (sensibilizzazione) o sulla fase effettiva (reazione allergica) o su entrambe, attivando la produzione di citochine ad azione regolatoria quali IL-10 e TGF- β che facilitano la polarizzazione TH1 e la produzione di IFN- γ .

Maggiori controversie sono comparse in letteratura riguardo al ruolo svolto dai virus respiratori sull'asma (effetto protettivo o induttivo). Alcune discordanze possono essere attribuite alla notevole eterogeneità dei diversi virus, alle modificazioni delle difese immunitarie geneticamente preordinate nei soggetti atopici che determinano una aumentata suscettibilità alle infezioni, sia virali che batteriche e di conseguenza un aumento del rischio di asma. Recentemente è stato osservato che esiste una stretta correlazione tra la comparsa, in età precoce, di episodi ricorrenti di wheezing virus-indotti e lo sviluppo di asma nell'età successiva^{3,4}. Il fatto che molte infezioni respiratorie

possano causare wheezing risulta essere un fattore confondente, perché talvolta porta ad etichettare come asmatici pazienti che in realtà possono presentare sibili solo in occasione dell'evento acuto o una loro persistenza per un determinato periodo della vita. A tale riguardo numerosi studi hanno dimostrato che la bronchiolite, una delle malattie respiratorie del primo periodo della vita, rappresenta un importante fattore di rischio per la ricorrenza del wheezing e per lo sviluppo di asma successivamente⁵. I virus maggiormente implicati nella patogenesi della malattia sono soprattutto il virus respiratorio sinciziale (VRS), il rinovirus (RV) e più recentemente il metapneumovirus⁶. In diversi studi epidemiologici si è documentato che il RV sia stato isolato nei bambini con bronchiolite più frequentemente (48%) rispetto al VRS (21%) e che sia responsabile nel 28% dei casi di bronchiolite che determinano comparsa di asma a 6 anni⁷.

Numerosi studi hanno messo a confronto la morbilità nei confronti dello sviluppo di asma del VRS e del RV; Jackson et al. hanno osservato nei bambini che avevano presentato bronchiolite nel primo anno di vita un rischio di asma a 6 anni 2,6 volte maggiore (OR) se sostenuta da RSV, di 9,8 più elevata se determinata da RV e di 10,0 volte se ad eziologia combinata RV + RSV⁸.

Appare evidente dai lavori comparati in questi anni in letteratura che il RV svolga un ruolo asmogeno superiore a quello degli altri virus compreso l'RSV. Un altro dato che identifica il notevole ruolo del RV come induttore di asma all'età di 6 anni, è l'osservazione che il wheezing ricorrente post-bronchiolite da RV dall'età di 3 anni rappresenti un fattore di rischio 3,4 volte (OR) maggiore della sensibilizzazione nei confronti degli aeroallergeni, mentre l'associazione dell'infezione da RV con la sensibilizzazione aumenta di 9 volte il rischio di asma⁹.

Anche la severità della bronchiolite all'esordio rappresenta un altro fattore che può condizionare l'evoluzione verso l'asma; la severità è correlata sia ai fattori di rischio del bambino, sia alla presenza di alterazioni genetiche della risposta immunitaria nei confronti dei virus¹⁰. Di fatto non tutti i bambini che presentano bronchiolite nel primo anno di vita svilupperanno asma o presenteranno un asma che progressivamente si attenuerà nel tempo; in questi soggetti il wheezing ricorrente può essere considerato il fenotipo di un classico modello asma- non asma.

Ma con quale meccanismo le infezioni contratte nel primo periodo della vita possono esercitare un effetto induttivo sulla comparsa di asma nell'età successive?

I meccanismi immunologici che possano spiegare il ruolo delle infezioni nel determinismo dell'asma post-bronchiolite o LRI non sono completamente chiariti. Le infezioni virali sarebbero in grado di danneggiare la funzione di barriera dell'epitelio delle vie aeree determinando un maggiore passaggio di molecole allergeniche attraverso la parete ed inducendo conseguentemente l'attivazione del processo di sensibilizzazione e di infiammazione allergica. In corso di infezioni virali da VRS e da RV è stata documentata la produzione di diverse citochine (TNF- α , IL-1 β , IL-6), chemochine (CCL3/MIP 1 α , CCL5/RANTES, CCL2/MCP-1, CXCL8/IL-8), leucotrieni e molecole di adesione ICAM-1¹¹.

È opinione comune che le cellule epiteliali delle vie aeree siano una importante chiave nelle difese immunitarie nei confronti dei virus e che la risposta di queste cellule, regolata dalla IL-13, costituisca il punto di partenza nello sviluppo successivo verso l'asma¹².





Ruolo delle infezioni respiratorie nelle esacerbazioni dell'asma

I dati epidemiologici confermano l'importante ruolo dei virus nelle esacerbazioni dell'asma. Essi sono responsabili nel 75-85% degli episodi acuti di asma e circa 2/3 di questi episodi sono dovuti al RV¹³. Diversi fattori possono contribuire alla predisposizione della comparsa di accessi acuti in occasione di infezioni respiratorie: 1) fattori legati all'ospite, 2) fattori legati ai virus ed in particolare al RV.

In primo luogo è stato dimostrato che i bambini con asma possiedono una alterata attività antivirale di difesa legata soprattutto alla ridotta produzione da parte delle cellule epiteliali e mononucleate di IFN- α , IFN- γ e IFN- λ ¹⁴. Inoltre si osserva una alterata regolazione del ICAM-1, importante recettore per il RV; questa alterata regolazione induce una attivazione della infiammazione in seguito all'aumento della migrazione dei neutrofilii ed eosinofili, produzione di IL-4, IL-13 e IL-5.

In secondo luogo molti virus possono determinare una alterazione della barriera epiteliale respiratoria che comporta: a) un maggiore passaggio di sostanze allergeniche, b) un aumentato rilascio di eosinofili, chemochine, IL-6, IL-8, GM-CSF e MIP-1 α , con conseguente attivazione della flogosi allergica. Si è osservata, inoltre, una aumentata produzione di MIP-1 α che determina la proliferazione di antigeni specifici TH2 e la upregulation delle molecole CD80 nelle cellule presentanti l'antigene. Inoltre l'alterazione della barriera epiteliale sembra in grado di esporre le fibre sensoriali C con conseguente aumentata eccitazione delle stesse che induce il rilascio di neuropeptidi (sostanza P e neurokinina A) e l'attivazione dei riflessi di broncocostrizione¹⁵. Recentemente, inoltre, è stato osservato che alcuni sottotipi del RV possono essere maggiormente induttori di crisi di asma¹⁶.

Se vi sono in letteratura numerose evidenze che confermano il rapporto tra infezioni virali ed asma, per il legame tra il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamidia pneumoniae* con la malattia non tutto ad oggi è completamente chiarito.

È stato ipotizzato che alcune infezioni batteriche o virali in particolare sostenute dalla *Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Streptococco pneumoniae*, *Moraxella* e adenovirus possono essere causa di una infiammazione cronica a carico delle basse vie aeree. In relazione all'azione di questi patogeni nei confronti dell'asma è stato osservato che l'adenovirus è responsabile del 94% dei casi di asma steroideo resistente¹⁷ e che il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamidia pneumoniae* possono avere un ruolo patogenetico sia nelle esacerbazioni che nella cronicizzazione e lo scarso controllo della malattia. Sebbene la maggior parte degli studi sono stati condotti prevalentemente nell'età adulta, è stato evidenziato che:

1. in alcuni soggetti che avevano presentato una pneumopatia da atipici a distanza di anni è presente una riduzione della funzionalità respiratoria;
2. le infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* e da *Chlamidia pneumoniae* sono più frequenti in bambini con wheezing;
3. entrambi i patogeni possono essere responsabili di episodi acuti in bambini con asma;
4. talvolta si associano ad un asma cronica stabile;
5. la terapia con macrolidi appare in grado di ridurre la gravità della malattia e la iperreattività bronchiale¹⁸.

Gli elementi a favore del coinvolgimento degli atipici nell'asma sono il riscontro in prevalenza in animali da esperimento di alcune evidenze che supportano la capacità sia del *Mycoplasma* che della *Chlamidia* di modulare la sensibilizzazione e l'infiammazione allergica.

In particolare è stato rilevato che:

1. la intracellularità dei germi facilita la moltiplicazione e persistenza nelle cellule dell'epitelio della mucosa respiratoria e la ciliostasi;
2. è presente una attivazione della risposta TH2 che rappresenta una condizione favorevole per la produzione di IgE specifiche che attivano la liberazione di citochine infiammatorie.

Diretta conseguenza di queste modificazioni è la possibilità che questi patogeni possano amplificare l'infiammazione allergica, favorendo

la cronicizzazione della malattia e modulare la deposizione di collagene a livello della membrana basale della parete bronchiale con la possibilità di accelerare il processo del remodelling¹⁹.

In conclusione possiamo ritenere che le infezioni sia virali che da atipici possano avere un importante ruolo nella patogenesi e progressione dell'asma. A nostro parere può essere di aiuto nella gestione della malattia considerare la possibile implicazione degli atipici soprattutto nei bambini con asma che evolve sfavorevolmente e che risponde poco alla terapia con corticosteroidi. In questi casi sarebbe opportuno cercare di mettere in evidenza con specifiche indagini di laboratorio la presenza di questi patogeni ed intraprendere una terapia con macrolidi verificando la risposta terapeutica, prima di intraprendere ulteriori e talvolta inutili indagini di approfondimento diagnostico.

Bibliografia

- 1 von Mutius E, Radon K. *Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course*. Immunol Allergy Clin North Am 2008;28:631-47.
- 2 Pelosi U, Porcedda G, Matricardi P, et al. *The inverse association of salmonellosis in infancy with allergic rhinoconjunctivitis and asthma at school-age: a longitudinal study*. Allergy 2005;60:626-30.
- 3 Kusel MM, de Klerk NH, Kebabdzic T, et al. *Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1105-10.
- 4 Guilbert TW, Delinger LC. *Role of infection in the development and exacerbation of asthma*. Expert Rev Respir Med 2010;4:71-83.
- 5 Singh AM, Moore PE, Gern JE, et al. *Bronchiolitis to Asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:108-19.
- 6 Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. *Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations*. Lancet 2010;376:826-34.
- 7 Lemanske RF Jr. *The childhood origins of asthma (COAST) study*. Pediatr Allergy Immunol 2002;13(Suppl 15):38-43.
- 8 Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:667-72.
- 9 Kusel MM, de Klerk NH, Kebabdzic T, et al. *Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1105-10.
- 10 Rosenthal LA, Avila PC, W. Heymann P, et al. *Viral respiratory tract infections and asthma: The course ahead*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1212-7.
- 11 Sakamoto M, Ida S, Takishima T. *Effect of influenza virus infection on allergic sensitization to aerosolized ovalbumin in mice*. J Immunol 1984;132:2614-7.
- 12 Holgate ST, Roberts G, Arshad AS. *The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis*. Proc Am Thorac Soc 2009;6:655-9.
- 13 Allander T, Jarfti T, Gupta S, et al. *Human bocavirus and acute wheezing in children*. Clin Infect Dis 2007;44:904-10.
- 14 Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis?* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1078-89.
- 15 Jackson DJ, Johnston SL. *The role of viruses in acute exacerbations of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1178-87.
- 16 McErlean P, Shackleton LA, Lambert SB, et al. *Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis*. J Clin Virol 2007;39:67-75.
- 17 Macek V, Sorli J, Kopriva S, et al. *Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:7-10.
- 18 Sutherland ER, Martin J. *Asthma and atypical bacterial infection*. Chest 2007;132:1962-6.
- 19 Chu HW, Rino JG, Wexler RB, et al. *Mycoplasma pneumoniae infection increases airway collagen deposition in a murine model of allergic airway inflammation*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;289:L125-33.

L'asma in situazioni particolari: sport

G. Tancredi, V. D'Addio, S. Crudo

U.O.C. Cardiologia Pediatrica e Malattie Respiratorie, Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma

L'attività sportiva svolge un ruolo fondamentale nel mantenere il benessere psico-fisico del bambino, lo aiuta a socializzare e lo arricchisce di esperienze preziose. È anche necessario sottolineare che du-



rante l'attività fisica i bambini asmatici possono presentare asma da sforzo (EIA: exercise induced asthma) dal 40 al 90% dei soggetti esaminati¹⁻³. La sintomatologia è caratterizzata dai tipici sintomi asmatici (tosse, dispnea, sibili espiratori, senso di costrizione al torace) che compaiono qualche minuto dopo la fine di un esercizio fisico e tendono a risolversi spontaneamente dopo 30-60 minuti. L'EIA può essere messo in evidenza con un test da sforzo sul treadmill o cicloergometro che ha il vantaggio di rappresentare non solo un utile strumento diagnostico, ma anche la simulazione di un evento che nella vita di un bambino è molto frequente come il gioco o la pratica di uno sport. Il protocollo di valutazione prevede l'esecuzione di una spirometria basale ed un test da sforzo durante il quale nei primi 2 minuti si raggiunge almeno l'80% della frequenza cardiaca massima (calcolata con la formula: $220 - \text{età in anni}$) che dovrà essere mantenuta per 4-6 min. Durante la prova è necessario utilizzare lo stringinaso. La risposta bronchiale all'esercizio va poi valutata eseguendo la spirometria 3, 6, 10, 15, 20 minuti dalla fine della prova. Il test è da ritenere positivo per EIA se in una di queste valutazioni post-esercizio, la caduta del FEV₁, rispetto al basale, è maggiore del 12%. È necessario somministrare un farmaco broncodilatatore al soggetto sintomatico con prova positiva. Inoltre, per la valutazione del bambino asmatico può essere utilizzato il test da sforzo cardiorespiratorio come valido mezzo diagnostico per lo studio dell'efficienza dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e muscolare. Tale test fornisce numerose informazioni che non possono essere ottenute con le prove di funzionalità respiratoria eseguite a riposo. I principali parametri misurati sono il pattern respiratorio (ventilazione, volume, frequenza respiratoria), la produzione di CO₂, il consumo di O₂, ed il quoziente respiratorio (VCO₂/VO₂)^{4,5}.

Per mettere in evidenza l'EIA è possibile utilizzare anche test più semplici come lo step test⁶. In un nostro studio⁷ condotto su 154 bambini asmatici (84 maschi) dell'età media di $12,9 \pm 0,9$ anni, che hanno eseguito in giorni diversi un test da sforzo su tappeto rotante ed un altro mediante step test, abbiamo osservato che la caduta media FEV₁, espressa come valore percentuale più basso del FEV₁ post-esercizio rispetto al valore basale pre-esercizio, era significativamente più elevato con il tappeto rotante rispetto allo step test ($15,0 \pm 7,5$ vs $11,7 \pm 5,9$; $p < 0,001$). In 85 dei 154 bambini studiati (55,2%) entrambi i test da sforzo inducevano EIA ed in 55 bambini (35,7%) i due test da sforzo non determinavano EIA. Nei rimanenti 14 bambini, 12 presentavano EIA dopo test su tappeto rotante ma non con lo step test e solo 2 soggetti presentavano EIA dopo step test, ma non dopo tappeto rotante. In conclusione lo step test determina un più basso valore medio di caduta del FEV₁, rispetto al tappeto rotante, ma può essere considerato un test alternativo rapido, economico e portatile per identificare l'EIA che si può utilizzare presso lo studio del medico e negli studi epidemiologici. I nostri dati suggeriscono che per concedere l'idoneità sportiva agonistica nei bambini, con una anamnesi suggestiva per asma bronchiale, è utile eseguire una spirometria 5-10 minuti dopo lo step test per determinare una eventuale riduzione del FEV₁. La presenza di EIA implica la terapia per il controllo dell'asma, la prescrizione di un farmaco broncodilatatore (Beta₂-agonista short-acting) prima di svolgere l'attività sportiva e la segnalazione del farmaco prescritto.

In genere l'asma non è considerata causa di mortalità durante l'attività sportiva, ma uno studio di Becker, et al. nel 2004 ha segnalato la morte di 61 soggetti asmatici, di cui 49 (80,3%) di età inferiore a 20 anni, avvenuta durante o subito dopo una attività sportiva nel periodo luglio 1993-dicembre 2000⁸. È importante sottolineare che in 55 (91%) dei soggetti deceduti era stata riferita una anamnesi positiva per asma e solo 3 soggetti (5%) assumevano regolarmente farmaci antiastmatici di fondo. Gli autori ritengono che differenti ipotesi possano spiegare la morte dei soggetti esaminati: una grave e improvvisa asfissia, una ridotta sensibilità all'ipossia dei chemocettori e la ridotta percezione della dispnea⁹⁻¹¹. Inoltre, l'esercizio fisico può essere la

causa dell'improvviso aggravamento dell'asma bronchiale¹². Gli stessi autori concludono che, sebbene l'asma possa essere una causa di morte durante l'attività fisica, i benefici effetti di uno stile di vita attivo sono stati chiaramente documentati nell'asma e in altre malattie croniche e non possono essere negate dai rischi sottolineati dal loro lavoro¹³⁻¹⁵.

Un altro aspetto importante da considerare è il fatto che nei bambini in età scolare la frequenza regolare della piscina può aumentare il rischio di sviluppare l'asma bronchiale. La reazione tra cloro e sostanze organiche contenute nell'acqua delle piscine (sudore e urine) produce un nebulizzazione di clorammine, irritanti per le vie respiratorie. Pertanto la clorazione dell'acqua può favorire l'asma o l'iperreattività delle vie aeree. Tre studi osservazionali condotti dallo stesso gruppo di ricerca suggeriscono l'ipotesi che frequentare regolarmente le piscine coperte nei primi anni di vita, in sinergia con altri fattori concomitanti (es. fumo passivo e costituzione atopica), sia associata a modifiche delle vie aeree che potrebbero predisporre i bambini all'asma¹⁶. Questi studi sono stati criticati, per la possibile presenza di "bias", che avrebbero portato a sovrastimare erroneamente questa relazione di causa/effetto. Altri studi hanno dimostrato che la presenza di asma nei nuotatori è correlata all'intensità dello sforzo e al volume di attività fisica praticata per questo motivo è più frequente negli atleti di alto livello rispetto agli adolescenti che praticano il nuoto a livello amatoriale¹⁷⁻¹⁹. Nell'attesa di avere risultati più "consistenti" è opportuno mettere in atto tutte le precauzioni necessarie per evitare livelli di cloro elevati nelle piscine coperte (sistemi di aerazione efficienti, monitoraggio della concentrazione di tricloramina, appropriato riscaldamento dei locali, disponibilità di servizi igienici adeguati e obbligo di farsi la doccia prima del bagno per ridurre la contaminazione organica)²⁰. È necessario ribadire che la presenza di asma da sforzo non deve portare all'abbandono dell'attività sportiva perché tutti i bambini asmatici possono praticare uno sport quando l'asma è controllata in modo efficace. Inoltre i bambini asmatici possono praticare la maggior parte degli sport, anche a livello agonistico ed il criterio di scelta deve rispettare l'inclinazione personale in modo che ogni bambino possa impegnarsi nello sport preferito.

Le limitazioni dell'attività sono legate solo alla gravità dell'asma e sulla base della valutazione del medico. Lo sport non deve essere praticato solo in caso di asma grave persistente e durante le crisi asmatiche.

Bibliografia

- 1 Feinstein RA. *Screening adolescent athletes for exercise-induced asthma*. Clin J Sport Med 1996;6:119-23.
- 2 Milgrom H, Taussig LM. *Keeping children with exercise-induced asthma active*. Pediatrics. 1999;104:e38.
- 3 Becker A. *Controversies and challenges of exercise-induced bronchoconstriction and their implications for children*. Pediatr Pulmonol 2001;21:38-45.
- 4 Ross RM. *ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1451.
- 5 Tancredi G, Turchetta A. *I tests da sforzo*. Pneumologia Pediatrica 2006;22:65-71.
- 6 Young RP. *A simple exercise test in assessment of asthma*. N Z Med J 1988;101:600-1.
- 7 Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, et al. *3 Min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma*. Eur Respir J 2004;23:569-74.
- 8 Becker JM, Rogers J, Rossini G, et al. *Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:264-7.
- 9 Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, et al. *Respiratory arrest in near-fatal asthma*. N Engl J Med 1991;324:285-8.
- 10 Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, et al. *Sudden asphyxic asthma: a distinct entity?* Am Rev Respir Dis 1990;142:108-11.
- 11 Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. *Chemosensitivity and perception of dyspnea with a history of near-fatal asthma*. N Engl J Med 1994;330:1329-34.
- 12 Barr RG, Woodruff PG, Clark S, et al. *Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up*. Multicenter Airways Research Collaboration (MARC) investigators. Eur Respir J 2000;15:266-73.



- ¹³ Paluska S, Schwenk T. *Physical activity and mental health: current concepts*. Sports Med 2000;29:167-80.
- ¹⁴ Bourjeily G, Rochester CL. *Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Chest Med 2000;21:763-81.
- ¹⁵ Council FP, Varray A, Matecki S, et al. *Training of aerobic and anaerobic fitness in children with asthma*. J Pediatr 2003;142:179-84.
- ¹⁶ Bernard A., Nickmilder M, Voisin C. *Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence*. Eur Respir J 2008;32:979-88.
- ¹⁷ Clearie KL, Vaidyanathan S, Williamson PA, et al. *Effects of chlorine and ex-*

ercise on the unified airway in adolescent elite Scottish swimmers Allergy 2010;65:269-73.

- ¹⁸ Pedersen L, Lund TK, Barnes PJ, et al. *Airway responsiveness and inflammation in adolescent elite swimmers*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:322-7.
- ¹⁹ Uyan ZS, Carraro S, Piacentini G, et al. *Swimming pool, respiratory health, and childhood asthma: should we change our beliefs?* Ped Pulmonol 2009;44:31-7.
- ²⁰ Radzik D, Cerimoniale G, Tancredi G., et al. *Frequentare regolarmente le piscine nei primi anni di vita aumenta il rischio di sviluppare l'asma?* RIAP 2008;12(4):28-39.

Sabato 9 aprile 2011 - ore 9,30-11,30

TEATRO

Il bambino allergico a scuola

Conduce

Francesco Kostner

Il bambino allergico a scuola

G. Baviera

Roma

Le malattie allergiche e l'asma infantile sono patologie croniche ad alto impatto sociale ed uno dei principali problemi di sanità pubblica del nostro paese.

L'asma pediatrico rappresenta una patologia che negli ultimi anni si è dimostrata in crescita in tutto il mondo in percentuali diverse nei vari paesi industrializzati. In Italia la prevalenza di asma è stimabile intorno al 10% della popolazione pediatrica con un trend che sembra essersi stabilizzato negli ultimi 10 anni.

Come codificato dalle recenti linee guida, la terapia dell'asma si fonda ormai sul controllo dei sintomi e nella scelta e nell'adeguamento della posologia dei farmaci teso al raggiungimento di questo scopo. Ciò comporta spesso, in bambini con asma particolarmente grave, assunzioni di farmaci frequenti e prolungate o, nel caso che si manifestino attacchi acuti tali da richiedere interventi immediati, l'utilizzo di spray predosati da attuare al primo insorgere dei sintomi.

Oltre l'asma bronchiale anche le allergie alimentari sono particolarmente frequenti in età pediatrica. Secondo le stime maggiormente accreditate in letteratura, proprio l'allergia alimentare ha il massimo della sua prevalenza in età pediatrica, interessando il 4-7% dei bambini in età scolare. All'età di 5 anni ben l'85% di queste forme va in remissione; all'età di 10 anni il fenomeno diventa raro e solo il 2% dei ragazzi manifesta ancora problemi di allergia alimentare. Nei soggetti predisposti, l'assunzione accidentale di alimenti ai quali si è sensibili può causare reazioni anche gravi quali lo shock anafilattico. La frequenza dell'Allergia Alimentare grave (*anafilassi*) viene stimata orientativamente pari a circa 10-15 casi/100.000 bambino/anno. Anche se tale frequenza può apparire estremamente rara, la possibilità che essa possa concludersi con l'exitus del paziente è invece un evento abbastanza frequente se non si interviene in maniera rapida ed adeguata.

Se si considera che quasi la metà dei casi mortali (43%) avviene a scuola – in aula o alla mensa – si può dedurre che le reazioni allergiche agli alimenti in ambiente scolastico non sono quindi eventi rari. Nonostante ciò, nel nostro Paese, non esiste una specifica normativa che regolamenti la gestione di questo tipo di emergenze che, per la loro gravità e rapida evoluzione, necessitano di personale qualificato in grado di riconoscere l'insorgenza della reazione allergica e abilitato ad intervenire immediatamente nella scelta e nella somministrazione dei farmaci salvavita.

Considerando che un bambino trascorre circa i 2/3 della sua giornata in ambito scolastico dove, in caso di urgenza medica, l'unico comportamento che ci si può attualmente aspettare dal personale scolastico è il ricorso al 118, si comprende come sia necessario rivedere sistematicamente la materia in merito producendo dei documenti che disciplinino sia le attività di prevenzione, sia quelle di certificazione che quelle di gestione e di intervento in casi di necessità.

Innanzitutto la diagnosi specifica di Allergia Alimentare o di Asma deve essere basata su un iter diagnostico scientificamente validato che escluda test "alternativi" senza valido fondamento scientifico. L'esecuzione di tale iter e relativa certificazione deve essere garantita pertanto da un Centro Specialistico Accreditato.

È sulla base di tale certificazione che avviene la presa in carico, da parte della scuola, del bambino allergico. Essa rappresenta l'atto formale sulla base del quale l'istituzione scolastica dovrà predisporre tutti gli atti necessari alla tutela della salute di quel bambino all'interno dell'ambiente scolastico, durante tutto l'orario della sua permanenza a scuola.

Tra questi atti hanno una significativa importanza tutte quelle norme di prevenzione che mirano a creare un ambiente idoneo ad accogliere il bambino allergico in ogni luogo ed in ogni occasione di vita scolastica: in classe, nell'area cortilizia durante l'intervallo, nel campo giochi, nella palestra, in gita scolastica, nei trasporti organizzati con mezzi pubblici. Esse vanno conosciute ed applicate con particolare attenzione, per permettere al bambino allergico di vivere il tempo della scuola garantito dai rischi ai quali lo espongono quei fattori che possono scatenare reazioni avverse, anche gravi per la sua salute, potenzialmente fatali. L'attuazione delle norme di prevenzione, inoltre, costituisce il presupposto imprescindibile perché possano essere rese efficaci le norme di gestione, completando in questo modo il piano generale della presa in carico corretta del bambino allergico.

La scuola dovrebbe includere tra gli obiettivi della propria offerta formativa anche quello di diffondere la conoscenza dei principali determinanti di salute e della prevenzione dei principali fattori di rischio, soprattutto attraverso la promozione di abitudini e stili di vita sani. A tal fine nei programmi didattici dovrebbero essere previste alcune ore dedicate all'informazione e all'educazione sanitaria sulle principali problematiche riguardanti i temi dell'ambiente e della salute (il fumo attivo e passivo, l'inquinamento dell'aria, i rischi alimentari, ecc.) e sulle principali strategie di prevenzione sanitaria e ambientale. Diviene quindi competenza del Dirigente Scolastico che accoglie un bambino allergico a scuola, predisporre, in ragione di un "modello in-



tegrato di prevenzione, gestione e assistenza”, le modalità concrete che, con riguardo al singolo, appaiano idonee ad assicurare la somministrazione dei farmaci sia per la gestione ordinaria, assicurando la continuità terapeutica, sia per la gestione delle emergenze, assicurando la somministrazione dei farmaci salvavita, con particolare riguardo all’adrenalina autoinieffabile. In collaborazione con il medico curante, responsabile del profilo più strettamente medico della salute di quel bambino, e con la ASL di appartenenza, dovranno essere individuati i soggetti a rischio, le cure necessarie e le figure addette a prestarle.

È ormai giurisprudenza consolidata che l’iscrizione a scuola crea un vincolo giuridico di protezione e vigilanza di natura contrattuale: “... l’accoglimento della domanda di iscrizione e la conseguente ammissione dell’allievo determina infatti l’instaurazione di un vincolo negoziale, in virtù del quale, nell’ambito delle obbligazioni assunte dall’istituto, deve ritenersi sicuramente inclusa quella di vigilare anche sulla sicurezza e l’incolumità dell’allievo nel tempo in cui fruisce della prestazione scolastica in tutte le sue espressioni, anche al fine di evitare che l’allievo procuri danno a se stesso” (Cass. SS. UU. 27.6.2002 n. 9346, i cui principi sono stati ribaditi, da ultimo, da Cass. 7.10.2010 n. 17574). Dunque, in materia di tutela del diritto alla salute nelle scuole sussiste, senza dubbio, una responsabilità di tipo contrattuale, che concorre con la responsabilità extracontrattuale ex art. 2048, del dirigente scolastico, il quale deve garantire la tutela della salute e la sicurezza di tutti gli studenti e del personale scolastico, programmando ed attuando tutte le misure necessarie atte a garantirlo. (Cfr. il Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 che – in attuazione dell’articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123 – ha riformato, riunito ed armonizzato, abrogandole, le disposizioni dettate da numerose precedenti normative in materia di sicurezza e salute nei luoghi di lavoro succedutesi nell’arco di quasi sessant’anni. Il D.lgs 81/2008 è stato successivamente integrato dal D.lgs. n. 106 del 3 agosto 2009 recante *Disposizioni integrative e correttive del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro*). Dall’obbligo di vigilare il B. per evitare che “procuri danno a se stesso” deriva, dunque, l’obbligo di impedire situazioni di rischio derivante sia dalla mancata somministrazione ordinaria dei farmaci sia, a maggior ragione, per l’ipotesi di emergenza anafilattica, dalla mancata somministrazione dell’adrenalina.

Hanno inoltre contribuito ad implementare in molte parti d’Italia tali protocolli le “Raccomandazioni” che, recependo le indicazioni dettate da queste intese, il 25 novembre del 2005 hanno emanato congiuntamente i Ministeri della Pubblica Istruzione e della Salute (prot. 2312/Dip./Segr Ministero Istruzione). Tali “Raccomandazioni” contengono “Linee Guida per la definizione degli interventi finalizzati all’assistenza di studenti che necessitano di somministrazione di farmaci in orario scolastico”.

Tuttavia, le linee guida ministeriali, che per altro non hanno valenza normativa cogente adeguata al problema da risolvere, sono applicabili nel caso che “tale somministrazione non deve richiedere il possesso di cognizioni specialistiche di tipo sanitario, né l’esercizio di discrezionalità tecnica da parte dell’adulto”.

È, dunque, in definitiva, obbligo del Dirigente Scolastico verificare, in accordo con l’Autorità Sanitaria preposta, se le competenze del personale docente e non docente operante nell’istituto siano sufficienti a garantire la tutela della salute del bambino allergico o se si renda necessario, come stabilito da diverse pronunce giurisprudenziali, personale sanitario infermieristico.

Da quanto sopra riportato appare evidente che la tutela del bambino allergico a scuola, come peraltro quella di ogni bambino affetto da malattia cronica, è una esigenza che non può più essere disattesa. È urgente che essa venga presa in seria considerazione a livello di Conferenza Stato-Regioni in accordo con il Ministero dell’Istruzione, allo scopo di indurre le singole Regioni a redigere protocolli d’intesa omogenei tra Direzioni Scolastiche e Aziende Sanitarie Locali di com-

petenza, protocolli volti a garantire i migliori interventi di prevenzione dei rischi e di trattamento dell’emergenza, grazie al ricorso a personale sanitario adeguatamente qualificato.

Bibliografia

- Aarsdom HA, Hirasing RA, Rona RJ, et al. *Food intolerance (food hypersensitivity) and chronic complaints in children: the parent's perception*. Eur J Pediatr 1997;156:110-12.
- Baviera G, Capra L, De Martino A, et al. *Il bambino allergico-asmatico a scuola: un problema ancora tutto da risolvere*. Pneumologia Pediatrica 2008;32:15.
- Calavani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Anafilassi in pediatria*. Milano: Springer 2007.
- Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, et al. *The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study*. Allergy 2001;56:393-402.
- Global Initiative for Asthma. *Linee-Guida Italiane 2010*. www.ginasma.it.
- Indinnimeo L, Barbato A, Cutrera R, et al. *Gestione dell’attacco acuto di asma in età pediatrica*. Linee Guida S.I.P. Ital J Pediatr 2007;33(Suppl 1):S14-33.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. *Position Paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy 2001;56:813-24.
- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. *National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:798-806.
- Muraro A, Clark A, Beyer K, et al. *The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school*. Allergy 2010;65:681-9.
- Proposta di legge Di Carlo – Regione Lazio n. 342 del 15 novembre 2007 “Istituzione di presidi sanitari scolastici e norme per la prevenzione ed il controllo delle malattie allergiche e dell’asma bronchiale”.
- Proposta di legge MALGIERI - Camera dei Deputati n. 2402/09: “Istituzione di presidi sanitari presso le sedi delle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado”.
- Raccomandazioni Ministero Istruzione “Somministrazione farmaci in orario scolastico”, nota Prot. 2312/Dip./Segr. (http://archivio.pubblica.istruzione.it/normativa/2005/prot2312_05.shtml)
- 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 symposium*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.
- Sampson HA. *Anaphylaxis and emergency treatment*. Pediatrics 2003;111:1601-8.

Il bambino allergico a scuola: modelli integrati di prevenzione, gestione e assistenza scolastica

G. Cavagni, M. De Simone*, S. Frateiacchi**; Gruppo di lavoro per la tutela del Bambino Allergico SIAIP-FEDERASMA Onlus, *A.R.I.-AAA3 Onlus, FEDERASMA Onlus

*Presidente A.R.I.-AAA3 Onlus, aderente a FEDERASMA Onlus;

**Presidente FEDERASMA Onlus, Presidente ALAMA aderente a FEDERASMA Onlus

La “Commissione per la tutela del Bambino Allergico”, un gruppo di lavoro composto da esponenti di FEDERASMA Onlus – Federazione Italiana delle Associazioni di Sostegno ai malati Asmatici e Allergici – e SIAIP – Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica –, ha stilato un documento congiunto, “Raccomandazioni per la gestione del bambino allergico a scuola”, nel quale solo delineate le linee essenziali utili alla realizzazione di *Modelli Integrati di Prevenzione, Gestione e Assistenza Scolastica* del bambino allergico.

Consapevole che la salute del bambino dipende molto dall’interazione dinamica tra le sue condizioni di salute ed i fattori ambientali, familiari e personali in cui egli vive, fattori in grado di influenzare enormemente la sua qualità di vita e il suo grado di disabilità, la Commissione ha scelto la scuola poiché essa rappresenta l’istituzione più importante, accanto alla Famiglia, che, preposta alla sua educazione, ne determina la corretta crescita, per un appropriato equilibrio psico-fisico.

Perché la scuola possa essere pronta a garantire al Bambino Allergico il soddisfacimento dei suoi “bisogni educativi speciali” è necessario che



essa adotti tali *Modelli Integrati di Prevenzione, Gestione e Assistenza Scolastica* che devono essere realizzati con il contributo di tutti gli operatori che a vario titolo operano nella scuola o interagiscono con essa: dirigenti scolastici, insegnanti, educatori, personale tecnico e amministrativo (ATA), assistenti educativo- culturali (AEC), addetti alle pulizie, alle mense, fornitori esterni, Servizi medici competenti [pediatrici di libera scelta (d'ora in poi: PLS), medici di medicina generale (da ora in poi: MMG), Ambulatori Specialistici Accreditati (ASA), Aziende sanitarie del territorio], Enti Locali, la famiglia del Bambino Allergico, i compagni di classe e i loro genitori.

La struttura sulla quale le "Raccomandazioni" sono state elaborate si impernia su quattro capitoli: allergia alimentare; asma bronchiale; prevenzione del rischio e gestione del bambino allergico in ambiente scolastico; somministrazione dei farmaci a scuola.

I primi due capitoli, di natura introduttiva, allergia alimentare e asma bronchiale, delineano i contorni scientifici del fenomeno, indicano i principi utili a riconoscerne i sintomi ed i criteri idonei a discernerne i gradi di gravità.

Il terzo capitolo, prevenzione del rischio e gestione del bambino allergico in ambiente scolastico, mira a delineare i principi ed a indicare i modelli utili per realizzare una efficace prevenzione del rischio e un'adeguata gestione del bambino allergico a scuola. Esso è strutturato in tre paragrafi. I primi due, "Certificazione di Allergia Alimentare" e "Certificazione di Asma Bronchiale", hanno l'obiettivo di stabilire i criteri per la redazione di una certificazione idonea a costituire la base per la presa in carico, da parte della scuola, del Bambino Allergico. Nel terzo, "Le buone norme di prevenzione del rischio e di gestione del bambino allergico", sono espone le norme per la prevenzione dei rischi di reazioni allergiche ed i modelli di gestione del Bambino Allergico. Le norme di prevenzione mirano a creare un ambiente idoneo ad accogliere il Bambino Allergico. In caso di Allergia Alimentare, esse sono finalizzate all'obiettivo di evitare ogni assunzione e/o contatto accidentale con l'alimento allergenico. In caso di Asma Bronchiale, esse sono finalizzate all'obiettivo di garantire condizioni ambientali quanto più possibile prive degli elementi nocivi al Bambino Allergico. I modelli di gestione mirano a istruire tutti coloro che a vario titolo operano nell'ambiente scolastico ad accogliere il Bambino Allergico, garantendogli una vita di relazione equilibrata e serena, conformandosi al seguente principio: "Il bambino allergico ha diritto a prender parte alle esperienze e alle attività comuni con le stesse modalità degli altri alunni. È assolutamente da evitare il suo confinamento in luoghi separati che lo costringano a vivere la sua condizione come causa di esclusione."

Il quarto capitolo, somministrazione dei farmaci a scuola, ha ad oggetto il tema dell'assistenza del Bambino Allergico nell'ipotesi in cui egli abbia bisogno della somministrazione di farmaci che può rendersi necessaria sia in ragione del rispetto della continuità terapeutica, sia in ragione della necessità di far fronte a reazioni asmatiche e allergiche gravi ed improvvise, in modo particolare la crisi anafilattica. Questa importa la necessità di "gestire un'emergenza".

In quest'ultimo capitolo sono indicate le prassi attualmente esistenti sul territorio nazionale ed i progetti che mirano alla realizzazione di *Modelli Integrati di Prevenzione, Gestione e Assistenza*, per la somministrazione dei farmaci in orario scolastico.

A completamento del capitolo viene proposto un modello di "Piano Terapeutico Individuale del Bambino Allergico".

In appendice, infine, è inserito un capitolo sugli "aspetti giuridici della

somministrazione dei farmaci a scuola", in cui sono trattati, in particolare, i profili di rilevanza giuridica, sia in campo penalistico che civilistico, del problema della somministrazione dei farmaci a scuola, con particolare riguardo alla gestione dell'emergenza anafilattica.

La legislazione italiana prevede che se durante l'orario scolastico si verificano malori di qualsiasi natura o incidenti o comunque il bambino è in situazione di pericolo di vita, anche presunto, gli operatori scolastici sono obbligati soltanto ad attivare il sistema di emergenza del Servizio Sanitario Nazionale, vale a dire la chiamata al 118. Tuttavia, in caso di reazione anafilattica, com'è noto, la sola chiamata del 118 non è sufficiente. Infatti, soltanto la tempestiva somministrazione dei farmaci salvavita, e tra questi l'adrenalina autoiniettabile, nei primi momenti di insorgenza della crisi, può evitare che l'evento si risolva drammaticamente.

Ma in Italia manca una specifica normativa che individui le figure preposte alla somministrazione di farmaci all'interno dell'ambiente scolastico, definendone compiti, professionalità e responsabilità e le professionalità sanitarie non sono previste nell'organico del personale scolastico.

L'analisi condotta induce a ritenere, nel vuoto di una normazione specifica, che sia obbligo del dirigente scolastico che accoglie un Bambino Allergico a scuola, predisporre, in ragione di un "Modello Integrato di Prevenzione, Gestione e Assistenza", le modalità concrete che, con riguardo al singolo bambino, appaiano idonee ad assicurare la somministrazione dei farmaci sia per la gestione ordinaria, assicurando la continuità terapeutica, sia per la *gestione della emergenza*, assicurando la somministrazione dei farmaci salvavita, con particolare riguardo all'adrenalina autoiniettabile. In collaborazione con il PLS o MMG, responsabile del profilo più strettamente medico della salute del Bambino Allergico, ed in accordo con l'Azienda Sanitaria del Territorio di appartenenza, devono essere individuati i soggetti preposti alla somministrazione.

Alla stesura del documento hanno partecipato G. Baviera, G. Cavagni, M. De Simone, S. Frateiacchi, L. Indinnimeo, G. Monti, F. Paravati, G. Perugini, S. Romano.

Bibliografia

- Camera dei Deputati, Proposta di legge n. 2402 del 27 aprile 2009, "Istituzione di Presidi Sanitari presso le sedi delle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado". http://www.camera.it/_dati/lavori/stampati/pdf/16PDL0025180.pdf
- Consiglio Regionale del Lazio, Proposta di legge n. 342 del 15 novembre 2007, "Istituzione di Presidi Sanitari Scolastici e norme per la prevenzione e il controllo delle malattie allergiche e dell'asma bronchiale". <http://www.alamaonlus.org>, http://www.federasma.org/pdf/DI%20CARLO%20PDL_regione_lazio_asma_e_allergie_PRESDI_SANITARI_SCOLASTICI_.pdf
- Nota Ministero Pubblica Istruzione n. 2312 del 25 novembre 2005: "Raccomandazioni per la somministrazione dei farmaci a scuola". http://archivio.pubblica.istruzione.it/normativa/2005/prof2312_05.shtml
- Progetto "un ponte tra scuola e sanità" – XIII Municipio di Roma – Istituto Comprensivo Mozart, Prot. n. 11560-C05 del 12-10-2009 "Funzioni del presidio sanitario scolastico e Autorizzazione alla somministrazione dei farmaci" http://scuolamazart.altervista.org/perbacheca/presidio_sanitario.pdf
- Protocollo per la somministrazione dei farmaci a scuola del 30-03-2009: Regione Toscana – Direzione Generale del Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà, Ministero dell'Istruzione – Direzione Generale Ufficio Scolastico Regionale per la Toscana. http://www.toscana.istruzione.it/novita/allegati/2009/maggio/protocollo_somministrazione.pdf
- Sentenza n. 2779/2002 Tribunale di Roma – Prima Sezione Lavoro – Ordinanza Cautelare assegnazione infermiere a scuola; Sentenza n. 208189/2002 – Tribunale di Roma – Prima Sezione Lavoro – Giudizio di Merito assegnazione infermiere a scuola. <http://www.alamaonlus.org>



P36. Uno strano caso di linfocitopenia in età pediatrica

S. Alfieri¹, M. De Luca¹, S. Chiurchiù¹, P. Chiarello², V. Moschese³, A. Simonetti¹
¹ Dip. Pediatrico Universitario Ospedaliero, U.O. Immunoinfeziologia, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² U.O. Pediatria Universitaria, Università Magna Graecia, Catanzaro; ³ Centro Interdisciplinare di Pediatria, Allergologia e Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Roma

Durante gli ultimi anni abbiamo assistito ad una crescita del numero di pazienti con quadri clinici caratterizzati da severe linfocitopenie, spesso associate ad infezioni ricorrenti, malattie linfoproliferative o manifestazioni autoimmuni, che per le loro peculiarità cliniche e laboratoristiche non possono essere classificate come SCID. Generalmente tali condizioni possono essere l'espressione atipica di isomorfe mutazioni dei geni implicati nelle più comuni malattie immunologiche, oppure, rappresentare dei nuovi quadri patologici ancora non investigati dalla letteratura. EF è un bambino di 4 anni di età, con familiarità per trombocitopenia e psoriasi. La sua storia clinica è caratterizzata da infezioni ricorrenti dell'alto e basso tratto respiratorio e gastrointestinale successive al primo anno di vita, che hanno richiesto in più occasioni il ricovero ospedaliero. Dall'estate scorsa presenta infezioni ricorrenti da *Molluscum contagiosum*. Gli esami emato-chimici hanno da sempre mostrato una grave linfocitopenia (450-590 mmc), con adeguata distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie e risposta sufficiente a stimoli proliferativi. Il dosaggio immunoglobulinico è sempre stato nella norma per età. La risposta anticorpale specifica risulta scarsa allo Pneumococco (30 mg/l), mentre gli esami specifici per EBV hanno mostrato inoltre una mancata sier conversione (Anti VCA IgG: positivi, Anti EBNA IgG: negativi). Lo studio del fenotipo B ha evidenziato una maggioranza di cellule transizionali, presenza di plasmacellule in periferia e una ridotta rappresentanza di cellule memory e mature caratterizzate da una risposta assente al CpG. Il test del sudore e dell'HIV sono negativi, così come l'analisi del CD40L, dell'HLA-DR e dell'ADA. Ulteriori approfondimenti immunologici hanno previsto dosaggio dei TRECs, analisi del TCR, IL7Ra, JAK3, Gamma Chain, RAG 1 e 2, test della radiosensibilità e FISH del cromosoma 22; questi esami sono tuttora in corso. Attualmente il paziente è sottoposto a terapia profilattica con cotrimossazolo e le sue condizioni cliniche sono soddisfacenti. Ulteriori indagini ci permetteranno di definire meglio il suo profilo immunologico, al fine di impostare un corretto percorso terapeutico e le sue aspettative in termini di prognosi.

P24. Omalizumab nel trattamento del bambino con asma non controllato: case-report

M. Aloe, N. Severini, E. Anastasio
Dipartimento di Pediatria, Università Magna Graecia di Catanzaro

Numerosi dati della letteratura suggeriscono che elevati livelli sierici di IgE predispongono allo sviluppo di asma nel bambino. Le IgE si legano al recettore ad alta affinità (FcεR1) espresso su mastociti e basofili, scatenando così reazioni IgE-mediate responsabili dell'infiammazione della mucosa, dell'iper-reattività bronchiale, dei sintomi asmatici e del rimodellamento delle vie aeree. L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, anti-IgE, per il trattamento dell'asma grave in pazienti con livelli di IgE totali fino a 1500 UI/ml che lega le IgE libere circolanti, inibendo così la cascata infiammatoria e gli effetti sulla muscolatura bronchiale che ne derivano. L'omalizumab si è dimostrato sicuro ed efficace nel migliorare il controllo dell'asma, ridurre il consumo di farmaci e migliorare la QoL¹. Descriviamo il caso clinico di M.G. giunto alla nostra osservazione all'età di 8 aa per asma bronchiale allergico non controllato, monosensibilizzato all'acaro della polvere, in follow-up presso la nostra U.O. da circa 2 anni. Fin dai primi anni di vita il piccolo ha presentato episodi di broncospasmo, tosse da sforzo e dispnea. Tale sintomatologia si è poi aggravata richiedendo l'impiego di broncodilatatori con frequenza di circa 2 volte a settimana e corticosteroidi per via sistemica, in aggiunta alla terapia di base. Persistendo uno scarso controllo della sintomatologia con frequenti riacutizzazioni e quadro ostruttivo alla spirometria, nonostante la terapia con ICS, LABA e LTRA, si decideva di intraprendere il trattamento con anti-IgE alla dose di 225 mg ogni 15 giorni. La posologia è stata calcolata, come indicato dal protocollo, in base al livello di IgE ed al peso del bambino, non modificando la terapia di base. TO: Esame obiettivo: riduzione del MV e sibili espiratori alle basi IgE totali: 427 UI/ml IgE specifiche: D. pteronyssinus classe 6, D. farinae classe 5 Eosinofili: 10.9% (valori di riferimento: 0-7%) Spirometria: FEV1%: 78, FEV1/FVC: 77, FEF 25-75: 44% FeNO: 60 ppm (valori normali: <20) ACT score: 14 (asma non controllato) Ad un mese dalla prima somministrazione (T1) la terapia con omalizumab si è accompagnata ad un miglioramento del controllo soggettivo

dell'asma, ad una riduzione marcata del numero di riacutizzazioni e ad un aumento dei giorni liberi da sintomi. L'obiettività clinica era negativa, l'ACT aveva uno score pari a 28 (asma controllato), i valori di funzionalità respiratoria erano significativamente migliorati (FEV1%:92, FEV1/FVC: 82, FEF 25-75: 54%) e il FeNO era 0 ppm. Noto è stato il miglioramento della QoL: i nostri dati preliminari mostrano come già alle prime somministrazioni il trattamento con omalizumab, oltre ad essere ben tollerato, ha consentito la ripresa di tutti gli outcome funzionali e clinici.

M.G. gioca a calcio senza alcun problema, può salire le scale, camminare in salita e correre senza dispnea.

Bibliografia

¹ Lanier B, et al. *Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-6.

A5. Livelli sierici di vitamina D e controllo dell'asma: esperienza su una popolazione pediatrica calabrese

M. Aloe, N. Severini, E. Anastasio
Dipartimento di Pediatria, Università Magna Graecia di Catanzaro

Introduzione. La vitamina D è un ormone liposolubile che esplica le sue funzioni non solo a livello osseo, ma anche nel polmone, nel sistema immunitario e in molti altri tessuti. Considerato il suo ruolo sulle cellule epiteliali respiratorie, sulla muscolatura liscia bronchiale e sui mastociti è probabile che ci sia una relazione causa-effetto tra il deficit di vitamina D e l'aumento di incidenza dell'asma. Evidenze sperimentali suggeriscono infatti che bassi livelli di vitamina D sono associati ad un'aumentata iperresponsività delle vie aeree, ad una più bassa funzionalità polmonare e ad un peggiore controllo dell'asma.

Scopi. Valutare l'associazione tra livelli sierici di vitamina D e controllo dell'asma in una coorte di bambini calabresi.

Materiali e metodi. Sono stati reclutati 77 bambini (età media 7aa e 5/12-range 5-14), giunti presso la nostra UO per asma bronchiale allergico. In tutti i bambini sono stati determinati i livelli sierici di 25(OH)D. Il controllo dell'asma è stato valutato tramite le prove di funzionalità respiratoria (spirometria, RINT) e markers infiammatori, come il FeNO e la conta degli eosinofili ematici. È stato inoltre determinato il livello di IgE totali e somministrato il questionario Asthma Control Test. In base ai livelli sierici di 25(OH)D, sono stati individuati 3 gruppi di studio: 1° gruppo: bb con livelli <20ng/ml 2° gruppo: bb con livelli 20-30ng/ml 3° gruppo: bb con livelli >30ng/ml. Per ciascun gruppo è stata valutata l'associazione statistica tra i livelli di vitamina D e le variabili valutate (FEV1%, RINT, FeNO, conta eosinofila, IgE tot, ACT) mediante il test t di Bonferroni.

Risultati. 33 bb (43%) avevano livelli di vitamina D < a 20 ng/ml, 34 bb (44%) < a 30 ng/ml e 10bb (13%) > 30 ng/ml. I valori medi delle variabili considerate erano così distribuiti: 1° gruppo: FEV1% 89.8, RINT 2.071 kPa/(l/s), FeNO 36.8ppm, conta eosinofila 7.55%, IgE tot 570.5 UI/ml, ACT score 19 2° gruppo: FEV1% 95.6, RINT 1.143 kPa/(l/s), FeNO 21.6ppm, conta eosinofila 6.4%, IgE tot 559.5 UI/ml, ACT score 24 3° gruppo: FEV1% 97, RINT 0.939 kPa/(l/s), FeNO 4ppm, conta eosinofila 5%, IgE tot 363.2 UI/ml, ACT score 27. L'analisi statistica della relazione tra livelli sierici di vitamina D, i parametri di funzionalità respiratoria e i markers infiammatori ha mostrato una correlazione statisticamente significativa (IC=95%, P<0.05). Lo stesso risultato si è ottenuto confrontando i livelli medi di IgE tot e i punteggi dell'ACT nei tre gruppi.

Conclusioni. In accordo con i recenti dati della letteratura, i risultati preliminari del nostro studio indicano che bambini con livelli sierici di vitamina D sufficienti hanno un maggiore controllo della malattia asmatica e una migliore performance polmonare, valutata mediante le prove di funzionalità respiratoria. Inoltre, come evidenziato in altri studi, i bambini con livelli sierici di vitamina D più bassa hanno mostrato livelli medi di IgE totali ed eosinofili più alti, a ulteriore conferma degli effetti immunomodulatori della vitamina D.

Bibliografia

Brehm et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica*. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:765-71.

**P35. Immunodeficit nella sindrome di Vici: un fenotipo eterogeneo**G. Angelino¹, A. Finocchi¹, N. Cantarutti¹, M. Corbari², P. Chiarello³, V. Moschese⁴, E. Bevivino⁵, C. Dionisi-Vici⁵¹ Dip. Pediatrico Universitario Ospedaliero – U.O. Immunoinfeziologia, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Dip. di Emergenza e Accettazione – U.O. Anestesia e Rianimazione, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ³ U.O. Pediatria Universitaria, Università Magna Graecia, Catanzaro; ⁴ Centro Interdisciplinare di Pediatria – Allergologia e Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Roma ⁵ Dip. di Medicina Pediatrica – U.O. Metabolismo, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, Roma

La sindrome di Vici è un raro disordine ereditario autosomico-recessivo caratterizzato da agenesia del corpo calloso, ipotonia, ritardo neuromotorio, ipopigmentazione, cataratta, cardiomiopatia e anomalie immunologiche. Le infezioni ricorrenti, soprattutto del tratto respiratorio, rappresentano un importante fattore di morbilità e mortalità. Il fenotipo immunologico della sindrome è estremamente eterogeneo, variando da quadri di immunodeficienza combinata ad un normale assetto immunitario. Descriviamo il caso di un bambino di 2 anni con sindrome di Vici, il 13° finora riportato in letteratura, con un difetto dell'immunità umorale. Il nostro paziente ha esordito il secondo giorno di vita con distress respiratorio e sepsi di origine sconosciuta. Un'ecografia transthoracica ha posto il sospetto di agenesia del corpo calloso, successivamente confermata alla risonanza magnetica. Clinicamente il bambino presentava ipotonia generalizzata, nistagmo e difficoltà alla suzione con frequenti rigurgiti. Durante il follow-up è stata documentata incoordinazione della deglutizione, per cui il piccolo ha necessitato dapprima di nutrizione mediante SNG, poi di una gastrostomia. Per il rialzo di transaminasi e CPK è stata eseguita una biopsia muscolare con il riscontro di numerose fibre muscolari ipoplasiche. A 3 e 5 mesi il bambino è stato nuovamente ricoverato, rispettivamente per un episodio di bronchiolite e una polmonite ab ingestis. A 7 mesi è stata evidenziata una cataratta bilaterale, poi corretta chirurgicamente. Dall'età di 10 mesi sono insorte crisi epilettiche resistenti alle normali terapie anticonvulsivi. Il follow-up cardiologico ha documentato una progressiva riduzione delle funzioni ventricolare sinistra. Dal punto di vista immunologico è stata evidenziata una linfopenia progressiva con normale distribuzione dei subsets linfocitari, eccetto una lieve riduzione delle popolazioni naive CD4+ e CD8+. La risposta proliferativa ad antigeni e mitogeni e l'analisi del TCR non hanno mostrato anomalie, escludendo un difetto maggiore del compartimento T. Invece l'immunità umorale è risultata fortemente compromessa, tanto da richiedere il trattamento sostitutivo con immunoglobuline endovena: difetto di immunoglobuline IgG, delle isoemoagglutinine, della risposta anticorpale specifica verso il Tetano e lo Pneumococco e delle cellule B di memoria. Tali alterazioni rientrano nella definizione di Immunodeficienza Comune Variabile, sebbene la diagnosi non possa essere confermata per l'età del paziente e la breve durata del follow-up. A 24 mesi il bambino è stato nuovamente ricoverato per una polmonite ab ingestis. In considerazione del grave quadro neurologico e dell'incoordinazione deglutitoria è stata effettuata la legatura chirurgica dei dotti salivari. Il piccolo è ancora in vita all'età di 28 mesi. In conclusione, una più ampia conoscenza delle anomalie immunologiche della sindrome di Vici potrà aiutare nella pianificazione di strategie di trattamento e prevenzione delle infezioni, quali le immunoglobuline endovena e l'antibiotico profilassi, migliorando la prognosi dei pazienti.

A8. Infezioni sistemiche ricorrenti da *Campylobacter jejuni* in un bambino con Agammaglobulinemia X-linkedG. Angelino¹, P. Ariganello¹, M. De Luca¹, A. Finocchi¹, P. D'Argenio¹, S. Livadiotti¹, P. Chiarello², V. Moschese³, C. Russo⁴, L. Colletta⁴, P. Bernaschi⁴, C. Cancrini¹¹ Dip. Pediatrico Universitario Ospedaliero – U.O. Immunoinfeziologia, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² U.O. Pediatria Universitaria, Università Magna Graecia, Catanzaro; ³ Centro Interdisciplinare di Pediatria – Allergologia e Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Roma; ⁴ Dip. dei Laboratori – Microbiologia, Osp. Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'Agammaglobulinemia X-linked (XLA) è un'immunodeficienza primitiva del compartimento umorale, causata dalla mutazione del gene BTK che codifica per la proteina Bruton Tyrosine Kinase, indispensabile per la normale differenziazione dei linfociti B. L'XLA è caratterizzata dall'assenza delle cellule B circolanti e ridotte o assenti immunoglobuline sieriche, con un'aumentata suscettibilità alle infezioni, soprattutto dai batteri capsulati. In letteratura è riportata una particolare associazione tra XLA ed infezioni da *Campylobacter*. Descriviamo il caso di un bambino affetto da XLA che ha presentato infezioni

sistemiche ricorrenti da *Campylobacter jejuni*. Il paziente, in terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena dall'età di 1 anno, non aveva presentato episodi infettivi rilevanti fino all'età di 8 anni, quando è stato ricoverato per cellulite del ginocchio sinistro, trattata con piperacillina/tazobactam, associata ad un episodio autolimitante di diarrea. In quell'occasione non sono state eseguite indagini microbiologiche. Successivamente, all'età di 11 anni, il bambino ha presentato un episodio di sepsi e gastroenterite, risoltesi con terapia empirica con ceftriaxone; l'emocoltura e la coprocultura sono risultate positive per *C. jejuni* spp *jejuni*, resistente ai chinolonici e sensibile ai macrolidi. Infine, all'età di 12 anni, il paziente è stato nuovamente ricoverato per cellulite bilaterale delle caviglie e delle gambe in seguito ad un trauma. In questa occasione le coproculture sono risultate negative, mentre le emocolture sono risultate positive per il *C. jejuni* spp *jejuni*, resistente ai chinolonici ed al ceftriaxone, ma sensibile ai macrolidi. La terapia empirica con vancomicina ev e ciprofloxacina per os è stata sostituita con meropenem e claritromicina sulla base dell'antibiogramma, con risoluzione del quadro. Sulla base dei dati microbiologici, *C. jejuni* spp *jejuni* è con certezza l'agente eziologico degli ultimi due episodi infettivi del nostro paziente, ma possiamo ritenere che anche il primo episodio di cellulite con diarrea sia stato causato dallo stesso patogeno, dati i segni clinici suggestivi (coinvolgimento dei tessuti molli ed intestinale). La storia clinica del nostro paziente supporta l'ipotesi che i pazienti con XLA possano diventare portatori cronici del *Campylobacter* nel tratto gastrointestinale, con un aumentato rischio di infezioni sistemiche ricorrenti. Il difetto umorale è considerato cruciale per questo fenomeno, così come la difficoltà ad eradicare il patogeno con un'adeguata terapia antibiotica. Recentemente è stato dimostrato un aumento delle resistenze del *Campylobacter*. L'eccessivo uso di profilassi antibiotiche e terapie empiriche nei bambini con XLA può contribuire all'insorgenza di antibiotico-resistenza, pertanto tali trattamenti andrebbero valutati attentamente. In conclusione, il *C. jejuni* dovrebbe essere sempre sospettato nei pazienti con XLA che presentano segni e sintomi di infezione sistemica e la terapia dovrebbe basarsi sul risultato dell'antibiogramma per assicurare l'eradicazione del patogeno.

A6. Displasia fibrosa poliostotica: una difficile diagnosi differenzialeS. Caggiano, L. Indinnimeo, L. Leonardi, C. Celani, A. Rugiano, M. Duse
Dip. di Pediatria, Università La Sapienza di Roma, Osp. Policlinico Umberto I, Servizio Speciale di Allergologia e Immunologia

Presentiamo il caso clinico di un paziente di 13 anni con pregressa diagnosi di LES in seguito al riscontro di autoanticorpi anti-nucleo (ANA), rialzo termico e degli indici di flogosi. La madre del paziente, primogenito di tre figli, presentava in anamnesi cinque aborti spontanei, dovuti a iperreattività Natural Killer, con pannello autoanticorpale negativo. Il paziente ha presentato sostanziale benessere fino a 11 anni di età quando ha riportato due episodi di gonalgia sinistra e febbre con aumento degli indici di flogosi. Dopo 3 mesi insorgenza di febbre ricorrente e tumefazione dell'articolazione sternoclaveare sinistra, con intensa dolorabilità alla digitopressione. 8 mesi più tardi il paziente presentava nuovamente febbre ricorrente e intenso dolore localizzato in zona craniale della diafisi omerale sinistra, sede di pregressa frattura scomposta posttraumatica, con riscontro di ANA positività. All'esame obiettivo si rilevavano ipomobilità, dolore e tumefazione, come da callo osseo esuberante, alla metafisi prossimale dell'omero sinistro. Persistevano indici di flogosi elevati. Alla scintigrafia ossea emergevano reperti di iperfissazione nella porzione craniale della diafisi omerale sinistra, nell'arco anteriore IV costa di destra e in sede carpo-metacarpale sinistra, ponendo il sospetto di Osteomielite Cronica Multifocale. All'RX-scheletro emergevano areole osteolitiche con reazione periostale sull'arco costale destro e esuberante apposizione ossea frammentata a zone di rarefazione in sede diafiso-metafisaria dell'omero sinistro con voluminoso callo osseo. Il puntato midollare, risultato nella norma, escludeva mieloma multiplo. Istiocitosi a cellule di Langerhans o altra patologia linfoproliferativa. L'RM della spalla sinistra riportava in sede perifratturativa tessuto patologico esteso anche in sede periostale. La biopsia ossea escludeva componenti istologiche riferibili a neoplasie ma descriveva rimodellamento osseo di notevole entità e focale iperosteocitosi: quadro compatibile con una displasia fibrosa poliostotica. Le indagini di laboratorio mostravano livelli elevati di osteocalcina e calcemia (rispettivamente 144,80 ng/ml e 30,8 mg/dl), la densitometria metteva in evidenza osteopenia. Confermata la diagnosi di Displasia fibrosa poliostotica, venivano prescritti bifosfonati e calcio, monitorando nel tempo il profilo autoanticorpale. La displasia fibrosa dell'osso è una patologia benigna, congenita, non ereditaria, in cui l'osso è sostituito da tessuto pseudofibroso predisposto a

lesioni osteolitiche, deformazioni e fratture. In base al numero di segmenti ossei colpiti e all'eventuale coinvolgimento dell'apparato endocrino si classifica in monostotica, poliostotica o Sindrome di MC Cune Albright.

P11. Non è sempre colpa del farmaco!

D. Caimmi¹, G.L. Marseglia¹, N. Biasielli², M.S. Masse², P. Demoly²
¹ Ambulatorio di Immunoallergologia pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Dip. di Scienze Pediatriche, Università di Pavia, Pavia; ² Allergy Department and INSERM U657, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, France

Giunge all'attenzione dell'ambulatorio di Allergologia la piccola SF, di 8 mesi, inviata dal curante, per un sospetto di ipersensibilità ad alcuni antibiotici, fra cui le Cefalosporine di terza generazione. In anamnesi prossima, la lattante ha assunto Amoxicillina Clavulanato a 5 mesi; in seguito all'assunzione del farmaco ha manifestato un'eruzione orticarioide generalizzata, che il Pediatra ha ritenuto associata alla patologia concomitante, piuttosto che al farmaco e quindi la stessa molecola è stata nuovamente somministrata due mesi dopo, senza che nessuna reazione venisse questa volta registrata o quantomeno segnalata. La piccola è nata a 31 settimane di gestazione, in seguito a PROM, da gravidanza per il resto normodecorsa, senza particolari fattori di rischio. La profilassi per le membrane ialine è risultata incompleta, in quanto alla madre è stata somministrata solo una dose di steroide ante-partum. Alla piccola è stata somministrata terapia antibiotica con Amoxicillina, per 5 giorni consecutivi, nel sospetto di infezione batterica verticale al parto. Ha iniziato anche terapia antibiotica con Cefotaxime, Metronidazolo, Vancomicina, Amikacina a due settimane di vita per iniziale enterocolite necrotizzante. La terapia è stata interrotta per il riscontro di anemia emolitica con valori di Emoglobina di 5 mg/dl. I valori dell'emoglobina sono poi progressivamente risaliti, nonostante la neonata abbia necessitato di 3 trasfusioni di emazie concentrate. Le principali eziologie di anemia emolitica sono state escluse dai patologi neonatali e la loro principale ipotesi diagnostica è stata quindi quella di un'anemia emolitica indotta da farmaci. Per tale motivo alla piccola non sono mai state prescritte Cefalosporine di Terza Generazione (né altre molecole utilizzate per la NEC). In effetti, le reazioni allergiche di tipo 2 non possono essere testate, né tantomeno verificate a posteriori. Il principale consiglio da dare alla famiglia e al curante sarebbe quello di astenersi dal somministrare le molecole sospettate di aver causato la manifestazione. Tuttavia, affinché una reazione di tipo 2 abbia luogo, con conseguente anemia emolitica, devono passare almeno 5-15 giorni dall'assunzione del farmaco. Secondo tale considerazione, i farmaci utilizzati per la NEC (e quindi anche il Cefotaxime) non possono aver causato l'emolisi, mentre l'Amoxicillina somministrata alla nascita potrebbe esserne il possibile agente causale. Nonostante ciò, in letteratura, vista l'esiguità dei report pubblicati, non è chiaro se il farmaco debba ancora essere in uso al momento della reazione, ma così sembra. Sarebbe quindi da escludere una reazione farmaco-indotta. Se tuttavia le nostre considerazioni fossero inadeguate, il curante ha già effettuato un test di scatenamento prescrivendo alla bambina Amoxicillina Clavulanato. Al curante e alla famiglia abbiamo quindi risposto che alla piccola può essere attualmente prescritto qualsiasi antibiotico e che l'emolisi neonatale non è stata farmaco-indotta e al momento non c'è motivo di sospettare altri tipi di ipersensibilità a farmaci, né di testare alcuna molecola.

P32. Uno strano flash sul viso

S.M.E. Caimmi¹, A. Somenzi¹, A. Saronni¹, D. Caimmi², G.L. Marseglia², A. Chiara¹
¹ U.O. di Pediatria, Osp Maggiore di Crema; ² Dip. di Pediatria- Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo di Pavia

Presentiamo un caso di una lattante con flash gustativo, una sintomatologia che può essere misconosciuta come un'allergia alimentare e rientra nelle diagnosi differenziali di questa patologia. La sindrome del flash gustativo dell'infanzia, pressoché esclusivamente unilaterale, variante della sindrome auricolotemporale o sindrome di Frey si caratterizza per una ipersudazione in seguito alla stimolazione gustativa e masticatoria, dai primi atti masticatori di un pasto, con risoluzione spontanea. Greta, italiana, è nata a termine dopo una gravidanza normo decorsa, da parto eutocico con difficoltà all'estrazione per 2 giri di cordone al collo. Alla nascita non è stato evidenziato nessun segno di sofferenza. Arriva alla nostra attenzione all'età di 7 mesi, quando da poche settimane aveva iniziato lo svezzamento. La madre riferisce la comparsa di un eritema alla guancia sinistra che arriva fino al trago e risale a livello temporale.

La piccola non presenta alcun altro sintomo associato e nemmeno prurito o apparente dolore. Al tatto la cute era calda. Tale sintomatologia si presentava con una frequenza di 10-15 giorni, quindi non associata a tutti i pasti. Si è recata alla nostra osservazione in occasione di una manifestazione di flash e presentava associata una lieve congiuntivite monolaterale e una lieve rinite. Gli esami allergologici con prick per estratti alimentari e prick by prick con latte, siero proteine del latte, proteine dell'uovo, soia, grano, merluzzo e arachide erano negativi. È stata sottoposta a esami ematici, che risultavano negativi. Le IgE specifiche per gli stessi alimenti erano negative. È stata eseguita un'ecografia dei tronchi sovra aortici che non ha mostrato alcuna alterazione. La piccola non presentava alcuna risposta al trattamento con antistaminico. Il segno cutaneo interessava solo la guancia sinistra. A distanza di 3 mesi la piccola ha presentato con una frequenza più bassa dei segni più attenuati e meno estesi, con risoluzione più rapida. Cresce regolarmente e ha continuato il suo svezzamento in maniera regolare. La sindrome del flash gustativo è spesso misconosciuta. La sua diagnosi è basata sull'anamnesi delle manifestazioni cliniche e su un'analisi semeiologica. I sintomi esordiscono generalmente nei primi mesi di vita al momento del svezzamento. Il dolore è eccezionale e vi è un aumento della temperatura cutanea nella regione interessata. Tale sindrome è secondaria nel lattante a un periodo espulsivo difficoltoso durante il parto, sovente associato all'utilizzo di forcipe o di ventosa. La fisiopatologia è legata a una rigenerazione aberrante delle fibre del nervo auricolotemporale lese in seguito a trauma o infezione, che stimola la formazione di fibre simpatiche, che spiegano la stimolazione di vasi sottocutanei in seguito all'assunzione di alimenti o bevande. La benignità della sindrome del flash gustativo unilaterale del lattante e l'evoluzione benigna impongono l'astensione terapeutica.

Bibliografia

Hennon DK. Facial flushing in children: a variant of the auriculo-temporal syndrome. J Indiana Dent Assoc 1991;70:25-7.

P33. Una banana indigesta

S.M.E. Caimmi¹, L. Corsano¹, D.P. Caimmi², G.L. Marseglia², G. Monti³, A. Chiara¹
¹ U.O. di Pediatria, Osp Maggiore di Crema; ² Dip. di Pediatria- Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo di Pavia; ³ Osp. Infantile Regina Margherita di Torino

P. è un lattante di 5 mesi e mezzo, che arriva in pronto soccorso per 4-5 episodi di vomito alimentare avvenuti a domicilio, di cui il primo a getto e molto abbondante, cui è seguito uno stato di sopore. Presenta dermatite atopica moderata e aveva iniziato da circa un mese lo svezzamento per crescita regolare dalla nascita, inferiore al 10°C. All'arrivo in pediatria rileviamo una scarica alvina molto abbondante e non formata di colore verdastro, cui è seguita una successiva scarica profusa, semiliquida. Il piccolo è soporoso, apparentemente in uno stato settico, con un'ipotonia generalizzata, il colorito cutaneo pallido giallognolo e la temperatura rilevata inferiore ai 35°C. La saturazione di ossigeno si è sempre mantenuta nella norma, mai dispnea, la pressione sanguigna rilevata di 44/30 mmHg, pertanto il piccolo viene sottoposto a infusione endovenosa con fisiologica e a terapia steroidea con idrocortisone. Quindi per un calo pressorio a 29/16 mmHg si inietta adrenalina, con ripresa del colorito, tono e miglioramento dello stato generale. Circa due ore prima dell'evento aveva assunto una banana e successivamente, mezz'ora prima dell'episodio di vomito, aveva mangiato il brodo vegetale con carota, zucchina e polvere di miglio, unito a del latte materno. P. è stato quindi sottoposto a distanza di più di un mese a test di provocazione con carota, zucchina e miglio, risultati negativi. Vista la dinamica dell'evento e la raccolta anamnestica abbiamo posto diagnosi di FPIES (food protein induced enterocolitis syndrome), una rara forma di allergia alimentare non Ig-E mediata, che provoca sintomatologia gastroenterica, disidratazione, ipotensione, letargia fino allo shock. Tale patologia è più frequente per alimenti quali il latte e il riso, tuttavia altri alimenti sono riportati in letteratura. In base alla cronologia dell'evento imputiamo la causa di tale forma alla banana: tale frutto era stato somministrato già 2 volte, in minor quantità circa un mese prima e aveva provocato una volta un rigurgito a distanza di più di un'ora e un'altra volta un vomito. Per il momento non abbiamo sottoposto il piccolo a test di provocazione con banana, vista l'età e il peso ancora inferiore ai 6 kg del piccolo lattante. La rispondenza inoltre ai criteri di Sicherer pone diagnosi. La possibilità che il piccolo reagisca a un secondo alimento è alta, secondo quanto emerge dalla letteratura, per cui tutti i nuovi alimenti per lo svezzamento vengono introdotti in ambiente ospedaliero. Per altro le IgE specifiche sono negative per gli alimenti in causa e elevate per tuorlo e albume e in particolare per gli epitopi di lisozima e l'ovalbumina. La particolarità del caso sta nel fatto che in letteratura vi è un solo caso di FPIES dovuto a banana e alla possibile





concomitanza di 2 meccanismi allergici in uno stesso lattante con meno di 6 mesi, quale uno linfocita T dipendente e uno IgE dipendente per l'uovo, che andrà dimostrato.

Bibliografia

Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience*. *Pediatrics* 2009;123:459-64.

P34. Uso di acido tranexamico per gli angioedemi in pazienti pediatrici

S.M.E. Caimmi¹, E. Labò², A. Marseglia², L. Artusio², G. Masa², P. Bulzomi², A. Chiara¹, G.L. Marseglia²

¹ U.O. di Pediatria. Osp Maggiore di Crema; ² Dip. di Pediatria- Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo di Pavia

Presentiamo tre casi clinici di pazienti pediatriche affette da angioedema non istamino-dipendente, condizione che compare generalmente in età pediatrica, si aggrava in età puberale e persiste per tutta la vita. L'angioedema è caratterizzato da episodi ricorrenti di edema sottocutaneo o sottomuoso non pruriginoso e non improntabile che coinvolge le braccia, le gambe, le mani, i piedi, l'intestino, i genitali, il tronco, il viso, la lingua o la laringe. Traumi minori ed eventi stressanti agiscono spesso da trigger, ma gli episodi possono comparire anche senza eventi scatenanti. Spesso gli attacchi sono preceduti da prodromi, come sensazione di formicolio e l'edema si aggrava lentamente ma inesorabilmente nel corso delle prime 24 ore, per poi gradualmente ridursi e scomparire nelle seguenti 48-72 ore. Il primo paziente (7 anni e mezzo) ha presentato manifestazione cutanea pruriginosa caratterizzata da macchie brunastre, non migranti, non responsiva alla terapia antistaminica e steroidea, associata ad angioedema dolente a polsi e caviglie. Gli accertamenti eseguiti mostrano indici infiammatori mossi non associati a causa infettiva. Gli esami per orticaria risultano negativi. Nonostante il dosaggio di C1INH, C3 e C4 non suggerisca una diagnosi di Angioedema ereditario di tipo I, II o III o acquisito, in considerazione della ricorrenza degli episodi, si sottopone il piccolo a profilassi con acido tranexamico (250 mg/die, 8,5 mg/kg). Da circa 10 mesi non presenta più episodi di angioedema, ma persiste orticaria. Nel secondo caso clinico il paziente presenta da 4 mesi addominalgia, angioedema al viso ed orticaria (un episodio/settimana). Le indagini effettuate non identificano nessuna possibile eziologia. Il trattamento profilattico con acido tranexamico (250 mg/die, 8 mg/kg) sortisce ottimi risultati sull'addominalgia (angioedema mucosa intestinale?) e sull'angioedema, senza tuttavia influire su frequenza ed entità degli episodi di orticaria. Il successo terapeutico con acido tranexamico ci suggerisce che alla base degli angioedemi dei pazienti vi sia un'alterazione del meccanismo bradichinina-calicreina. Il terzo caso è quello di una ragazza di 12 anni, che presenta un episodio di edema importante a carico dell'articolazione scapolo omerale sinistra, in stato di benessere, non associato a traumi, che in pochi minuti si è esteso a tutto l'arto superiore, fino al palmo della mano, accompagnato da dolore e ipotermia dell'arto, con risoluzione in 24 ore. Da un anno la paziente presentava angioedemi, di cui in primo episodio a carico del piede sinistro, in seguito a un trauma, quindi altri 3 a carico di polso e piede sinistro. Gli esami radiologici (Rx spalla ed ecografia spalla) erano nella norma. Negativi gli indici infiammatori, fattore reumatoide, C1INH, C3, C4, ANA, anti-DNA. La paziente non è stata messa in trattamento, vista la bassa frequenza dei sintomi e la localizzazione.

Bibliografia

Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, et al. *Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema*. *Allergy* 2010;165:793-5.

B2. Comparazione diretta tra l'immunoterapia sublinguale continua e costagionale in bambini allergici al polline di graminacee. Studio randomizzato e controllato

L. Caminiti, G. Crisafulli, F. Chiera, G.B. Pajno

Dipartimento di Pediatria. Clinica Pediatrica. UOS Allergologia Pediatrica- Università di Messina

Introduzione. L'immunoterapia prestagionale, costagionale e continua rappresentano i regimi terapeutici proposti dai medici e praticati dai pazienti per il trattamento delle allergopatie respiratorie causate da pollini; tuttavia la loro efficacia non è mai stata comparata e confrontata. Per tale motivo abbiamo confrontato l'efficacia clinica dell'immunoterapia sublinguale (Slit), con schema stagionale versus uno schema continuo per 3 anni in bambini allergici al polline di Graminacee.

Metodi. I pazienti di età compresa tra 8 e 16 anni (età media 11 anni) con rinite e/o asma allergico causato dalla allergia stagionale per il polline di Graminacee furono randomizzati per ricevere la Slit (Mix-Grass Stallergenes) continuamente (tutto l'anno) o solo durante la stagione primaverile. Il trattamento fu iniziato ad Ottobre 2005 per i pazienti trattati con la Slit continua e nel Marzo 2006 per i pazienti trattati con la Slit costagionale. Il diario dei sintomi (0 nessun sintomo - 3 sintomi severi) e il consumo dei farmaci furono documentati da Marzo a Giugno durante il 2005 (baseline) 2006, 2007 e 2008. Il livello delle IgE specifiche per Graminacee e delle IgG4 furono valutate ogni anno.

Risultati. Ottanta pazienti furono randomizzati e iniziarono lo studio, di questi 72 lo completarono. Durante il primo anno, lo score dei sintomi e del consumo dei farmaci migliorarono del 44% nel gruppo che aveva praticato la Slit di continuo e del 20% nel gruppo che aveva praticato la Slit solo durante la primavera ($p=0.04$). I sintomi respiratori e il consumo dei farmaci considerati separatamente migliorarono significativamente versus il periodo "baseline" solo nel gruppo Slit che aveva praticato la terapia continuamente. Nel secondo anno di terapia tutti i parametri clinici migliorarono in entrambi i gruppi senza significative differenze; ad eccezione dei sintomi respiratori che migliorarono in maniera particolarmente significativa nel gruppo SLIT terapia continua ($p<0.02$). Nel terzo anno di terapia non furono osservate differenze significative nei due gruppi per tutti i parametri studiati. Le IgG4 specifiche aumentarono significativamente dal 1° anno trattamento nel primo gruppo e dal 2° anno di trattamento nel gruppo che aveva praticato la SLIT costagionale.

Conclusioni. Nei bambini con allergia al polline di Graminacee lo schema di trattamento continuo della immunoterapia sublinguale è più efficace rispetto al costagionale durante la prima stagione di terapia; comunque nei due anni successivi i due schemi sono risultati quasi equivalenti.

P12. Polmonite severa con distress respiratorio da *Mycoplasma pneumoniae*: segnalazione di un caso di resistenza ai macrolidi, acquisita in corso di terapia con claritromicina

A.R. Cappiello¹, M.F. Mastrototaro¹, M. Chironna², I. Chinellato¹, D. Posa¹, P. Piccarreta¹, T. Tronci¹, F. Cardinale²

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari; ² UOC di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia, Ospedale Pediatrico di Riferimento Regionale Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico Giovanni XXIII", Università di Bari; ³ Laboratorio di Igiene e Microbiologia, Università di Bari

Il *Mycoplasma pneumoniae* (MP) rappresenta uno dei più comuni agenti di polmonite batterica in età pediatrica, risultando talvolta responsabile di quadri severi e ad andamento protratto. I macrolidi rappresentano in età pediatrica gli antibiotici di scelta delle infezioni causate da questo patogeno, sebbene recenti lavori provenienti soprattutto dal Sud-Est Asiatico abbiano messo in luce l'esistenza di ceppi resistenti a questi farmaci. In Italia non è mai stata segnalata l'esistenza di tali ceppi ed esistono pochissime segnalazioni nel mondo di resistenze secondarie, insorte dopo trattamento antibiotico. Il meccanismo della resistenza sembra legato alla presenza di una sostituzione A#G/C in posizione 2063/2064 sul domain V del gene che codifica per la subunità 23S dell'rRNA. Di seguito riportiamo un caso di polmonite severa a focolai multipli causata da un ceppo di MP resistente ai macrolidi, la cui resistenza sembrerebbe essere stata indotta dal trattamento con Claritromicina. I.A., una bambina di 6 anni, si ricovera presso la U.O. di Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bari, per la comparsa da tre giorni di tosse stizzosa, febbre e dispnea ingravescente. All'ingresso in ospedale la piccola presenta letargia, febbre, tachipnea, tachicardia. L'emogasanalisi dimostra la presenza di un quadro di ipossiemia e ipocapnia con pH normale. All'esame obiettivo si apprezzano crepitii e riduzione del murmure vescicolare su tutto l'ambito polmonare, mentre l'Rx del torace mostra la presenza di infiltrati multipli a "vetro smerigliato" con pattern di tipo interstiziale. Si esegue sierologia e tampone nasofaringeo per la ricerca in RT-PCR di patogeni respiratori. Si intraprende O₂-terapia e antibiotico-terapia endovenosa con Ampicillina/Sulbactam e Claritromicina. L'RT-PCR eseguita su tampone nasofaringeo e la sierologia dimostrano la presenza di una infezione acuta da MP. Dopo 4 giorni I.A. viene trasferita presso l'UTI per la persistenza di ipossiemia severa ed esegue Rx e TC del torace che mostrano peggioramento del quadro radiologico. Si sostituisce, quindi l'Ampicillina/Sulbactam con Meropenem e Teicoplanina. La sierologia e il tampone nasofaringeo per MP si riconfermano positivi. Dopo 10 giorni le condizioni cliniche rimangono invariate e permane la positività al tampone nasofaringeo di MP. Si sospetta quindi la possibilità di una infezione causata da un ceppo resistente



a macrolidi e si sostituisce la Claritromicina con Ciprofloxacina (40 mg/kg/die). Nei giorni seguenti le condizioni cliniche della piccola paziente migliorano, nonostante l'aspirato faringeo risulti ancora positivo a 15 e 25 giorni dal ricovero. A distanza di tempo, gli swabs buccali sono stati tipizzati per mutazioni conferenti resistenza del MP ai macrolidi, mostrando la presenza della sostituzione A#G in posizione 2063, nei campioni prelevati a T10, T15 e T25 ma non in quelli a T0 e T4. Pertanto, il decorso severo della polmonite da MP nella nostra paziente sembrerebbe essere dipeso dalla acquisizione di una resistenza alla claritromicina insorta durante il trattamento.

A3. Utilizzo dello score di Grimbacher in un caso di sindrome da IPER-IGE con mutazione del gene STAT3

L. Carpino, A. Trizzino, V. Greco, D. Sperli

U.O. Pediatria A.O. Cosenza Oncoematologia Pediatrica Osp. dei Bambini "G. Di Cristina" Palermo

Introduzione ed obiettivi. La sindrome da Iper-IgE (HIES), è una rara immunodeficienza con infezioni ricorrenti soprattutto di cute e polmoni ed alti livelli sierici di IgE. Può presentarsi con due quadri fenotipici caratterizzati da un disordine immunologico specifico nella forma autosomica recessiva e una patologia multisistemica nelle forme autosomica dominante e sporadiche. L'eziopatogenesi mostra alterazione di numerosi pathway di trasduzione citochinici con aumentata suscettibilità alle infezioni e incremento dei livelli di IgE. Le mutazioni nelle forme di HIES autosomica dominanti e sporadiche si trovano nel gene STAT3 (17 q21). Nel 1999 Grimbacher propose uno score (Am. J. Hum. Gen. 1999), che permette di distinguere la diagnosi in esclusa, possibile probabile e certa. Obiettivo di questo lavoro è presentare un pz. con HIES multisistemica con mutazione R382W di STAT3.

Metodi. Il paziente nei primi mesi di vita presentava lesioni cutanee eritematose con prurito al volto ed al dorso; il decorso si complicava poi all'età di 4 mesi con accessi cutanei retronucali drenati chirurgicamente e con numerosi episodi di infezioni delle prime vie aeree nei primi anni di vita. A 6 anni primo episodio di broncopolmonite complicatosi in ascesso e un anno dopo nuovo episodio di broncopolmonite. Per la diagnosi è stato applicato lo score di Grimbacher: punteggio < 15 diagnosi esclusa, > 15 possibile, > 35 probabile e > 60 certa. Per lo studio del gene STAT3 è stato ottenuto il DNA del paziente, della sorella e dei genitori, ed è stato analizzato tramite sequenziamento diretto automatico.

Risultati. Il paziente giunge alla nostra osservazione all'età di 8 anni; presenta facies caratteristica con macrocrania, palato alto, aumentata ampiezza del naso, eczema al viso ed al tronco. Gli esami di laboratorio evidenziavano incremento dei valori delle IgE (241 3UL/ml), con ipereosinofilia (Eos: 600/mm³). I valori delle IgE nei genitori e nella sorella erano normali, per cui il caso può considerarsi sporadico. Viene pertanto posta, applicando lo score di Grimbacher, diagnosi possibile di Sindrome da Iper-IgE con un punteggio di 30. È stata iniziata profilassi antibiotica con cotrimossazolo; negli anni successivi la dermatite ha avuto un andamento di tipo recidivante ed i valori delle IgE si sono mantenuti alti in correlazione con la comparsa di infezioni delle prime vie aeree. A 15 anni un Rx Rachide mostrava scoliosi con curva di 15-20° e, l'anno dopo, si sono verificati 3 episodi di broncopolmonite a breve distanza l'uno dall'altro. L'ultima TAC Torace evidenziava pneumatoceci e bronchiectasie con score di Grimbacher 52. L'analisi del gene STAT3 ha evidenziato nel paziente, e non nei genitori, la mutazione nota missense R382W (con sostituzione di arginina con triptofano), che quindi è risultata essere de novo.

Conclusioni. Questo caso conferma che la probabilità di evidenziare una mutazione di STAT3 è direttamente proporzionale allo score clinico di Grimbacher; l'eterogeneità clinica di questa malattia porta comunque ad ipotizzare che altri geni possano essere interessati nel suo determinismo.

P25. Allergia Alimentare come fattore di rischio per Habitual Snoring

C. Celani, A.M. Zicari, E. Bonci, M.P. Carbone, A. Rugiano, M. Duse
Div. di Pediatria, Università La Sapienza di Roma, Osp. Policlinico Umberto I, Servizio Speciale di Allergologia e Immunologia

Introduzione. Il Russamento Abituale o Habitual Snoring (HS) può essere un importante indicatore di molte condizioni cliniche del bambino come l'atopia, la tosse e la rinite. È inoltre chiaro come l'HS si associ a importanti complicanze che comprendono lo scarso accrescimento fisico, problemi comportamentali, ridotto rendimento scolastico.

Scopi. Determinare la prevalenza di HS in una coorte di bambini con allergia alimentare e la sua associazione con lo stato atopico, ed altri sintomi clinici come la tosse e la rinite.

Materiali e metodi. Sono stati selezionati dal nostro ambulatorio di Allergologia Pediatrica 74 bambini (età media 11,0 ± 2,0 anni; 36 maschi) con precedente diagnosi di allergia alimentare. Ciascuno di essi è stato sottoposto all'esecuzione degli Skin Prick Test per i comuni allergeni alimentari e inalanti. Ai genitori è stato inoltre somministrato un questionario dedicato sui disturbi del sonno per raccogliere le informazioni riguardanti il sonno del bambino e i possibili sintomi associati. L'HS è stato definito come russamento che ricorre 3 o più volte a settimana.

Risultati. Nel nostro gruppo selezionato la prevalenza totale di HS è pari al 23% vs il 4,9% riscontrato in un recente studio italiano condotto su una vasta popolazione pediatrica. (p<0,001) (Brunetti et al. Chest 2001, 120, 1930-1935). Nell'ambito inoltre degli HS il 27,7% è risultato allergico sia agli alimenti che inalanti, mentre il 14,8% solo agli alimenti (p<0,01). Inoltre nell'ambito degli HS vs i non HS abbiamo trovato una maggiore prevalenza di tosse catarrale, tosse secca, e rinite. (rispettivamente 47% vs 18,2 p<0,05; 47.1% vs 21.2% p<0.04 and 76.5% vs 57.6%; p=0.07).

Conclusioni. Nella nostra popolazione di bambini con allergia alimentare abbiamo trovato un'alta prevalenza di russamento. L'allergia alimentare sembrerebbe dunque essere un importante fattore di rischio per lo sviluppo di HS. La presenza del sintomo "russamento" pertanto dovrebbe sempre essere valutata nell'ambito della raccolta anamnestica, in quanto spesso si associa a patologie respiratorie di natura allergica che incidono negativamente sulla qualità di vita del bambino.

A1. Identificazione di nuovi loci di rischio per l'asma allergico in età pediatrica mediante analisi Genome-Wide a Pool

F. Cipriani¹, G. Ricci¹, A. Astolfi², D. Remondini³, S. Formica¹, A. Dondi¹, A. Pession¹

¹ U.O. Pediatria, Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna; ² Centro Interdipartimentale di Ricerche sul Cancro "G. Prodi", Università di Bologna; ³ Dipartimento di Fisica, Università di Bologna

Obiettivi. L'asma allergico è una malattia complessa che riconosce una forte componente sia genetica che ambientale, spesso associata ad altre manifestazioni allergiche¹. L'identificazione dei geni di suscettibilità dell'asma mediante i classici studi di associazione caso-controllo (confronto di asmatici vs soggetti sani) è influenzata dalla frequente associazione dell'asma con altri fenotipi allergici che può costituire un importante fattore di confondimento. Questo studio ha come obiettivo la scoperta dei tratti genetici che conferiscono un rischio maggiore di sviluppare il fenotipo asmatico in bambini già geneticamente predisposti allo sviluppo dell'allergia.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio GWAS e di genotipizzazione individuale su 269 bambini con malattie allergiche respiratorie, mettendo a confronto bambini allergici con e senza asma. Nella seconda fase dello studio i risultati sono stati validati mediante genotipizzazione individuale su una casistica indipendente di 79 pazienti.

Risultati. Abbiamo identificato una serie di geni di suscettibilità associati allo sviluppo di asma; i geni candidati intervengono principalmente nella regolazione dei meccanismi dell'infiammazione e della broncoostrizione; questi geni sono espressi differenzialmente, in maniera statisticamente significativa, in modelli murini sperimentali di asma allergico nei topi asmatici rispetto ai controlli. Tra i geni identificati si segnala RYR2 come il locus più significativo correlato all'asma (rs10754593, OR=1.93, p=0,0003 in GWAS set e OR=2.38, P=0,0087 nel set di validazione indipendente); questo gene codifica per il recettore rianodinico, un canale del calcio voltaggio-dipendente presente nel reticolo sarcoplasmatico. Dei 24 SNPs situati all'interno di geni noti, i polimorfismi di RYR2 e di altri due geni CHRM2 (recettore colinergico muscarinico 2) e TNS3 (tensina 3) sono risultati significativamente associati all'asma anche nel set di validazione indipendente.

Conclusioni. I polimorfismi di RYR2 e di altri geni di suscettibilità conferiscono un rischio maggiore di sviluppare asma nei bambini già geneticamente predisposti alle malattie allergiche. Molti dei geni individuati regolano funzioni, come la contrazione della muscolatura liscia bronchiale, peculiari dell'asma e non genericamente dell'allergia; la significatività di questi loci genici è stata ulteriormente confermata dallo studio di validazione, la cui casistica sarà ampliata per definire in maniera più precisa i geni target.

**Bibliografia**

¹ Vercelli D. *Discovering susceptibility genes for asthma and allergy*. Nat Rev Immunol 2008;8:169-82.

P26. Corea e lupus eritematoso sistemico

A. Cirisano¹, M. Cretella¹, G. Frandina¹, N. Lazzaro¹, C. Pacenza¹, C. Rosso¹, S. Sisia¹, F. Paravati¹, P. Comberiat²

¹ UOC di Pediatria, Ospedale S. Giovanni di Dio, Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone; ² Clinica Pediatrica, Università la Sapienza, Roma

AC, femmina di 13 anni viene ricoverata e dimessa nel nostro reparto nel novembre 2009 con diagnosi di corea e trattamento con tetrabenazina. La corea era l'unica manifestazione clinica, ma per l'esclusione di altre forme (genetiche, ecc.) e per la positività di alcuni esami ematici (lieve ipocomplementemia, ipergammaglobulinemia, lieve positività degli anticorpi antiDNA, anti nucleo e anti LKM) fu sospettata la possibilità di sviluppare in tempi successivi il lupus eritematoso sistemico (LES) e quindi sottoposta a stretto monitoraggio nel tempo. La sintomatologia neurologica, ben controllata dalla terapia farmacologica, si risolse completamente nel mese successivo. Dopo circa sei mesi dall'episodio descritto in breve successione di tempo si presentò un quadro clinico caratterizzato da sfumato eritema a farfalla sul viso, artralgie alle grandi articolazioni accompagnato da alterazioni degli esami di laboratorio (positività a titolo alto degli autoanticorpi: antinucleo e antiDNA, ipergammaglobulinemia, ipocomplementemia, aumento della VES). Veniva quindi posta diagnosi di LES ed iniziato trattamento con idrossiclorochina e prednisone con miglioramento e successiva scomparsa della sintomi. Dopo due mesi durante la graduale riduzione del trattamento farmacologico viene rilevata una ricaduta caratterizzata soprattutto da un interessamento renale (proteinuria) ed il nuovo trattamento terapeutico instaurato riporta alla normalità i dati di laboratorio. Dopo tre mesi di apparente benessere, a distanza di oltre un anno dall'esordio, AC presenta nuovamente sintomi neurologici caratterizzata da mioclonie dei vari distretti corporei, associata a debolezza e ipotonia muscolare con difficoltà alla deambulazione e labilità emotiva. Viene eseguita RMN encefalo con esito negativo e ripresa terapia con tetrabenazina con successivo miglioramento del quadro clinico. Viene segnalato questo caso sia per la corea isolata come esordio non frequente di LES, ma anche per la presenza di corea nella ricaduta della malattia, possibilità non descritta in letteratura.

Bibliografia

Bruyn GW, Padberg G. *Chorea and Systemic Lupus erythematosus*. Crit Rev Eur Neurol 1984;23:435-48.

Kukla LF, Reddy C, Silkalns G, et al. *Systemic lupus erythematosus presenting as chorea*. Arch Dis Child 1978;53:345-7.

Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. *Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus*. Clin Rheumatol 2004;23:395-9.

Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR. *Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus*. J Child Neurol 2000;15:803-7.

P41. Edema acuto emorragico dell'infanzia

M.G. Colella, G. Buttaro, L. Masi, R. Amelio, E. Palma
S.C. Pediatria – Osp. "Dono Svizzero" Formia (LT) – ASL Latina

L'edema acuto emorragico dell'infanzia (AHEI) è una vasculite leucocitoclastica rara, descritta per la prima volta da Snow nel 1913, caratterizzata quasi esclusivamente da lesioni cutanee. Colpisce di solito i bambini tra due mesi e 5 anni di età. L'etiologia è sconosciuta: l'84% dei casi riportati sono preceduti da infezioni virali (faringite, gastroenterite) o vaccinazioni¹. La diagnosi è clinica e gli esami di laboratorio non sono generalmente contributivi². Caso clinico: lattante di 5 mesi viene alla nostra osservazione, inviato dal pediatra curante, per comparsa di eritema ed edema agli arti inferiori e di porpora ai piedi ed ai glutei in apressia. Anamnesi fisiologica non contributiva. Dall'età di 2 mesi presenta dermatite atopica di grado lieve-moderato. Riportata scarlattina nel mese precedente al ricovero trattata con Amoxicillina/acido clavulanico e successiva risoluzione dei sintomi; nell'occasione praticato per due volte tampone faringeo risultato negativo. All'esame obiettivo il piccolo appare agitato: è apiretico e presenta edema ed eritema agli arti inferiori e lesioni purpuriche a coccarda diffuse ai glutei ed ai piedi; peso: 9,000 kg (90-97° pc). Si decide, quindi, una valutazione in ricovero. Gli esami ematochimici all'ingresso mostrano anemia normocromica normocitica (G.R. 3.710.000; Hb 10,5; Ht 31,1), piastrinopenia di grado moderato (piastrine: 88.000), aumento di PCR (3,76) e GOT (72). Elettroliti, cANCA, pANCA, Ab Anticardiolipina e screening della coagulazione risultano nella norma. Tampone faringeo, emocoltura e co-

procoltura risultano negativi, mentre la ricerca del rotavirus nelle feci ha esito positivo. Il piccolo pratica anche Rx del torace ed ecografia dell'addome che risultano nella norma. Si decide di iniziare terapia con cefazolina (50 mg/kg/die) e prednisone (1 mg/kg/die). Si rileva una progressiva riduzione dell'edema, dell'eritema e della porpora, fino alla completa regressione delle lesioni cutanee con contestuale normalizzazione degli esami di laboratorio. Dopo tre giorni il piccolo viene dimesso con diagnosi di edema acuto emorragico dell'infanzia. L'AHEI è una condizione di solito benigna e senza sequele, con remissione spontanea in 1-3 settimane. La diagnosi differenziale si pone con sepsi meningococcica, orticaria emorragica e porpora di Schonlein-Henoch. Nessuna terapia è attualmente codificata: gli steroidi sistemici non sembrano alterare il corso della malattia ed è opportuna la sospensione degli antibiotici dopo l'esito negativo delle colture².

Bibliografia

¹ La Place G, et al. *Acute hemorrhagic edema in childhood. Report of a clinical case*. Pediatr Med Chi. 2003;25:60-2.

² Fiore E, et al. *Acute hemorrhagic edema of young children (cockade purpura and edema): a case series and systematic review*. J Am Acad Dermatol 2008;59:684-95.

P02. Uno svezzamento da shock: col riso non si scherza

R. Congia, F. Mascia, C. Dolci

Azienda USL 8 Cagliari – Università degli Studi di Cagliari. Ospedale Regionale per le Microcitemie. Clinica Pediatrica II

A.B., 9 mesi, è affetta da sindrome di Turner. Nei primi mesi di vita ha presentato vomiti frequenti, con grave rallentamento della crescita ponderale, sia nel periodo di allattamento esclusivo al seno, con mamma a dieta libera, sia quando, per la scomparsa del latte materno, è stato introdotto dapprima latte vaccino e poi di tipo AR. All'età di 4 mesi, dopo circa due ore dalla fine di un pasto, la bambina ha manifestato vomiti ripetuti e diarrea profusa, con comparsa di disidratazione e compromissione delle condizioni generali, rendendone necessario un ricovero ospedaliero. Dimessa con diagnosi di gastroenterite, la bambina tendeva a rifiutare il latte e spesso vomitava a qualche ora dal pasto fino a che, circa una settimana dopo la dimissione, si è manifestato un altro episodio severo di sintomi gastrointestinali, del tutto simile al precedente. Ricoverata d'urgenza con il sospetto diagnostico di infezione da rotavirus, la bambina ha sospeso l'alimentazione ed è stata reidratata per 72 ore, ottenendo la remissione dei sintomi e un progressivo miglioramento delle condizioni generali. Tuttavia, alla ripresa dell'alimentazione, due ore dopo l'assunzione di un pasto di latte e crema di riso, usata come ispessente, ha di nuovo presentato una severa disidratazione per vomiti e diarrea. A questo punto si è sospettata la diagnosi di enterocolite allergica da proteine del latte vaccino, FPIES, e da allora è stata alimentata esclusivamente con un idrolizzato spinto. Nei due mesi successivi ha goduto di buona salute, con scomparsa di tutti i sintomi e ripresa dell'accrescimento. Giunta alla nostra osservazione all'età di 9 mesi per una conferma della diagnosi di FPIES da latte vaccino e per l'impostazione di un corretto svezzamento, abbiamo eseguito prick test e RAST per latte vaccino, uovo, pesce, grano, riso e soia, con risultato negativo. Considerato il rilievo anamnestico degli episodi precedenti, sicuramente identificabili come FPIES da latte vaccino, non abbiamo sottoposto la paziente a test di provocazione orale; come alimento per lo svezzamento abbiamo utilizzato una crema di riso commerciale senza latte vaccino, essendo il riso considerato alimento a bassa allergenicità; pertanto, abbiamo somministrato un pasto di crema di riso in acqua e, poco prima della terza ora dall'assunzione del pasto, sono improvvisamente comparsi vomito con grave malessere e, poco dopo, diarrea profusa; il quadro clinico è rapidamente evoluto verso uno stato di letargia, ipotensione e shock rendendo necessaria una reidratazione parenterale. Abbiamo attribuito questo episodio ad una FPIES da riso, come riportato in letteratura¹. Ci sembra interessante segnalare che, una volta comunicato il nostro sospetto diagnostico alla madre, questa si ricordava che la bambina, qualche settimana prima, aveva presentato un intenso eritema nella zona del pannolino, insensibile a svariate terapie, regredito solo dopo la sospensione dell'applicazione di un prodotto topico a base di amido di riso.

Bibliografia

¹ 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.



P07. Ipersensibilità all'uovo e sviluppo di asma

M. Corchia, G. Stringari, L. Rinaldi, C. Povesi Dascola, C. Caffarelli
Clinica Pediatrica, Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma

L'atopia, ovvero la tendenza di un soggetto a produrre alti livelli di IgE dopo contatto con basse dosi di allergene, insieme ad altre risposte anomale del sistema immunitario, è alla base dei sintomi delle malattie allergiche. Nel bambino piccolo, a causa dell'imaturità della barriera anatomo-immunologica dell'intestino e della sua aumentata permeabilità, gli allergeni contenuti nei cibi possono innescare questi meccanismi e portare allo sviluppo di allergie alimentari. L'allergia alimentare, in particolare quella all'uovo, è spesso responsabile della comparsa di dermatite atopica e sembra dare inizio alla storia allergica del bambino¹. Il nostro studio è stato condotto con l'obiettivo di valutare, nei bambini con dermatite atopica, se la presenza di skin prick test (SPT) positivi per l'uovo costituisce un fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma. Sono stati inclusi nello studio 129 pazienti di età inferiore a 3 anni che tra il 1983 e il 1986, alla prima visita, presentavano dermatite atopica. A distanza di 25 anni dalla prima visita, 41 i pazienti sono stati contattati telefonicamente e inclusi nello studio. Dei 41 pazienti reclutati 20 sono femmine (48%), 21 maschi (51%), età media 25.44±0.73 (range 24-27 anni). È stato somministrato un questionario riguardante la sintomatologia allergica attuale e pregressa (eczema, rinite ed asma), terapie effettuate ed eventuale terapia desensibilizzante e sono stati valutati i SPT. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi; gruppo di studio: 21 soggetti (51% del totale) cutipositivi per uovo in occasione della prima visita e gruppo controllo: 20 (48%) pazienti con PT negativi. L'eczema è ancora presente in 7 soggetti sia del gruppo di studio che del gruppo di controllo. 4 pazienti del primo gruppo presentano sintomatologia allergica dopo l'assunzione di determinati cibi e solo 1 del secondo. L'asma è presente in 10 pazienti nel gruppo PT positivi, e in 7 dei controlli. La rinite allergica si è manifestata in 9 soggetti sia del gruppo di studio che del secondo. Lo studio non ha mostrato una correlazione significativa tra allergia all'uovo e sviluppo in età adulta di plurisensibilizzazione allergica, ma ha evidenziato come chi presentava una dermatite atopica da piccolo aveva una predisposizione allo sviluppo di cutisensibilizzazione in età adulta, con sensibilizzazione per inalanti nel 41% dei casi (17 pazienti) e per alimenti nel 28% (11 pazienti) a 25 anni di distanza. Ulteriori studi sono necessari per chiarire se l'adozione di misure preventive nei riguardi sia dei pazienti con allergia all'uovo che di quelli con eczema, come l'allontanamento dai principali allergeni perenni (acari, epiteli di animali) e una precoce introduzione degli alimenti nello svezzamento, possano essere utili per ridurre il rischio di sviluppare sintomi allergici respiratori o da alimenti in età adulta.

Bibliografia

¹ Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. *Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age*. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:162-7.

P31. Eczema atopico grave: spia di immunodeficit o di allergia alimentare?

S. Corrente¹, A. Finocchi¹, P. D'Argenio¹, P. Palma¹, V. Pacciani¹, N. Cotugno¹, P. Ariganello¹, P. Chiarella³, A. Diociaiuti², P. Rossi¹, C. Cancrini¹, F. Angelini¹
¹ *DPUD, Dipartimento Universitario Ospedaliero di Pediatria, Università di Roma Tor Vergata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*; ² *U.O. Dermatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*; ³ *U.O. Pediatria Universitaria - Magna Graecia di Catanzaro*

L'eczema atopico è una manifestazione cutanea molto frequente nei primi anni di vita ed è spesso espressione di allergia alimentare. Tuttavia tale condizione se associata ad altri sintomi potrebbe essere indicativa di immunodeficienza. Descriviamo il caso di V.M., giunto alla nostra osservazione all'età di 5 mesi per eczema atopico grave insorto nel secondo mese di vita, poco responsivo a terapia con steroidi topici e dieta priva di proteine del latte vaccino (PLV) non correttamente eseguite. Alla nostra osservazione il bambino presentava un eczema grave diffuso con lesioni eritematose, essudanti alcune infiltrate, altre ricoperte da croste e con aspetto nummullare. Dagli esami di laboratorio emergeva una spiccata eosinofilia, dei livelli di IgE pari a 76 kU/l e positività delle IgE specifiche per proteine del latte e uovo, associati ad una marcata ipogammaglobulinemia, ipoprotidemia e ipoalbuminemia. Sono state escluse patologie parassitarie, e nell'ipotesi di immunodeficienza primitiva con interessamento cutaneo (Sindrome di Ommen, Wiskott Aldrich, IPEX, deficit di LAD e sindrome da Iper IgE) sono stati effettuati esami immunologici specifici risultati negativi. Un'altra ipotesi clinica suggerita dal quadro del paziente era la Sindrome di Netherton, che si caratterizza per una severa ittiosi, segni di

atopia, immunodeficit e scarso accrescimento oltre alla presenza di capelli radi e sottili simili a "bamboo hair" come nel nostro paziente. Pertanto è stata effettuata l'analisi del capello risultata negativa per tricorressi invaginate (segno patognomonico della sindrome). Inoltre, per caratterizzare la risposta immunitaria del paziente è stato effettuato studio della produzione di citochine attraverso saggio citofluorimetrico intracellulare sui PBMC del paziente, che ha messo in evidenza una elevata produzione di citochine Th2 (IL-4 e IL-5), dato questo compatibile con diagnosi di allergia. In considerazione della progressiva riduzione dei valori delle gammaglobuline, dell'albuminemia e protidemia, è stata effettuata terapia con Ig ev ad alte dosi per 5 giorni, terapia steroidea e antibiotica per os, oltre alla terapia topica e ad una dieta controllata priva di PLV con miglioramento delle lesioni cutanee, della crescita e dei parametri di laboratorio che si sono mantenuti tali anche nei mesi successivi. Pertanto l'ipotesi diagnostica più fondata rimane quella di una forma grave di eczema atopico da causa allergica associato ad una ipogammaglobulinemia conseguente o all'importante quadro infiammatorio essudativo o transitorio. In conclusione nella diagnosi differenziale delle forme gravi di eczema atopico va sempre considerata l'immunodeficienza primitiva, ma non va trascurata l'importanza della corretta gestione e della verifica di una buona compliance familiare alla dieta e alla terapia.

P29. La diagnostica differenziale nel lattante con dermatite, scarso accrescimento ed enteropatia

N. Cotugno¹, S. Corrente², F. Angelini¹, P. Ariganello¹, P. Palma¹, M. Candusso⁵, P. Chiarella³, V. Pacciani⁴, A. Scarselli⁴, A. Finocchi¹, P. Zangari¹, C. Cancrini¹
¹ *DPUD, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*; ² *Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico di Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata*; ³ *U.O. Pediatria Universitaria - Università "Magna Graecia" di Catanzaro*; ⁴ *Dip. Sanità Pubblica e Biologia cellulare, Università di Roma Tor Vergata*; ⁵ *U.O. Epatologia Gastroenterologia e scienze della nutrizione Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma*

La presentazione clinica contemporanea di sintomi quali dermatite, diarrea/enteropatia e scarso accrescimento nel lattante devono indurre il pediatra ad un'attenta diagnosi differenziale. L'Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV), rappresenta nel lattante la causa più comune di tale sintomatologia. Tuttavia nei casi gravi è d'obbligo la diagnosi differenziale con patologie di origine immunologica ed autoimmunitaria. Riportiamo il caso di Giorgia, secondogenita nata a termine da genitori consanguinei (cugini di 2° grado), peso alla nascita pari a 2880g, allattata con latte materno che ha presentato scarso accrescimento fin dalle prime settimane di vita. Ad 1 mese veniva ricoverata per febbre, stomatite, lesioni orali di tipo ulcerativo al palato molle e alla lingua, dermatite al podice, e scarso accrescimento. È stata dimessa con dieta a base di latte adattato senza ottenere una ripresa adeguata della crescita e un sostanziale miglioramento della dermatite. Per un episodio di ematemesi e di diarrea ematica con conseguente anemizzazione grave, di natura non emolitica e peggioramento della dermatite la bambina viene ricoverata presso il nostro nosocomio per sospetto di malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI). Durante tale ricovero si rendono necessarie due trasfusioni e si verifica un ascesso da *S. aureus* nella sede di inserzione del catetere complicata da una sepsi. Viene iniziata un'alimentazione con un idrolisato spinto delle proteine del latte vaccino e una terapia cortisonica topica con una modesta ripresa della crescita associata a un miglioramento del quadro cutaneo. Tuttavia la bambina viene ricoverata nuovamente dopo 15 giorni per febbre, peggioramento della dermatite e arresto della crescita staturponderale. In tale ricovero presenta tre episodi febbrili di cui un'otite media acuta da *P. aeruginosa*. Le analisi ematochimiche mostravano anemia con negatività degli indici emolitici, ipereosinofilia, ipergammaglobulinemia, IgE=344 kU/l, RAST positivo per caseina e beta lattoalbumina, aumento di ASCA e ANCA (ASCA IgG 22, IgA 5mg/dl, è importante notare che erano del tutto assenti nella madre), Ab anti cell Hep 2 positivi, ASMA positivi. L'analisi delle feci mostrava sangue occulto positivo, calprotectina con valori variabili (fino a 390 mg/kg). Per escludere il sospetto di GRAFT materno-fetale è stato eseguito il chimerismo che è risultato negativo. Nel sospetto di una disfunzione immunitaria sono stati eseguiti esami specifici che mostravano un immunofenotipo con normale distribuzione dei CD4 ed un aumento della popolazione memory (CD4+CD45RO+=30% CD4+CD45RA+=15%). Sulla base dell'andamento clinico e dei risultati di alcuni esami genetici si sono escluse MICI precoci e deficienze immunitarie primitive classiche. Sono tuttavia in corso le analisi volte all'esclusione di sindrome IPEX e IPEX-like o forme atipiche di sindrome di Omenn. In conclusione,



un quadro caratterizzato da gravità e precocità di sintomi enterici e cutanei dovrebbe indurre a sospettare ed eventualmente escludere immunodeficienze primitive note e investigare quadri atipici di immunodeficit.

A7. Sembrava un caso di immunodeficienza primitiva

G. Cremaschini¹, F. Ricci¹, M. Maffei¹, A. Sorlini¹, R. Badolato¹, V. Lougaris¹, A. Ravelli², A. Soresina¹, A. Plebani¹

¹ *Unità di Immunologia e Reumatologia pediatrica, Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia;* ² *Servizio di Gastroenterologia, Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia*

Presentiamo il caso di S., una lattante di 5 mesi che giunge alla nostra osservazione per grave infezione polmonare e diarrea; dall'anamnesi patologica emergono un ricovero nel primo mese di vita per sepsi ed altri ricoveri per infezioni ricorrenti delle vie respiratorie. In anamnesi familiare due casi di Immunodeficienza Combinata Severa (SCID) nel ramo paterno con parentela di 4° grado. Quindi, nel sospetto di immunodeficienza primitiva, S. viene sottoposta ad accertamenti che mostrano un quadro di linfocitopenia ed ipogammaglobulinemia in presenza di un normale numero di linfociti B. Ulteriori indagini immunologiche e genetico-molecolari permettono di escludere un quadro di SCID. Viene quindi intrapresa terapia sostitutiva con Immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) al dosaggio di 400 mg/kg ogni 3 settimane. Non si ottengono però livelli protettivi di IgG sieriche pre-infusione e persiste un quadro di ipoproteinemia e ipoalbuminemia, nonostante normalizzazione dell'alvo. Inoltre, l'ecografia dell'addome mostra diffuso ispessimento ed aspetto edematoso delle pareti delle anse intestinali enterocoliche e l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) rivela un patologico incremento di eosinofili a livello duodenodigiunale. Viene posta diagnosi di enteropatia eosinofila ed intrapresa terapia steroidea. Per il mancato miglioramento del quadro, nel sospetto di linfangectasia intestinale, nonostante S. abbia solo 18 mesi, si esegue esame endoscopico con videocapsula che, mostrando a livello digiuno-ileale aree circoscritte di mucosa con villi edematosi e congesti, conferma la diagnosi. Viene quindi intrapresa una terapia dietetica iperproteica, integrata da vitamine liposolubili e ipolipidica con assunzione di trigliceridi a media catena, come da protocollo, con netto miglioramento del quadro clinico e dei parametri biochimici.

Conclusioni. La linfangectasia intestinale primitiva è una rara enteropatia protido-disperdente in cui la dilatazione di vasi linfatici intestinali porta a perdita di linfa nel lume intestinale con conseguente ipoalbuminemia, ipogammaglobulinemia e linfopenia. Clinicamente si manifesta con edema da moderato a severo, dolori addominali, perdita di peso e talvolta con infezioni ricorrenti anche gravi, secondarie al difetto immunitario. L'eziologia e la prevalenza della patologia sono sconosciute. La diagnosi si basa sull'endoscopia tradizionale o tramite videocapsula. È importante porla in diagnosi differenziale nelle condizioni di ipogammaglobulinemia. Infatti, l'ipogammaglobulinemia oltre che primitiva può essere secondaria a diverse condizioni, come l'assunzione di farmaci, patologie tumorali, infezioni o enteropatie protido-disperdenti, come nel nostro caso. Un'attenta diagnosi differenziale può portare ad una diagnosi più rapida e ad un adeguato e tempestivo approccio terapeutico.

Bibliografia

Tang Q-Y, Wen J, Wu J, et al. *Clinical outcome of nutrition-oriented intervention for primary intestinal lymphangiectasia.* World J Pediatr 2011;7:79-82.

Vignes S, Bellanger J. *Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease).* Orphanet J Rare Dis 2008;3:5.

P01. Correlazione tra BMI e broncostruzione: studio su una popolazione di atleti adolescenti

V. Cupertino¹, S. Bartoletti², F. Ruffolo², N. Avventuriera², N. Ferraro³

¹ *U.O. Pediatria di Comunità ASP Cosenza Distr. San. Rende;* ² *U.O. Medicina dello Sport ASP Cosenza Distr. San. Rende;* ³ *Esperto Statistica*

Introduzione. Negli ultimi decenni è stato osservato un aumento parallelo dell'obesità e dell'asma nell'età evolutiva. L'incremento della prevalenza di queste patologie in ambito pediatrico farebbe supporre un collegamento tra le due condizioni, ma il meccanismo è poco chiaro^{1,2}. Tra le ipotesi di correlazione: lo stile di vita, gli errori alimentari, l'infiammazione sistemica, la ridotta compliance della parete toracica, ecc. Poiché l'obesità può essere associata a sintomi comunemente attribuiti all'asma (dispnea, respiro sibilante e sindrome delle apnee notturne) fondamentale risulta una conferma diagnostica, supportata da misurazioni oggettive (i parametri di funzionalità polmonare, l'iperreattività bronchiale, l'atopia e gli indici di infiammazione bronchiale).

Scopi. Pur nei limiti della sola rilevazione spirometrica, è stata effettuata la va-

lutazione di alcuni parametri di funzionalità polmonare in una popolazione di adolescenti idonei alla pratica di attività sportiva agonistica. In occasione della visita di idoneità sono stati estrapolati i dati relativi agli indici di funzionalità respiratoria valutando l'eventuale ostruzione bronchiale e le correlazioni con il Body Mass Index (BMI).

Materiali e metodi. Popolazione esaminata: n. 804 ragazzi (12-18 anni); 731 maschi, 73 femmine. Gli sport praticati: calcio, nuoto, basket, rugby, atletica leggera, sci. I soggetti hanno eseguito esame spirometrico con rilevazione del FEV1 e FEF 25-75%, è stato calcolato il BMI rilevando nel campione studiato i pazienti normopeso, sovrappeso ed obesi selezionati con la metodica dello studio di Cole³.

Risultati. Normopeso: 41,8% (Maschi 41,3%, Femmine 46,6%) Sovrappeso: 45,1% (Maschi 45,1%, Femmine 45,2%). Obesi: 13,1% (Maschi 13,5%, Femmine 8,2%). Nessuna differenza di alterazioni è stata rilevata per i valori di FEV1 e di FEF25-75 tra i gruppi normopeso e sovrappeso/obesi. La FEV1 presenta una riduzione di grado lieve ($\leq 80\%$) nell'1,7% dei soggetti e la FEF 25-75 risulta $\leq 65\%$ nel 7,71% dei ragazzi, indipendentemente dal loro BMI.

Conclusioni. Emerge l'elevata prevalenza nel campione esaminato di adolescenti sovrappeso/obesi (va detto tuttavia che il solo BMI non distingue la massa grassa dalla massa magra). Si rileva poi un sottogruppo di ragazzi (7,71%), che presentano segni misconosciuti di una broncostruzione a carico dei piccoli bronchi indipendentemente dal valore del BMI. Gli autori consigliano una maggiore attenzione verso gli adolescenti che vengono avviati allo sport, attraverso una completa valutazione della funzionalità respiratoria e dello stato metabolico. Sarà così possibile effettuare una prevenzione efficace sia nella scelta della disciplina sportiva da praticare, che nella metodica di allenamento ed anche nella prevenzione dell'eventuale asma da sforzo.

Bibliografia.

¹ Coghi A. et al. *Asma e obesità: più di un'associazione causale?* RIAP 2010;2:4-13.

² Cole T.J. et al. *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey.* BMJ 2000;320:1-6.

³ van Gent R. et al. *Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:591-6.

A2. Polimorfismi genetici TGF-beta, TNF-alfa ed eosinofilia nella dermatite atopica

M.R. Della Penna², S. Pantano², S. Di Vito², P. Sebastiani¹, D. Piancatelli¹

¹ *CNR - Istituto di Farmacologia Traslazionale (IFT), U.O.S. L'Aquila;* ² *Clinica Pediatrica, Ospedale S. Salvatore, L'Aquila*

È noto che i fattori genetici svolgono un ruolo importante nella patogenesi della dermatite atopica (DA), in associazione a numerosi fattori ambientali¹. I geni che codificano per citochine presentano polimorfismi genetici a singolo nucleotide (SNP) in regioni regolatrici che possono modificare la produzione della molecola in vivo ed in vitro. Nel presente studio abbiamo analizzato i livelli sierici di IgE, ECP ed il numero di eosinofili nel sangue periferico in pazienti pediatrici affetti da dermatite atopica (DA) in associazione ai genotipi individuali determinati dai seguenti polimorfismi genetici: TNF- α (-308), TGF- β (+869, +915), IL-10 (-1082, -819 e -592), IL-6(-174) e IFN- γ (+874). L'analisi è stata eseguita mediante tecnica PCR-SSP (polymerase chain reaction-sequence specific primer amplification). Sono stati studiati 98 pazienti pediatrici (età media 72.93 \pm 52.71 mesi), affetti da DA e comparati con un gruppo di controllo non allergico e con pazienti affetti da altra patologia allergica (esclusa la dermatite atopica) (n=109, età media 112.60 \pm 37.66 mesi). I pazienti affetti da DA mostravano elevati livelli di IgE, ECP ed eosinofilia, come è noto; un significativo aumento degli eosinofili nel sangue periferico era presente nei pazienti con genotipo omozigote del TNF- α -308 G/G (n=72, 612.21 \pm 601.58/ml) rispetto ai genotipi G/A e A/A (n=15, 279.43 \pm 116.87/ml, p=0.01) e nei pazienti con genotipi TGF- β definiti low-intermediate producers (pos.+869, T/T, C/C o C/T, pos.+915, G/C o C/C e pos.+869, C/C, pos.+915 G/G) (n=32, 787.44 \pm 779.43/ml) rispetto a TGF- β high producers (pos.+869, T/T o C/T, pos.+915, G/G) (n=55, 422.42 \pm 327.90/ml, p=0,003). I livelli sierici di ECP, testati in un sottogruppo di pazienti, seguivano lo stesso andamento per quanto riguarda il TNF- α (-308G/G: 39.457 \pm 16.33ng/ml vs. -308G/A, A/A 107.86 \pm 107.09ng/ml, p=0.02). I risultati non hanno dimostrato differenze significative per i genotipi di IL-10, IL-6 e IFN- γ , né nelle frequenze alleliche e genotipiche tra pazienti e gruppo di controllo per tutti i polimorfismi testati. I risultati hanno evidenziato che alcuni genotipi del TNF- α e TGF- β si associano a variazioni del numero di eosinofili circolanti in pazienti affetti da DA e potrebbero costituire un fattore di rischio per tale patologia.

Bibliografia

¹ Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. *Genetics of allergic disease*. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S81-94.

P23. Monosensibilizzati e polisensibilizzati: confronto della efficacia clinica della SLIT

A. di Coste, G. De Castro, F. Occasi, E. Barra, S. Caggiano, M. Duse
Dip. di Pediatria, Università La Sapienza di Roma, Osp. Umberto I Servizio Speciale di Immunologia e Allergologia pediatrica

Introduzione. La terapia desensibilizzante specifica per via sublinguale è considerata un valido trattamento delle malattie respiratorie di natura allergica.

Scopi. Confrontare l'efficacia clinica della SLIT su asma e/o rinite nei bambini monosensibilizzati rispetto ai polisensibilizzati.

Materiali e metodi. Nello studio sono stati reclutati 37 soggetti tra 6 e 15 anni: 11 erano monosensibilizzati per acari o graminacee e 26 polisensibilizzati. Per ogni paziente sono stati considerati i sintomi nasali di ostruzione, rinorrea, prurito e starnutazione e i sintomi bronchiali di tosse, dispnea, wheezing e asma da sforzo prima della somministrazione della SLIT (T0) e dopo 1, 2 e 3 anni di terapia (T1, T2 e T3). Per ogni item è stato assegnato uno score pari a 1 se il sintomo era lieve, 2 se moderato e 3 se grave.

Risultati. Monosensibilizzati: per il sintomo rinite la media degli score nel gruppo risulta 5+1.41 (1DS) al T0, scende a 3+2.8 (1DS) al T1, a 2+1.41 (1DS) al T2 e diventa 0.45+0.82 (1DS) al T3 (p=0.1). Al T0 il 27% dei pazienti con rinite ha sintomi gravi (score>9). Al T3 nessuno presenta sintomi gravi e oltre un quarto dei bambini non ha presentato sintomi affatto. Per i sintomi di asma la media degli score nel gruppo risulta 6.5+2.45 (1DS) al T0, 4.25+2.37 (1DS) al T1, 3.87+3.6 (1DS) al T2 e scende a 1.75+1.58 (1DS) al T3 (p=0.1). Al T0 il 62.5% dei pazienti con asma presenta uno score dei sintomi bronchiali >6 (score max= +12); questa percentuale scende al 25% al T3. Polisensibilizzati: per il sintomo rinite la media degli score in questo gruppo risulta 5.04+3.67 (1DS) al T0, scende a 3.88+3.09 (1DS) al T1, a 2.88+3.7 (1DS) al T2 e diventa 1.24+2 (1DS) al T3 (p=0.1). Al T0 il 24% dei pazienti con rinite presenta sintomi gravi; al T3 tale percentuale si azzerava e il 60% non ha presentato sintomi affatto. Per i sintomi di asma la media degli score nel gruppo risulta 4.5+2.7 (1DS) al T0, 2.7+2.99 (1DS) al T1, 1.13+1.8 (1DS) al T2 e scende a 0.8+1.57 (1DS) al T3 (p=0.1). I bambini con asma che presentano uno score dei sintomi bronchiali >6 sono il 33% al T0 e il 27% al T3. Quanto alla percentuale di soggetti nei singoli gruppi che migliorano il proprio score clinico, risulta che il 75% dei monosensibilizzati e il 100% dei polisensibilizzati con asma migliorano al T3 rispetto al T0; analogamente dei pazienti con rinite l'82% dei monosensibilizzati e il 92% dei polisensibilizzati presenta un significativo miglioramento clinico.

Conclusioni. I dati preliminari indicano che gli score di gravità per asma e rinite si sono ridotti significativamente sia nei bambini polisensibilizzati che nei monosensibilizzati, senza differenze significative. La risposta clinica all'asma sembra mediamente migliore rispetto alla rinite in entrambi i gruppi. La SLIT può essere indicata con buona probabilità di successo anche nei polisensibilizzati e, se i nostri risultati preliminari saranno confermati su più ampie casistiche, andranno riviste le indicazioni ufficiali e le raccomandazioni per la prescrizione della SLIT.

P18. Un caso di deficit di IGA ad evoluzione inattesa

E. Dimitri, V. Amialyanichy, V. Romagnoli, M. Manna, N. Oggiano, G. D'Angelo
Clinica Pediatrica dell'Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti Ancona

Introduzione. Il deficit selettivo di IgA sieriche costituisce circa il 50% di tutte le immunodeficienze primitive: la sua prevalenza stimata è di un caso ogni 400-600 individui di razza bianca. Tale difetto immunologico (totale o parziale) è caratterizzato, rispettivamente, o da totale assenza (valori inferiori a 7 mg/dl) o da ridotta quantità (superiori a 7 mg/dl, ma inferiori a due deviazioni standard), in presenza di normali valori di IgG e IgM, in pazienti di età maggiore a quattro anni in cui siano state escluse altre cause di ipogammaglobulinemia¹. La soglia di 4 anni è indicata per evitarne una impropria diagnosi, in quanto esso può essere transitorio nei bimbi più piccoli per la ritardata ontogenesi del sistema anticorpale tipo IgA. Tale deficit può determinare un aumentato rischio di patologie infettive, allergiche, autoimmuni, ed, in età adulta, neoplastiche. In genere la prognosi è buona: il difetto parziale può recedere in circa il 50% dei soggetti entro il 14° anno di età e nell'80% entro il 18°, al contrario di quello totale che recede solo eccezionalmente.

Caso clinico. J.G. è una ragazza di 13 anni che ha sofferto fin dal primo anno di vita di infezioni respiratorie ricorrenti (IRR). All'età di 4 anni e 9 mesi, in occasione del ricovero per esordio di Artrite Idiopatica Giovanile, effettuava primo dosaggio delle IgA che evidenziava valori compatibili con deficit totale. A 7 anni di età veniva posta diagnosi di tiroidite autoimmune che ha richiesto terapia sostitutiva. All'età di 8 anni e 8 mesi si riscontrava, per la prima volta, un valore di IgA compatibile con deficit parziale, confermato dai controlli nei successivi 5 anni (valori fluttuanti da 22 a 25 mg/dl). All'ultimo controllo (età: 13 anni) si è evidenziato un valore di IgA compatibile nuovamente con deficit totale.

Discussione e conclusioni. Questo caso era stato precedentemente segnalato in occasione del riscontro del passaggio da deficit totale a parziale². Esso evidenzia alcuni aspetti noti così come altri meno conosciuti del deficit di IgA. Innanzitutto è importante valutare l'immunità anticorpale in presenza di quadri clinici come IRR o patologie autoimmuni, alle volte correlati a tale deficit. In letteratura è descritto come sia eccezionale ma possibile che un deficit di tipo completo receda verso valori normali; il nostro caso documenta da un lato l'ulteriore possibilità che tale deficit possa diventare parziale, dall'altro che i valori di IgA possano tornare nuovamente ad essere compatibili con deficit totale. Non abbiamo peraltro documentato nella nostra paziente l'insorgenza di nuove patologie autoimmuni da quando si è di nuovo riscontrato il deficit totale. Alla luce delle diverse possibili evoluzioni di questa immunodeficienza primitiva, appare opportuno un assiduo follow-up per questi pazienti in cui altrimenti si potrebbe ritardare la diagnosi di eventuali patologie autoimmuni o sottovalutare il rischio di incidenti trasfusionali.

Bibliografia

¹ Yel L. *Selective IgA deficiency*. J Clin Immunol 2010;30:10-6.

² D'Angelo G, et al. *Il deficit selettivo di IgA è sempre permanente?* Atti 8° Congresso Nazionale SIAIP 5-8/04/2006.

P21. Indagine sull'attività fisica e sportiva in bambini con o senza asma

G. Dinnella¹, M. Pace¹, A. Bonfiglioli², T. Benuzzi³, P. Bertamini¹, E. Baldo¹

¹ Unità operativa di Pediatria ospedale Santa Maria del Carmine Rovereto;

² Pediatria di base Bassa Vallagarina; ³ Specializzanda Pediatria Università degli Studi di Verona

La possibilità di giocare, fare attività fisica e sportiva è, sia per il bambino sano che affetto da malattia cronica, una componente essenziale della vita. Avviare il bambino asmatico allo sport è compito del pediatra. Abbiamo condotto un'indagine conoscitiva tramite intervista sull'attività sportiva dei bambini con e senza asma, seguiti dai Pediatri di famiglia della Bassa Vallagarina e dal Servizio di Allergologia della Pediatria di Rovereto. Lo scopo è stato quello di verificare quanto movimento e quanta sedentarietà caratterizzino i 2 gruppi e quale attività sportiva sia prevalente tra gli asmatici. È stato preparato un questionario di facile somministrazione. Le domande poste riguardavano la presenza di asma e/o concomitante terapia farmacologica, la presenza di sintomi durante l'attività fisica, lo svolgimento di un'attività sportiva, tipo e frequenza, il numero di ore trascorse alla TV e/o ai videogiochi. Abbiamo raccolto 195 interviste da bambini di età compresa tra i 6 e i 14 anni. Di questi 101 sono sani e 94 asmatici. Dei 101 sani 95 fanno sport. Tra gli asmatici 78 fanno sport. Tra i bambini sani 5 su 95 (5.26%) hanno detto di avere asma da sforzo durante l'attività sportiva, mentre tra i 6 bambini che non fanno sport nessuno ha disturbi durante la corsa. Tra gli asmatici hanno asma da sforzo 16 su 78 (20.51%) e tra quelli che non fanno attività sportiva 6 su 16 (37.5%). È stato poi chiesto il numero di ore giornaliere di uso di tv e videogiochi tra chi fa sport e chi non pratica attività, indipendentemente dalla presenza di asma. Tutti i ragazzi intervistati hanno dichiarato di vedere circa 2 ore di tv e/o videogiochi al giorno, ma separando i ragazzi che fanno sport (173) da quelli che non praticano attività è emerso che i primi sono seduti al video per circa un'ora al giorno, mentre i non sportivi stanno davanti al video per circa 2 ore. Valutando le ore di impegno settimanale di allenamento tra i 2 gruppi, sani e asmatici, non ci sono differenze: l'impegno si aggira intorno alle 3 ore e mezza. Tra gli sport praticati prevale il calcio nel gruppo dei bambini sani seguito dal basket; anche tra gli asmatici il calcio è lo sport più praticato, seguito dalla ginnastica artistica-danza e dal nuoto. Tra gli asmatici, 19 su 83 praticano più sport rispetto al gruppo dei sani (7 su 90). In questo gruppo lo sport praticato, oltre al calcio e allo sci, è proprio il nuoto: 11 su 19. Concludendo è possibile riassumere i dati dicendo che: 1) La percentuale di bambini ed adolescenti che praticano almeno uno sport è dell'88.7%, > all'80% anche fra chi soffre di asma. 2) Fra i bambini ritenuti sani, una percentuale del 5.26% presenta asma da sforzo misconosciuta sempre da ricercare all'anamnesi 3) l'asma da sforzo



è presente anche nei soggetti asmatici che fanno sport 20.5%, ma il problema è più rilevante 37.5% negli asmatici che non praticano attività sportiva 4) I ragazzi che non fanno attività sportiva sono più sedentari, indipendentemente dalla presenza di asma.

P19. Stato vaccinale dei bambini adottati dall'estero all'arrivo in Italia

A. Dondi, A. Giannetti, T. Belotti, V. Piccinno, F. Bellini, G. Ricci, A. Pession
U.O. Pediatria, Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

Introduzione. Il numero delle adozioni internazionali in Italia è attualmente in aumento ed è pertanto importante conoscere lo stato vaccinale dei bambini all'arrivo per garantire loro un'immunizzazione ottimale nei confronti delle malattie prevenibili e per un corretto inserimento in comunità. Scopo dello studio: Valutare i titoli anticorpali dei bambini adottati e confrontare tali dati con la documentazione sanitaria posseduta.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati i bambini adottati negli anni 2008-2010 da paesi in via di sviluppo e giunti consecutivamente presso il nostro ambulatorio. È stata valutata la documentazione sanitaria del paese d'origine, compreso l'eventuale libretto vaccinale e successivamente, come da protocollo regionale, è stata esaminata la copertura anticorpale nei confronti di epatite B, tetano, difterite, pertosse, morbillo, parotite e rosolia.

Risultati. Sono stati inclusi 119 pazienti (età media 4,5 anni, 73 maschi e 46 femmine). La documentazione vaccinale non era disponibile in 28 casi (24%) per l'epatite B, in 30(25%) per il tetano, in 27(23%) per la difterite, in 29(24%) per la pertosse e in 26 pazienti (24%) dei 107 pazienti di età ≥ 12 mesi per quanto riguarda morbillo, parotite e rosolia. La vaccinazione non era stata eseguita in 22 casi (19%) per l'epatite B, 3(3%) per il tetano, 3(3%) per la difterite, 6(5%) per la pertosse, 11 per il morbillo (10%), 24(20%) per la parotite e 23(19%) per la rosolia. Nel caso dell'epatite B, 69 pazienti avevano ricevuto almeno una dose (58%) e 60(50%) un ciclo vaccinale completo; la protezione anticorpale, valutata su 55 di questi ultimi, era valida in 37 casi (67%); 8 bambini avevano marker positivi per infezione pregressa o cronicizzata. La vaccinazione per il tetano era stata praticata in 86 bambini con almeno una dose, a 76 era stato somministrato un ciclo completo e la protezione anticorpale, esaminata su 71 di loro, risultava buona in 48 soggetti (68%). In merito alla difterite, 89 bambini (75%) avevano ricevuto una o più dosi, ma solo 76(64%) un ciclo completo; in questo gruppo, su 9 bambini analizzati, 7(78%) presentavano una buona protezione anticorpale. Il vaccino per la pertosse era stato eseguito in 84 casi (71%) e in 75(63%) in modo completo; i titoli anticorpali, disponibili per 55 di quest'ultimo gruppo, erano protettivi in 25(46%). Su 107 bambini di età ≥ 12 mesi, la vaccinazione per morbillo era stata praticata in 70 soggetti (65%) e la protezione anticorpale, valutata su 68, era buona in 57 casi (84%); 57 bambini (53%) erano stati vaccinati per la parotite e la protezione anticorpale, valutata su 54, era valida in 35 casi (65%); la vaccinazione per la rosolia era stata effettuata in 58 pazienti (54%) e gli anticorpi valutati su 56, erano protettivi in 50(89%).

Conclusioni. Da tali dati risulta che la copertura vaccinale documentata risulta in realtà efficace in misura variabile dal 46% all'89% a seconda del tipo di vaccino considerato. Emerge pertanto l'importanza di valutare mediante test di laboratorio la protezione effettiva del paziente.

Bibliografia

Staat MA, Stadler LP, Donauer S, et al. *Serologic testing to verify the immune status of internationally adopted children against vaccine preventable diseases.* Vaccine 2010;28:7947-55.

B1. Il labial test nei bambini con allergia alimentare

T. Frediani, M. Duse, Y. D'Alfonso, G. Lastrucci, S. Sodano, L. Topazio, S. Caggiano, A. Rugiano, S. Lucarelli
Università Sapienza di Roma, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile

Introduzione. L'attuale incremento della prevalenza della allergia alimentare nel bambino può essere attribuita a numerosi fattori tra cui il miglioramento della diagnostica e le modifiche nella preparazione degli cibi oltre al cambiamento delle abitudini alimentari. La diagnosi di allergia alimentare è comunque laboriosa e non può prescindere dal test di provocazione orale, per lo più in regime protetto in previsione di reazioni sistemiche¹. Il labial test (LT) è una semplice e rapida procedura diagnostica associata ad un basso rischio di reazioni generalizzate e potrebbe rappresentare una allestata alternativa al test di provocazione orale al cibo da utilizzare in età pediatrica.

Materiali e metodi. Viene qui riportata una casistica di 406 LT eseguiti in tre anni in 284 bambini con allergia alimentare sospettata in base alla storia clinica, alla positività degli skin prick test e al dosaggio delle IgE specifiche. Una goccia dell'estratto allergenico commerciale o dell'alimento fresco in sospensione con soluzione fisiologica è stato posto sul labbro inferiore e lasciato per un periodo da 10 secondi a 2 minuti. Il risultato del test è stato valutato dopo 15 minuti e fotografato per mantenere la memoria del risultato. Sono stati considerati cinque tipi di reazione: 1) edema del labbro inferiore; 2) eritema sotto al labbro; 3) eritema della guancia e del mento; 4) edema della guancia e rinite con lacrimazione congiuntivale; 5) reazione sistemica associata a prurito, accentrazione dell'eczema e tosse.

Risultati. Il LT è risultato positivo in 314 casi e negativo in 92 casi. In tutti i pazienti il successivo test di provocazione orale ha dato esito positivo. Gli alimenti che hanno provocato reazione sono stati l'albume dell'uovo (140 casi), arachidi (80 casi), latte vaccino (79 casi), merluzzo (8 casi), kiwi, gamberetti (4 casi ciascuno), carne di pollo e olio di arachidi (3 casi ciascuno). Il labial test si è manifestato nella maggior parte dei casi (88,7% dei casi) con edema del labbro ed orticaria locale. Sono comparse manifestazioni sistemiche in 4,6% dei casi con orticaria generalizzata, tosse ed aggravamento della dermatite atopica. Anche nella casistica dei 92 bambini con LT negativo il test di provocazione orale è risultato positivo. Le reazioni sono state in 66 casi edema del labbro e orticaria locale, in 20 casi asma, in 4 casi aggravamento della dermatite atopica ed in 2 casi anafilassi. La sensibilità del test è stata del 78%.

Conclusioni. Il LT è una procedura agevole in età pediatrica. La positività del test è indicativa di una allergia alimentare, ma la sua negatività richiede un ulteriore approfondimento diagnostico con l'esecuzione di un test di provocazione orale preferibilmente in doppio cieco. Studi comparativi tra LT e test di provocazione orale su una più ampia casistica potranno determinare il reale valore del LT nell'indagare le cause dell'allergia alimentare.

Bibliografia

¹ Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:1105-18.

P03. Reazioni avverse al cibo: un caso di grave anemia sideropenica in soggetto con poliallergia alimentare IGE mediata

C.A. Ghiotti, R. Panceri, N. Maserà, M. Milani, C. Ronconi, B. Scicchitano, L. Longoni
Clinica pediatrica Osp. San Gerardo (Monza), Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca

L'allergia alimentare è una reazione avversa che origina da una specifica risposta immunitaria in seguito all'esposizione ad allergeni alimentari, è riproducibile e può essere IgE-mediata o non IgE-mediata. La reale prevalenza non è completamente stabilita. Sembra che la prevalenza dell'allergia ad alimenti nell'infanzia possa raggiungere l'8%. Riportiamo il caso di una ragazza con anemia sideropenica severa, associata a disturbi gastro-intestinali, che solo dopo numerosi accertamenti è stato possibile imputare ad una poliallergia alimentare. La paziente è giunta alla nostra attenzione all'età di 16 anni per la persistenza, da circa due anni, di un'importante anemia sideropenica (Hb=6,8 g/dl, MCV=71 fl, ferritina=2 mcg/l), associata a presenza di sangue occulto nelle feci e a saltuari episodi di melena. Il soggetto è una "nota allergica stagionale" (graminacee ed artemisia). Il Rast per alimenti risultato positivo per grano (20.5 kU/l) e pomodoro (12.1 kU/l), non è stato considerato a fini etiologici. La terapia marziale eseguita, per via orale ed endovena, ha sempre fornito solo temporanei aumenti del valore di Hb. Pertanto sono stati eseguiti numerosi accertamenti diagnostici, tra i quali, screening celiachia, elettroforesi emoglobinica, ricerca autoanticorpi, urea breath-test, radiografia del torace, ecografia addominale, tutti risultati nella norma. Poiché la paziente presentava melena, con successiva anemizzazione, ha eseguito ripetute esofago-gastro-duodenoscopia e colonscopia, scintigrafia con emazie marcate e con leucociti marcati, videocapsula intestinale ed infine laparoscopia esplorativa, senza che si evidenziasse anomalie del tratto gastro-intestinale. Nel frattempo persistevano importante addominalgia, melena ed anemia. Successivamente, ad un accurato raccordo anamnestico, è emersa una possibile correlazione tra sintomatologia e assunzione di alcuni alimenti. Sono stati, eseguiti esami allergologici con evidenza di IgE totali elevate (IgE=2.113 kU/l) ed aumento di IgE specifiche per numerosi allergeni alimentari (in particolare grano 11,1 kUA/l, segale 11,1 kUA/l, granoturco 2,59 kUA/l, arachide 13,3 kUA/l, pomodoro 10,1 kUA/l, kiwi 8,14 kUA/l), confermando la positività al Rast per gli stessi alimenti eseguiti diversi anni prima. Anche i prick test eseguiti sono risultati francamen-



te positivi, soprattutto per orzo e segale. Valorizzando tali dati, è stata quindi impostata una rigorosa dieta di eliminazione, a cui la ragazza è sottoposta da circa 3 anni e mezzo, con una progressiva risoluzione dei sintomi, assenza di perdite gastro-intestinali e maggiore stabilità dei valori emoglobinici, senza necessità di terapia marziale. Da questo caso clinico emerge l'indicazione a raccogliere sempre l'anamnesi in maniera dettagliata e rigorosa, valorizzando la concordanza tra sintomi presentati e la positività degli esami allergologici.

P15. Fattori predittivi per lo sviluppo della tolleranza a latte e uovo in bambini con dermatite atopica allergica

A. Giannetti, G. Ricci, V. Piccinno, A. Dondi, F. Bellini, A. Pession
U.O. Pediatria, Dip. Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

Introduzione. La storia naturale dell'allergia a latte e uovo e i fattori predittivi di tolleranza in bambini con dermatite atopica (DA) sono poco conosciuti. Scopo dello studio: valutare il corso naturale dell'allergia/sensibilizzazione alimentare (latte e uovo) in bambini con DA e identificare se la persistenza dell'allergia è associata a elevati livelli di IgE specifiche (slgE) o alla severità della DA.

Materiali e metodi. Lo studio include 66 bambini con DA nati tra il 1993 ed il 2002 che al momento della prima visita avevano un'età compresa tra i 9 ed i 16 mesi (l'età media era di 11.2 mesi), sensibilizzazione/allergia a latte e/o uovo e che avevano effettuato la determinazione delle slgE per i principali allergeni alimentari. È stata considerata positiva una sensibilizzazione all'allergene quando il livello delle slgE era maggiore di 0,35 kU/l. I bambini sono stati seguiti presso l'ambulatorio con controlli periodici, circa ogni 6 mesi e la valutazione del follow-up (media 10,6 anni) è stata effettuata o in occasione della visita o tramite un questionario telefonico. La severità della DA è stata stabilita sulla base dello SCORAD index. SCORAD index < 25 indica una DA lieve (9 pazienti, 14%), tra 25 e 50 una DA moderata (40 pazienti, 60%), > 50 una forma severa (17 pazienti, 26%).

Risultati. Tutti i 66 bambini (39 maschi e 27 femmine) erano a dieta priva di uovo; 52 (79%) erano a dieta anche priva di latte. Sessantaquattro bambini (97%) sono diventati tolleranti all'uovo e 50 (96%) al latte. L'80% dei pazienti raggiunge la tolleranza a 62 mesi per l'uovo e a 48 mesi di età per il latte. Inoltre, i pazienti con DA lieve acquisiscono la tolleranza a latte e uovo (mediana rispettivamente di 29 e 28 mesi) più precocemente rispetto ai bambini con DA severa (mediana rispettivamente di 34 e 61 mesi) anche se in modo non statisticamente significativo. I bambini sono stati poi divisi in due gruppi secondo la mediana delle slgE (albume: 5 kU/l, latte: 2 kU/l). C'è una significativa differenza tra i due gruppi: i pazienti con bassi livelli di slgE raggiungono la tolleranza precocemente (albume: log rank test P=0.001, latte: log rank test P=0.025).

Conclusioni. Dal nostro studio emerge che, in caso di allergia/ sensibilizzazione a latte e uova, la tolleranza alimentare è raggiunta quasi costantemente prima dell'età scolare e che avere valori per l'albume di slgE >5 kU/l, per il latte >2 kU/l e una DA severa sono fattori di rischio per un raggiungimento più tardivo della tolleranza.

Bibliografia

Hill DJ, Hosking CS, De Benedictis FM, et al. *Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study.* Clin Exp Allergy 2008;38:161-8.

P09. Gli immunostimolanti: sempre innocui?

S. Graziani, D. Roma, E. Monteferrario, M. La Rocca, R. Silenzi, L. Chini, V. Moschese
Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

Gli episodi infettivi delle vie respiratorie e quelli febbrili ricorrenti nei primi anni di vita rappresentano un problema importante per il pediatra. Nella maggior parte dei casi la frequenza di tali episodi si riduce con il tempo e dopo i primi anni di scolarizzazione. Nel tentativo di limitare la frequenza di tali episodi, spesso viene prescritta terapia con immunostimolanti, costituiti per lo più da lisati batterici e responsabili di una costante attivazione del sistema immune mediante l'attivazione di meccanismi dell'immunità innata ed acquisita. Tuttavia, in alcuni casi, la persistenza di una febbre periodica associata ad altri sintomi quali stomatite aftosa, faringite e adenite può portare alla diagnosi di Sindrome PFAPA, il più frequente disturbo autoinfiammatorio autolimitante e di origine sconosciuta dell'età pediatrica. Riferiamo i casi di due bambini giunti alla nostra osservazione per febbre periodica. Il primo caso è quello di una bambina, di 2 8/12 anni, che dall'età di 6 mesi aveva iniziato a presentare frequenti episodi di faringotonsillite febbrile (1 episodio/mese)

non associati ad altri segni e/o sintomi. Il secondo caso è quello di un bambino di 5 6/12 anni che da circa un anno e mezzo presentava episodi ricorrenti (ogni 20 gg) di tonsilliti febbrili, con tampone faringeo talvolta positivo per SBEGA, associati ad adeniti laterocervicali. Gli episodi febbrili, in ambedue i pazienti, avevano la durata di 3-4 gg con successiva risoluzione dopo terapia cortisonica. In entrambe i pazienti le indagini virologiche, immunologiche ed autoimmuni evidenziavano esclusivamente un lieve aumento degli indici di flogosi al di fuori degli episodi acuti. In particolare, solo nel secondo paziente il valore delle IgD era lievemente aumentato (252 U/ml), probabilmente come espressione di epifenomeno aspecifico. L'analisi genetica negativa per mutazioni di MVK, TNFRSF1A e CIAS1 ha permesso di escludere le altre forme di febbri periodiche, con diagnosi definitiva di PFAPA. È da sottolineare che in ambedue i pazienti i genitori riferivano un aumento della frequenza degli episodi febbrili (uno ogni 10-15 gg) in associazione all'assunzione di immunostimolanti prescritti dal medico curante. Alla sospensione della terapia gli intervalli tra un episodio e l'altro si allungavano tornando alla frequenza precedente. In conclusione abbiamo descritto questi due casi per sottolineare come l'uso degli immunostimolanti debba essere criticamente valutato. Vari studi, nonostante la non provata azione sulla riduzione delle infezioni respiratorie, indicano che il profilo di sicurezza degli immunostimolanti è buono ma, poiché essi inducono una costante attivazione del sistema immunitario, probabilmente devono essere evitati nei casi in cui gli episodi febbrili vadano ricondotti ad un processo autoinfiammatorio.

P10. Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia: quando è necessario un follow-up

S. Graziani, D. Roma, E. Monteferrario, M. La Rocca, M.L. Yammine, L. Chini, V. Moschese
Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

Nei primi anni di vita l'ipogammaglobulinemia può interessare un ampio ed eterogeneo gruppo di bambini, molti dei quali vanno incontro ad una normalizzazione di tali valori entro i 36 mesi di vita con diagnosi definitiva di Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI). In altri casi si può assistere alla persistenza di un'ipogammaglobulinemia non ben definita associata a manifestazioni cliniche suggestive di forme più complesse di immunodeficienze primitive. Una bambina di 8 mesi è giunta alla nostra osservazione per infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie e delle vie urinarie con microematuria persistente, dermatite atopica, diarrea muco-ematica e scarso accrescimento. Dall'anamnesi familiare emergeva familiarità nel genitilizio materno per celiachia, e mamma affetta da S. di Sjogren, connettivite, ipotiroidismo, dermatite erpetiforme di Duhring, epatite cronica, celiachia e positività per mutazione dell'MTHFR C677T. Anche il padre risultava portatore della medesima mutazione. Al momento della nostra osservazione le indagini immunologiche evidenziavano: bassi valori di IgG (270 mg/dl) con normali valori di IgA (20 mg/dl) ed IgM (68 mg/dl), una normale distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie, una risposta anticorpale specifica normale per *H. influenzae*, *Pneumococco* e *Tossoido Tetanico*. Dopo un anno dall'arrivo presso il nostro Centro il valore delle IgG si è normalizzato, con conseguente diagnosi definitiva di THI. Ciò nonostante, vista la familiarità per patologie autoimmuni, la storia pregressa di ipogammaglobulinemia, la persistenza di manifestazioni allergiche e talvolta dolori addominali con positività del sangue occulto, abbiamo continuato a seguire la bambina nel tempo. Nel corso dell'ultimo anno di follow-up la bambina (7 anni) ha presentato due episodi di vasculite agli arti inferiori con dolori articolari. In particolare gli esami ematici hanno evidenziato positività degli Ab anti beta2 glicoproteina (IgG >300 U/ml ed IgM 12.97 U/ml). In conclusione, il nostro caso sottolinea come anche nei bambini in cui l'ipogammaglobulinemia dei primi anni di vita sia stata ricondotta ad una forma benigna (THI), sia necessario un attento follow-up clinico ed immunologico quando la storia clinica e familiare lo suggeriscono.

P27. Ipertensione essenziale in un paziente con immunodeficienza comune variabile: effetto iatrogeno o iniziale espressione di autoimmunità?

S. Graziani¹, G. Di Matteo¹, S. Di Cesare¹, M. La Rocca¹, D. Roma¹, E. Monteferrario¹, F. Ardenti Morini², L. Chini¹, V. Moschese¹

¹ Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; ² U.O.C. Pediatria, Ospedale S. Eugenio, Roma

Descriviamo il caso di un bambino giunto alla nostra osservazione all'età di 12 mesi per scarso accrescimento, diarrea cronica ed infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, tra cui 2 episodi di polmonite nei primi mesi di vita. Le inda-



gini immunologiche evidenziavano valori di IgG < 2 deviazioni standard per i valori medi previsti per l'età; per tale motivo veniva inizialmente ipotizzata una diagnosi di ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (THI). Tale diagnosi è stata successivamente confermata dalla normalizzazione dei valori di IgG entro i 36 mesi. Tuttavia, poiché il bambino continuava a presentare frequenti episodi infettivi delle vie respiratorie e gastrointestinali, periodicamente venivano effettuati controlli clinici ed immunologici che mostravano una nuova riduzione dei valori di IgG associati a bassi valori di IgA e ad una riduzione del titolo anticorpale specifico per lo Pneumococco. Il sospetto di una diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile veniva confermato dall'identificazione della mutazione del gene TNFRSF13B (TACI). Da allora il bambino ha iniziato terapia sostitutiva e.v. con gammaglobuline (400 mg/kg ogni 4 settimane). Dopo circa 8 mesi di terapia sono comparse glicosuria isolata ed ipertensione arteriosa. La negatività delle indagini ematiche e strumentali eseguite ci ha fatto inquadrare l'ipertensione come essenziale ed è stata iniziata terapia anti-ipertensiva con amlodipina. Negli ultimi 2 mesi però, oltre alla glicosuria isolata ed all'ipertensione, il paziente ha iniziato a presentare episodi febbrili ricorrenti, non associati a segni infettivi e con indici infiammatori normali. La graduale evoluzione clinico-immunologica del nostro paziente ci pone ora di fronte al quesito se l'ipertensione arteriosa essenziale possa essere secondaria alla terapia sostitutiva con gamma-globuline o se, in associazione alla glicosuria isolata ed alla febbre ricorrente, possa essere iniziale espressione di una patologia autoimmune come spesso si riscontra nell'ambito del variegato puzzle clinico dell'immunodeficienza comune variabile. Purtroppo allo stato attuale tutte le indagini sono risultate negative e soltanto lo stretto monitoraggio clinico-immunologico del paziente permetterà la risoluzione diagnostica.

P30. La scarsa risposta specifica anti-pneumococcica come espressione di difetto anticorpale selettivo (SAD) o di altri difetti umorali minori?

S. Graziani¹, S. Di Cesare¹, E. Monteferrario¹, D. Roma¹, L. Chini¹, C. D'Agostino², V. Moschese¹

¹ Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università Tor Vergata, Roma, Italia; ² Dipartimento di Microbiologia, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia

Introduzione. Le infezioni ricorrenti rappresentano una patologia di frequente riscontro in età pediatrica. Tra le possibili cause richiedono un'attenta valutazione le immunodeficienze primitive (PID). Nell'ambito di questi disordini, i difetti minori anticorpali meritano di essere prontamente riconosciuti e tra questi il difetto anticorpale selettivo (SAD). Per definizione il SAD è caratterizzato da normali livelli di immunoglobuline (Ig) e sottoclassi di IgG, ma da un'alterata produzione di anticorpi (IgG) contro i polisaccaridi batterici che comporta un'elevata suscettibilità ad infezioni sostenute da batteri capsulati, tra cui lo Streptococco Pneumoniae.

Scopi. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la risposta anticorpale anti-pneumococcica in una popolazione pediatrica affetta da infezioni ricorrenti di età superiore ai 2 anni (23-141 mesi; mediana 57 mesi) con normali valori di IgG al fine di identificare la prevalenza del SAD.

Materiali e metodi. I titoli anticorpali antipneumococcici pre e post-vaccinali sono stati valutati mediante metodica ELISA VaccZyme™ Anti-PCP IgG (kit immunoenzimatico per uso diagnostico in vitro) in 36 bambini con infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, dove erano state escluse PID più complesse. In 28 bambini è stato somministrato il vaccino polisaccaridico 23-valente (Pneumo-23), in 6 prima una dose di coniugato eptavalente (Prevenar) e poi una dose di polisaccaridico e 2 hanno ricevuto prima 2 dosi di eptavalente e poi una di polisaccaridico. Il titolo post vaccinale è stato rilevato circa 4 settimane dopo la vaccinazione. Sono stati considerati protettivi titoli anticorpali post-vaccinali quadruplicati rispetto ai titoli pre-vaccinali.

Risultati. Il 91,6% (33/36) dei pazienti ha mostrato un'adeguata risposta alla vaccinazione antipneumococcica polisaccaridica, mentre nell'8,3% (3/36) non si è osservato un titolo anticorpale protettivo.

Conclusioni. Dei 3 pazienti che avevano scarsa risposta anti pneumococcica solo 1 rispondeva ad una diagnosi di SAD definendo nella nostra popolazione una prevalenza del 2,7%. Il riscontro negli altri 2 pazienti di un deficit di IgA e di un deficit di IgM rispettivamente, indica la necessità di dover sempre valutare altri difetti umorali minori associati. Il costante monitoraggio di questi pazienti permetterà di conoscere se l'outcome clinico differisce nei pazienti con SAD isolato rispetto a quelli che presentano altri difetti minori associati.

B8. Effetti clinici ed immunologici dell'immunoterapia desensibilizzante sublinguale per acari della polvere in età pediatrica

F. La Penna¹, S. Barberi¹, M. Barreto¹, A. Bozzone¹, D. Chialant¹, F. Guglielmi¹, L. Caminiti², G.B. Pajno², M.P. Villa¹

¹ UOC di Pediatria, Ospedale Sant'Andrea, Dipartimento NESMOS, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "La Sapienza", Roma; ² Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina, Messina.

Introduzione. Le malattie allergiche hanno raggiunto negli ultimi 50 anni una notevole diffusione, soprattutto per quanto riguarda la patologia respiratoria. L'indicazione all'immunoterapia specifica è oggi comunemente accettata e la via sublinguale si è proposta come metodo di trattamento efficace, sicuro e di relativamente facile impiego nella pratica clinica.

Scopi. Verificare l'efficacia clinica ed immunologica dell'immunoterapia specifica per via sublinguale (ITSL) in bambini sottoposti per due anni consecutivi al trattamento.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 30 soggetti asmatici atopici (età media 9.4 ± 2.8 ; M/F: 17/13), 15 afferenti presso gli ambulatori di allergologia pediatrica dell'università di Roma "La Sapienza", che hanno ricevuto terapia desensibilizzante sublinguale per acari della polvere e 15 afferenti presso gli ambulatori di allergologia pediatrica dell'università di Messina. Tutti i soggetti sottoposti ad ITSL prima di iniziare la terapia hanno effettuato un prelievo ematico per valutare la popolazione linfocitaria e l'assetto citochinico. Tale prelievo è stato ripetuto dopo 12 e 24 mesi. I pazienti sono stati sottoposti a visita di controllo mediamente ogni 3 mesi. Oltre ad effettuare un esame spirometrico e la valutazione dell'ossido nitrico esalato hanno compilato un questionario clinico riguardante sintomi polmonari, sintomi nasali ed il Visual Analogue Score (VAS). In base alla clinica e alle indagini strumentali è stata somministrata terapia antistaminica, antileucotriena e inalatoria con broncodilatatori short or long-acting e cortisonici.

Risultati. Dopo 24 mesi abbiamo rilevato una riduzione significativa per quanto riguarda la sintomatologia ed il VAS nei pazienti in ITSL (sintomi nasali 4.2 ± 1.8 vs 1.6 ± 2.0 , $p=0.001$; sintomi polmonari 4.3 ± 1.9 vs 0.1 ± 0.3 , $p=0.000$; VAS 11.8 ± 5.2 vs 2.9 ± 3.7 , $p=0.000$). Confrontando l'assetto citochinico dopo 12 mesi abbiamo constatato nei soggetti in ITSL una riduzione significativa per IL-2, IL-4, IL-6, MCP-1 ($p<0.05$) ed un aumento significativo per INF γ , TNF α ($p<0.05$).

Conclusioni. I nostri dati, in accordo con precedenti studi, hanno mostrato l'efficacia dell'ITSL nei confronti della sintomatologia ed a livello immunologico abbiamo potuto osservare una riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie.

P37. Un caso di orticaria cronica in paziente con infestazione da *Dientamoeba fragilis*

A. Marseglia, L. Artusio, P. Bulzoni, F. Cairello, E. Labò, G. Masa, P. Merli, G. Marseglia

Dipartimento Materno-Infantile, IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

È ormai noto come costituiscono un trigger per l'insorgenza di orticaria alcune parassitosi. *Dientamoeba Fragilis* è un protozoo intestinale classificato nella famiglia delle Trichomonadidae. I dati sulla sua prevalenza e distribuzione geografica sono certamente sottostimati a causa della difficoltà di riconoscimento nell'esame diretto a fresco. Il ruolo di *Dientamoeba fragilis* come patogeno è ancora controverso. Il parassita è stato identificato nelle feci di pazienti con quadri variabili di enterite acuta o cronica che si sono risolti con trattamento antiparassitario. Tuttavia è accertato che molti portatori di *Dientamoeba fragilis* sono asintomatici. Non sono stati segnalati in letteratura casi di orticaria da infestazione da *D. fragilis*. Federica è giunta presso il nostro ambulatorio nel gennaio 2011 per accertamenti in merito ad orticaria cronica presente da circa 9 mesi. Il primo episodio si era verificato durante il soggiorno marino in un'isola di trono e arti. Gli episodi successivi (circa 1-2 al mese), di entità inferiore, mostravano scarsa risposta alla terapia con antistaminico (oxatamide). Federica non presentava in tali occasioni altri sintomi associati, in particolare non lamentava dolore addominale o altra sintomatologia gastro-enterica. Gli accertamenti di I livello per orticaria cronica (emocromo, PCR, immunoglobuline, IgE specifiche e totali, screening per la celiachia, transaminasi, funzionalità tiroidea e autoimmunità specifica) sono risultati nella norma, fatta eccezione per un modesto incremento degli enzimi epatici (AST: 71 mU/ml, ALT: 104 mU/ml), un'eosinofilia (E: 1100/mmc) e un valore di IgE totali pari a 250 kU/l (vn<100). I Prick test per inalanti ed alimenti non hanno mostrato segni di sensi-



bilizzazione. Le sierologie per EBV, CMV, toxoplasma gondii, toxocara canis e cati, HBV, HCV, HAV, eseguite in merito a ipertransaminasemia sono risultate negative, come lo scotch test e la ricerca dell'antigene fecale per *Helicobacter pylori*. L'esame coproparassitologico, eseguito su tre differenti determinazioni fissate su formalina (quindi ripetuto su altre tre a fresco) ha invece permesso di identificare la presenza di *D. fragilis*. In considerazione della frequenza degli episodi di orticaria, nonostante non fossimo supportati dalla presenza di precedenti casi in letteratura, si è deciso di impostare una terapia eradicante per *D. fragilis* con Metronidazolo alla dose di 35 mg/kg/ die per 7 giorni. Da circa un mese la piccola non presenta più orticaria; i valori di transaminasemia si sono normalizzati. La completa scomparsa degli episodi di orticaria in seguito a trattamento può suggerire un ruolo eziologico di *D. fragilis* nell'insorgenza dell'orticaria, per quanto il periodo di osservazione dopo la terapia sia breve.

P39. Enterocolite allergica da latte vaccino ad esordio simil settico

M.G. Limongelli, C. Parente, E. Varricchio, M. Sellitto, G. Furcolo, G. Vetrano, I. Dello Iacono

Unità Operativa di Pediatria ed Allergologia pediatrica, Osp. Fatebenefratelli, Benevento

A è un secondogenito con anamnesi familiare e personale negativa per malattie allergiche. Nato a termine da TC con PN di kg 3.600, viene alimentato con formula fin dai primi giorni, a causa di ipogalattia materna. All'età di 1 mese il piccolo ha appena recuperato il PN, in assenza di ogni altra sintomatologia. Sospettando un ridotto introito alimentare, si decide di soprassedere ad ogni ulteriore valutazione diagnostica. Nel II mese di vita A. si alimenta regolarmente e mostra una ripresa dell'accrescimento pondero-staturale. All'inizio del III mese, tuttavia, pur continuando ad alimentarsi senza problemi ed in assenza di vomito, il piccolo sviluppa un quadro di diarrea mucosa che progressivamente peggiora, finché, giunge in PS per la comparsa di febbre ed accentuazione delle scariche, intensamente liquide e maleodoranti. All'ingresso: condizioni generali gravemente compromesse, colorito cutaneo grigiastro, addome marcatamente globoso e meteorico, estrema distrofia ed ipotonia agli arti superiori ed inferiori; TC 38°C; PA 75/40; SaO₂ in aria 93%; PC 4,000 kg. Le indagini di laboratorio rivelano leucocitosi con formula conservata, anemia ipocromica, PCR 5,2 mg/dl (v.n. <0,5 mg/dl) e procalcitonina 1.49 ng/ml (v.n. < 0.09), lieve acidosi metabolica, proteine totali 4,5 mg/dl; ematuria, proteinuria e chetonuria. La clinica farebbe propendere per un quadro settico a partenza gastrointestinale o urinaria e, pertanto, vengono inviate le colture che perverranno tutte negative. Ciò che contrasta con il sospetto della sepsi è l'assenza di torpore e l'assetamento, succhiando il piccolo avidamente il poppatoio con la soluzione reidratante. Il sospetto, pertanto, si sposta verso un quadro di Enterocolite Allergica. Si decide, quindi, di soprassedere alla terapia antibiotica, si avvia l'idratazione per via parenterale e l'alimentazione con una formula a base di aminoacidi. Si preleva il muco fecale che rivelerà la presenza di eosinofili e neutrofilii. Dopo sole sei ore l'alvo si regolarizza ed il bambino mostra una ripresa dello stato generale. Dopo 24 ore presenta un recupero pieno e le indagini di laboratorio mostrano una riduzione degli indici di flogosi con normalizzazione in III giornata. La ricerca delle IgEs per LV intero e per le singole proteine del latte risulta negativa, come pure gli SPT per lattoalbumina, Beta-lattoglobulina e Caseina ed il Prick By Prick con LV intero. Viene dimesso in VII giornata con PC di 5,930 kg. Nei mesi successivi A. presenterà un accrescimento più che regolare. Il caso clinico presentato offre lo spunto per considerare come l'Enterocolite Allergica possa rappresentare una sindrome che, all'esordio, può essere facilmente confusa con altre affezioni acute, in particolare lo stato settico o la disidratazione da gastroenterite. Il mancato riconoscimento avrebbe portato ad eseguire una terapia antibiotica per via parenterale ed il miglioramento, secondario prevalentemente alla sospensione dietetica, avrebbe comunque, comportato una rialimentazione con la formula precedente, con possibile ulteriore peggioramento di un quadro clinico, di per sé, già gravemente compromesso.

P40. Allergia ad una singola specie ittica

M.G. Limongelli, C. Parente, E. Varricchio, M. Majorana, G. Furcolo, G. Vetrano, I. Dello Iacono

Unità Operativa di Pediatria ed Allergologia pediatrica, Osp. Fatebenefratelli, Benevento

Giulio, 4 anni, giunge alla nostra osservazione per aver presentato un episodio di anafilassi, dopo aver mangiato del merluzzo marinato.

La consulenza allergologica rivela: SPT Merluzzo (estratto commerciale) 7 mm; Sogliola (estratto commerciale) 5 mm; Tonno (estratto commerciale) 4 mm; Salmone (estratto commerciale) 6 mm. Prick By Prick Merluzzo 10 mm; Sogliola 5 mm; Tonno 4 mm; Salmone 6 mm. IgEs Merluzzo 12 KUA/l; Sogliola 10 KUA/l; Tonno 1,5 KUA/l; Salmone 8 KUA/l.

Si prescrive dieta rigorosamente priva di ogni tipo di pesce, alla luce del quadro anafilattico descritto e della dimostrata sensibilizzazione verso varie specie ittiche.

Dopo 18 mesi, da questo episodio, la madre riconduce Giulio alla nostra osservazione poiché vorrebbe ripetere i test allergologici alla luce di quanto accaduto qualche giorno prima: il bambino ha mangiato delle tartine contenenti salmone (2-3) e non ha presentato alcun sintomo.

Ripetiamo i test cutanei che, sostanzialmente, confermano i dati precedenti. Decidiamo, in accordo con i genitori, di eseguire Test di Provocazione Orale (TPO), in ambiente protetto, con salmone. Giulio ne assume 100 g senza presentare alcun sintomo. Si liberalizza la dieta nei confronti del Salmone. Dopo circa 2 mesi eseguiamo TPO con Sogliola, che risulta negativo.

Quindi, dopo ulteriori 2 mesi, il TPO con Tonno, risultato negativo. La madre ci incoraggia ad eseguire TPO con merluzzo, sorgendo il dubbio che l'episodio anafilattico descritto all'età di 4 anni sia stato erroneamente attribuito al pesce e che la sensibilizzazione dimostrata non abbia una correlazione clinica.

Ripetiamo: SPT Merluzzo (estratto commerciale): 7 mm. Prick By Prick Merluzzo crudo: 6 mm; Merluzzo cotto: 6 mm. IgEs Merluzzo: 15 KUA/l. rGad c1 (Gadus callaria): 10 KUA/l. Eseguiamo TPO con Merluzzo: alla dose di 10 g comparsa di Orticaria-Angioedema generalizzato, intensa rinocongiuntivite, prurito alle estremità. Si prescrive l'evitamento del merluzzo nella dieta e si liberalizzano gli altri pesci testati, che Giulio assume senza alcun problema.

Il caso clinico offre lo spunto per rispondere al quesito se, in un bambino che ha presentato una reazione IgE-mediata verso un tipo di pesce, si possa eseguire un TPO con altri pesci, con l'obiettivo di liberalizzare la dieta per quelli tollerati o sia consigliabile mantenere il bambino nella più prudente e allargata raccomandazione di evitare di mangiare ogni tipo di pesce.

L'analisi della letteratura non consente di trarre soluzioni definitive al quesito su quale sia il migliore comportamento da adottare in tale circostanza. Le soluzioni potrebbero essere due:

- consigliare l'astensione, alla luce della possibile cross-reattività tra le varie parvalbumine, che si attesta intorno al 50%;
- prospettare la possibilità di introdurre nella dieta di un bambino allergico ad un tipo di pesce, un pesce di altra specie, verificandone la tolleranza con TPO in ambiente adeguato. Nel nostro caso noi abbiamo adottato questa seconda soluzione, in accordo con la famiglia che attribuiva un grande rilievo all'inserimento di alcune specie ittiche nella dieta del figlio.

P13. Emergenza di ceppi resistenti ai macrolidi durante un'epidemia di polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*

M.F. Mastrototaro², M. Chironna², A.R. Cappiello¹, I. Chinellato¹, D. Posa¹, P. Piccarreta¹, A. Dellino¹, T. Tronci¹, F. Cardinale³

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari; ² Laboratorio di Igene e Microbiologia, Università di Bari; ³ UOC di Medicina e Pneumo-allergoimmunologia, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Introduzione. Il *Mycoplasma pneumoniae* (MP) rappresenta uno dei principali agenti eziologici di polmonite in bambini in età scolare e nei giovani adulti. Esacerbazioni epidemiche possono verificarsi ogni 3-7 anni. Le infezioni da MP sono di solito trattate efficacemente con i macrolidi, ancora oggi ritenuti antibiotici di prima scelta. Tuttavia, in alcuni Paesi, specie nel Sud-Est asiatico, è stata osservata una resistenza a questi farmaci. Il meccanismo della resistenza sembra legato alla presenza di una mutazione sul domain V del gene che codifica per la subunità 23S dell'rRNA (A#G/C in 2063/2064: resistenza di grado elevato; C#G o C#A in 2617: resistenza di basso grado). In Italia non sono mai stati segnalati casi di resistenza del MP ai macrolidi ed esistono solo due segnalazioni nei paesi occidentali.

Obiettivi. 1) Valutare durante un'epidemia di infezioni da MP occorrente in Puglia nel 2010 la eventuale presenza di ceppi di MP resistenti ai macrolidi 2) Identificare il sottotipo più coinvolto nell'epidemia e l'associazione tra resistenza ai macrolidi e sottotipo di MP.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 43 bambini (età M 7.9 aa) con tampone faringeo positivo per MP: 39 con polmonite e 4 con bronchite. Le mutazioni (A2063G, A2064G) associate a resistenza ai macrolidi e i sottotipi di MP, sono

stati rispettivamente individuati attraverso l'analisi della sequenza di DNA del dominio V di 23 S rRNA e il sequenziamento del gene MPN528a. In 3 pazienti con primo tampone nasofaringeo, positivo per MP ma negativo per resistenza ai macrolidi, a causa della persistenza dei sintomi nonostante terapia con claritromicina per 10 giorni, è stato eseguito un secondo tampone nasofaringeo.

Risultati. Mutazioni responsabili di resistenza ai macrolidi sono state individuate nel 26% (11/43) dei pazienti. La mutazione A2063G è stata identificata in 7 pazienti, e quella A2064G nei rimanenti 4. La A2063G è stata individuata sul secondo tampone, in tutti e tre i pazienti che hanno ripetuto il test. Nell'82.5% dei casi (33/40) era legata al sottotipo 1 del MP e nel 17.5% (7/40) al sottotipo 2. Dei 9 campioni che mostravano resistenza ai macrolidi, 8 appartenevano al sottotipo 1 e 1 al sottotipo 2 di MP. Non è emersa alcuna correlazione tra resistenza ai macrolidi e sottotipo di MP.

Conclusioni. Il nostro è il primo lavoro a documentare un'alta prevalenza (circa 1 caso su 4) di infezioni da ceppi di MP resistenti ai macrolidi in Italia. Il dato comunque più interessante è rappresentato dalla acquisizione della mutazione A2063G durante l'infezione, e solo dopo il trattamento con claritromicina, in tre pazienti con una forma di polmonite a decorso severo e protratto. È possibile che l'emergenza di ceppi resistenti vada ascritta al largo uso empirico di questi antibiotici in età pediatrica. La necessità comunque di un attento monitoraggio della resistenza a questi farmaci sembra essere diventata mandatoria nel nostro Paese e, probabilmente, anche in altre aree geografiche dell'Occidente.

P04. Marcia allergica verso l'anafilassi al pesce e derivati

G. Menna, N.A. Romeo

ISS Istituto di Sicurezza Sociale Repubblica di San Marino

Introduzione. Lo studio delle reazioni allergiche alimentari può essere complicata da cross-reattività tra famiglie di trofoallergeni ed aereoallergeni apparentemente non correlati. In aiuto esistono metodologie in grado di identificare la sequenza intima delle proteine le proprietà allergeniche. Pesce e derivati giocano un ruolo importante nella nutrizione e può essere un potente allergene alimentare. Il Gad-c1, parvalbumina, l'allergene principale del merluzzo, è considerato come panallergene nel pesce come la tropomiosina nei frutti di mare (proteina derivata dal muscolo) recentemente dimostrata anche negli invertebrati, come scarafaggi, acari, gamberetti. I sintomi clinici legati alle allergie al pesce IgE-mediate sono spesso orticaria, angioedema, lievi sintomi orali, peggioramento dermatite atopica, sintomi respiratori (rinite, asma), gastrointestinali (nausea, vomito). L'anafilassi può incorrere. Obiettivo: valutare la possibile cross-reattività tra allergeni alimentari e allergeni correlati provenienti da fonti ambientali.

Materiali e metodi. Bambino di 4 anni, familiarità per atopica, dermatite severa nel primo anno e anafilassi al pesce e frutti di mare durante la prima introduzione a 4 anni. Test cutaneo positivo per uovo, ovalbumina, RAST 1, 13 Ku / l; RAST all'età di due anni Graminacee 23,2 Ku / l. Anafilassi (Sampson, 2003 - grado II) in prima ingestione di merluzzo e gamberetti dopo 3 mesi.

Risultati. Skin test positivi per acari maggiori (HDM). Al controllo, Rast positivo per acari e ricombinanti PEN1, Gad 1.

Conclusioni. Soggetto allergico al HDM mostra sostanziali reattività degli anticorpi IgE agli allergeni principali dei frutti di mare - Pen 1 (tropomiosina). Sulla base di inibizione con estratti di acaro della polvere, questa reattività sembra essere dovuta a cross-reagenti delle tropomiosine. Questo paziente ha mostrato un linkage clinico noto in letteratura: precoce sensibilizzazione a uovo, la correlazione con acaro e il collegamento con acari e frutti di mare. E l'asma? Follow-up in corso.

Bibliografia

Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN. *Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins.* J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1399-405.

P05. Segni comuni di un precoce fenotipo allergico

G. Menna, N.A. Romeo

ISS Istituto di Sicurezza Sociale Repubblica di San Marino

Scopi e obiettivi. Valutazione di segni clinici apparentemente aspecifici quali marcatori di probabile condizione allergica.

Descrizione. La presenza di eritema ombelicale e periombelicale è sovente osservata in neonati ed è considerata un segno tipico di patologia infettiva cutanea di probabile origine batterica. Nella nostra piccola casistica, con riscontro in letteratura, questo segno superficiale in assenza di una clinica infettiva associata è risultato segno presente in soggetti con allergia/intolleranza alimentare in particolare al latte vaccino.

Risultati. Quattro pazienti di cui tre maschi ed una femmina con diagnosi di allergia alimentare alle proteine del latte vaccino, formulata sulla base di anamnesi e challenge spontaneo, all'età media di 8 mesi. Questi soggetti hanno presentato dal primo mese di vita la presenza di eczema circostante il moncone ombelicale con interessamento della cute superiore del moncone ombelicale senza coinvolgimento della cute della base. Trattati con gentamicina e betametazone pomata topica nella primitiva diagnosi di eczema da contatto da pannolino, si osservava remissione transitoria del quadro cutaneo della durata di 48/72 ore. A partire dal momento della diagnosi di allergia alimentare con l'inizio di una dieta di eliminazione si è osservato nel giro di due settimane, una remissione stabile del quadro eczematoso.

Conclusioni. I pazienti hanno ricevuto una diagnosi con un percorso comune presentando quadri clinici caratterizzati da eczema ed orticaria insorte in maniera importante solo dopo l'introduzione del latte vaccino nella dieta diretta del bambino. A ritroso consultando le cartelle dei pazienti i piccoli sin dal primo mese di vita presentavano il dato comune di eczema peri/ombelicale con accesso mensile negli ambulatori della pediatria di San Marino, della famiglia per la gestione dello stesso. Nel nostro caso la comparsa di eczema ombelicale è apparsa prima dello sviluppo di sintomatologia dermatitica estesa, da allergia alimentare.

Bibliografia

Iacono G, Di Prima L, D'Amico D, et al. *The "red umbelicus": A diagnostic sign of cow's milk protein intolerance.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:531-4.

P06. Si tratta di una vera e propria allergia nocciole? L'interferenza del CCD

G. Menna, N.A. Romeo

ISS Istituto di Sicurezza Sociale Repubblica di San Marino

Introduzione. I determinanti carboidrati Cross-reattivi (CCD) sono parte di glicoproteine in grado di legare IgE umane e potrebbero giocare un ruolo nelle cross-reattività tra allergeni da fonti indipendenti, la loro funzione è ancora oggetto di dibattito.

Obiettivi. Il polline è la causa più importante di produzione di IgE verso CCD, presenti nella struttura di allergeni arborei e graminacee. Noi riportiamo un possibile rapporto tra anafilassi alla nocciola, positività sierologica alle noci, graminacee e ingerenza da parte delle IgE anti-CCD.

Materiali e metodi. Gemelli di 6 anni, rischio atopico, padre asmatico stagionale, riferita dai genitori reazione avversa (Sampson, 2003: 1°-2° grado) alla nocciola in prima assunzione.

Risultati. I test cutanei positivi per la frutta secca e graminacee, RAST per le graminacee, oltre 100 Ku / l, Alternaria Ku 34 / l, PHL-1 83, 1 Ku/l, Alt-A-1 43KU/l, Cor a8 negativo, nocciolo negativo, MUXF3 (CCD) 2.83U/ml. Challenge dopo 1 anno: negativo, ora rinite stagionale.

Conclusioni. Attualmente sappiamo che le IgE anti-CCD non dovrebbero essere in grado di stimolare i mastociti e basofili ed indurre il rilascio di mediatori infiammatori. I pazienti con livelli di IgE limitate ai CCD non hanno sintomi clinici. IgE antiCCD possono essere considerate come potenziale interferenza nella diagnosi atopica, soprattutto in polisensibilizzati. È sempre importante fornire informazioni cliniche dei test di laboratorio. IgE anti-CCD possono creare una errata diagnosi di allergia alimentare, come nel caso del lattice o veleno di imenotteri, soprattutto nelle pollinosi con la fuorviante possibilità di instaurare una terapia inutile.

Bibliografia

Iacovacci P, Pini C, Afferni C, et al. *A monoclonal antibody specific for a carbohydrate epitope recognizes an IgE-binding determinant shared by taxonomically unrelated allergenic pollens.* Clin Exp Allergy 2001;31:458-65.

P08. Omalizumab nell'asma grave di difficile controllo: esperienza in due casi pediatrici

S. Montella, A. Manna, A. Esposito, V. Mirra, A. Di Giorgio, F. Santamaria
Dip. di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Introduzione. L'asma grave di difficile controllo è caratterizzato da importante limitazione dell'attività fisica, sintomi frequenti anche notturni, deterioramento della funzione polmonare e scarsa risposta al trattamento farmacologico ad alte dosi. Il trattamento con anticorpi monoclonali anti-IgE (Omalizumab) è efficace nel ridurre i sintomi, il numero di esacerbazioni e la necessità di farmaci al bisogno. Riportiamo la nostra esperienza in 2 bambini con asma grave di difficile controllo selezionati per il trattamento con Omalizumab.

Caso 1. L.M., 11 anni, presentava severa limitazione delle attività quotidiane e



frequenti esacerbazioni asmatiche con necessità di steroidi sistemici, accesso al Pronto Soccorso (PS) e O₂ terapia nonostante trattamento con salmeterolo/fluticasone ad alte dosi per via inalatoria e montelukast per os. I livelli di IgE sieriche erano 934 UI/ml, con Prick-test positivi per acari della polvere, graminacee e Parietaria. La spirometria mostrava un pattern ostruttivo di grado severo con test di reversibilità bronchiale farmacologico (Salbutamolo, 200 µg) positivo ($\Delta FEV_1 +30\%$). I livelli di ossido nitrico esalato (eNO) erano pari a 54 ppb. Rx-grafia e TC ad alta risoluzione del polmone sono risultate nella norma. Dopo aver escluso deficit immunitari, fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva, infezione tubercolare e reflusso gastroesofageo, iniziava terapia con Omalizumab (375 mg ogni 2 settimane). Dopo 6 mesi di trattamento, i livelli di eNO sono notevolmente diminuiti (21 ppb) e vi è stata una riduzione del numero di esacerbazioni e dei cicli di broncodilatatori short-acting e steroidi sistemici pari all'80%, 80% e 75%, rispettivamente. Anche lo score relativo alla qualità di vita ottenuto mediante questionario validato per l'asma in età pediatrica (Juniper EF et al. Qual Life Res 1996) è migliorato (pre-Omalizumab, 2.0; post-Omalizumab, 6.7).

Caso 2. M.R., 7 anni, è stato selezionato per il trattamento con Omalizumab in considerazione di una severa limitazione delle attività quotidiane e di frequenti esacerbazioni asmatiche che richiedevano steroidi sistemici, accessi al PS ed O₂ terapia, nonostante trattamento con salmeterolo/fluticasone ad alte dosi per via inalatoria e montelukast per os. La spirometria basale era nella norma, ma il test di reversibilità bronchiale farmacologico (Salbutamolo, 200 µg) era positivo ($\Delta FEV_1 +16\%$). I livelli sierici di IgE erano 782 UI/ml, con Prick-test positivi per acari della polvere, graminacee ed Olivo. Dopo aver escluso patologie croniche ad interessamento polmonare sottostanti, è stato proposto il trattamento con Omalizumab. I genitori, correttamente informati circa i benefici e le eventuali reazioni avverse correlate al farmaco, hanno rifiutato tale terapia per il timore di effetti collaterali. Le condizioni cliniche del paziente sono attualmente invariate.

Conclusioni. La nostra esperienza sembra supportare l'evidenza che in età pediatrica il trattamento dell'asma grave di difficile controllo con anticorpi monoclonali anti-IgE riduca i sintomi, il numero di esacerbazioni ed il ricorso a farmaci al bisogno nei pazienti affetti.

A4. Primo caso di anafilassi da puntura di *Crematogaster scutellaris* in Italia

G. Monti¹, V. Cosentino¹, E. Castagno¹, F. Nebiolo²

¹ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ² Dipartimento di Allergologia e Immunologia Clinica, ASO Mauriziano, Torino

Le punture di formica possono causare reazioni allergiche acute severe, anche anafilattiche, raramente mortali. Le formiche appartengono all'ordine degli *Hymenoptera*, famiglia delle *Formicidae*. Le più segnalate come causa di anafilassi sono le "imported red fire ants" (*Solenopsis invicta* e *Solenopsis richteri*) negli USA, le "jack jumper" (*Myrmecia pilosula*) e le "bull ants" (*Myrmecia pyriformis*) in Australia, la *Pachycondyla chinensis* in Giappone e Corea. In Europa sono descritti casi di anafilassi da puntura di *S. invicta*, così come reazioni a specie meno comuni di *Solenopsis* e ad altre specie di formica. In Italia non sono segnalati casi di reazioni allergiche acute severe né alla puntura di formica né alla *Crematogaster scutellaris*. Riportiamo un caso di anafilassi da *C. scutellaris* in un bambino di 4 anni, già seguito presso il nostro Servizio per DA e AA multipla IgE-mediata. In un giorno di luglio, mentre giocava in giardino indossando sandaletti aperti, il bambino ha presentato nausea, malessere generale, intenso pallore con cianosi labiale, iporeattività, ipotonia e sonnolenza, subito dopo essere stato punto da una formica, trovata dai genitori ancora adesa al primo dito del piede destro. La formica è stata rimossa e identificata in seguito da un entomologo come *C. scutellaris* ("acrobat ant"). I genitori non hanno somministrato l'adrenalina autoiniezzabile a loro disposizione, ma hanno condotto il bambino presso il più vicino pronto soccorso. Era intensamente pallido, iporeattivo e letargico; presentava ipotensione (PAOS 65/40 mmHg), tachicardia (FC 130') e wheezing, satO₂ 94%. La reazione, opportunamente trattata, si è risolta dopo circa 3 ore. Durante il f-up abbiamo dosato le IgEs (Unicap Phadia) per la *S. invicta*, risultate positive (0.27 kU/l), così come quelle per *Apis mellifera* (1.06 kU/l), *Vespa crabro* (0.73 kU/l), *Dolichovespula maculata* (0.66 kU/l) e *Dolichovespula arenaria* (0.90 kU/l); non erano disponibili test specifici per la *C. scutellaris*. Questo è il primo report di anafilassi da puntura di formica in Italia e il primo caso di reazione allergica severa alla *C. scutellaris*, specie

comune nel nostro Paese, appartenente alla sottofamiglia delle *Myrmicinae* come la *S. invicta* e la *S. richteri*. Un'elevata cross-reattività in vitro e in vivo è stata riportata sia tra diverse specie di formiche che tra gli imenotteri di diverse famiglie. Questo potrebbe spiegare la presenza nel nostro paziente di slgE per la *S. invicta* e per gli altri imenotteri. Sembra improbabile che il bambino si sia sensibilizzato primitivamente a questi ultimi, in quanto i genitori sono certi che non sia mai stato punto da vespe, api o calabroni. Si può ipotizzare che si sia sensibilizzato attraverso precedenti lievi punture di formiche e che abbia sviluppato slgE cross-reattive con la *S. invicta* e con gli altri imenotteri. In conclusione, sottolineiamo la possibile pericolosità della puntura da *C. scutellaris* e la necessità di aver più informazioni in merito sia al meccanismo della sua puntura che alle sostanze contenute nel suo veleno.

Bibliografia

Hoffman DR. *Ant venoms*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:342-6.

B4. Caratterizzazione di epitopi T della β -lattoglobulina in pazienti allergici alle proteine del latte vaccino

V. Pacciani¹, S. Corrente², R. Silenzi², E. Monteferrario², M. Chianca², D. Roma², R. Moretti¹, V. Moschese², P. Rossi¹, L. Chini², F. Angelini¹

¹ DPUO, Dipartimento Universitario Ospedaliero di Pediatria, Università di Roma Tor Vergata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Allergologia e Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata.

La maggior parte dei bambini allergici alle proteine del latte vaccino (PLV) sviluppa tolleranza clinica entro i 3 anni, ma circa il 15% rimane allergico oltre l'età scolare.

Finora pochi studi sono stati effettuati per valutare la risposta immunologica in relazione alla storia clinica del paziente ed al tempo di acquisizione della tolleranza.

Lo scopo del nostro lavoro è caratterizzare la risposta cellulare T verso epitopi immunogenici della β -lattoglobulina (BLG), uno dei maggiori allergeni delle PLV.

Sono stati reclutati 7 bambini allergici alle PLV (età media 51±24 mesi) e 6 controlli sani di pari età. Attraverso l'incorporazione di timidina triaziata, è stata misurata la risposta proliferativa T verso la BLG intera e verso 22 peptidi sovrapposti (20-meri, sovrapposti di 10 aminoacidi-aa), che coprono l'intera molecola della BLG.

È stato inoltre effettuato un'analisi molecolare dei loci HLA di classe I e II per determinarne la frequenza allelica.

Successivamente sono state create delle linee cellulari T attraverso la coltura di PBMC sia con BLG sia con peptidi, in presenza di IL-2, per 14 giorni. Al giorno 0 (T0) e dopo 14 giorni di coltura (T14) è stato quindi un saggio intracellulare per studiare il profilo citochinico Th1 (IFN- γ , IL-2), Th2 (IL-4, IL-5) e Th17 (IL-17).

In 6 dei 7 pazienti analizzati, l'indice di stimolazione in risposta alla BLG è risultato essere significativamente più alto rispetto ai controlli sani ($p < 0.001$). Cinque dei sette pazienti hanno risposto al pool peptidico 9-12 (aa 91-150), mostrando questa regione come immunogenica. Nel paziente P10, paziente con storia di ricorrenti reazioni anafilattoidi a PLV, è stata inoltre identificata la regione immunodominante (aa 101-120). Abbiamo correlato questa sequenza con il suo plotipo e abbiamo identificato due potenziali epitopi specifici per HLA-DR e sette per HLA-DQ. Come atteso, nelle linee T stimolate con BLG rispetto alle non-stimolate, dopo 14 giorni di coltura abbiamo osservato un significativo aumento delle citochine Th2 (IL-4 2.6±2.1 e IL-5 3.0±2.9 fold increase, f.i.) rispetto alla produzione di citochine Th1 (IL-2 1.2±0.6, IFN- γ 1.4±0.4 f.i.).

Inoltre, abbiamo osservato anche un marcato aumento di IL-17 (2.8±0.5, f.i.). P10 ha mostrato un aumento selettivo di IL-5 e IL-17 in risposta non solo alla BLG, ma anche alla regione immunodominante identificata (aa 101-120). In conclusione, seppure in una casistica limitata, è stata identificata una regione immunogenica della proteina BLG che induce una risposta Th2 specifica nei bambini con allergia alle PLV. Inoltre, in un paziente con una forma severa di allergia alle PLV è stata individuata una specifica sequenza immunodominante della proteina. L'identificazione di epitopi cellulari T in bambini con allergia a PLV e la successiva correlazione con la severità della malattia o l'acquisizione della tolleranza, potrebbe essere un utile ausilio per lo sviluppo di immunoterapie peptidiche.

Bibliografia

Kondo M, et al. *The response of bovine β -lactoglobulin-specific T-cell clones to single amino acid substitution of T-cell core epitope*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:592-8



P22. La gestione integrata della dermatite atopica nell'ambulatorio di dermatologia ed allergologia pediatrica

M. Pace¹, G. Dinnella¹, T. Benuzzi³, P. Bertamini¹, L. Rizzoli², E. Baldo¹

¹ Unità operativa di Pediatria ospedale Santa Maria del Carmine Rovereto; ² Unità operativa di Dermatologia ospedale santa Chiara Trento; ³ Specializzanda Pediatria università degli studi di Verona

La gestione di un percorso clinico-diagnostico è strettamente legato alle caratteristiche della patologia che ci si propone di curare e alla complessità organizzativa che è dipendente dalla disponibilità di risorse, dalla definizione delle procedure che governano gli accessi e la gestione clinica, dai processi che coinvolgono più figure professionali e specialistiche. Tutto ciò condiziona le regole e i tempi di ingaggio, l'efficienza e l'efficacia degli interventi e la risposta e la soddisfazione dei Pazienti. La definizione di un percorso clinico-diagnostico per la Dermatite Atopica ha dovuto definire i problemi ed il target clinico su cui si voleva operare e disegnare un percorso che coinvolgesse prioritariamente il Pediatra di famiglia e poi gli specialisti ospedalieri. La gravità del quadro clinico è stata valutata e definita in base allo Scorad test e con lo stesso strumento è stato misurato e definito il miglioramento ai controlli successivi. L'obiettivo predefinito era di curare la Dermatite mal controllata del lattante, i quadri di Dermatite persistente moderata-grave in pz fino ai 14 anni. Questo aspetto è stato prioritariamente valutato come esito della selezione all'ingresso del percorso (Scorad medio all'ingresso: 35) e mostra a nostro avviso come una maggiore appropriatezza dell'intervento sia in grado di aiutarci a definire anche la priorità clinica e la riduzione del ritardo diagnostico. Nell'anno 2008 è iniziata una collaborazione tra le due U.O. di Dermatologia e Pediatria con l'istituzione di un Ambulatorio multidisciplinare dermo-allergologico pediatrico. Ciò ha permesso un approccio multidisciplinare condiviso tra il pediatra allergologo e il dermatologo, in spirito di collaborazione e crescita professionale, in grado di fornire una completa e puntuale valutazione diagnostica e formulare poi un programma terapeutico adeguato al singolo pz. Si tratta di una attività per lo più ambulatoriale di II° livello a cui accedono bambini inviati dai Pediatri di base o dall'ambulatorio specialistico allergologica e dermatologica di I livello. Nell'82.3% dei pz è stata confermata una diagnosi di D.A. (Femmine (53,1%) – Maschi (46,9%) – Età media di insorgenza della dermatite 9,6 mesi – Familiarità allergica: 64.4% (madre 55%) – padre (54%) – fratelli (38%) test allergologici positivi per inalanti-alimenti nel 56% dei pz. Dei Pz con forma mild il 33% ha effettuato 2 visite. Dei Pz con forma moderata il 77% ha effettuato 2 visite, il 23% ha effettuato la 3 visita, mentre dei Pz severi tutti hanno effettuato la 2 visita; il 38.2% ha effettuato la 3 visita e il 10% anche la 4 visita di controllo. Abbiamo valutato le variazioni dello Scorad nei Pz dalla 1 visita alle visite successive lungo il percorso di follow-up e fino al loro invio al Pediatra di famiglia. Lo Scorad mostra una diminuzione rapida e progressiva del punteggio di gravità clinica, anche nei pz con Dermatite grave per i quali si è reso necessario un percorso con 4 visite di controllo.

Bibliografia

Gelmetti C. *La scuola della Atopia*.

Leung DYM, Bieber T. *Atopic dermatitis*. Lancet 2003;361:151-60.

P16. Displasia corticale focale versus encefalite di Rasmussen. Long term follow-up

L. Papetti, F. Nicita, F. Ursitti, F. Ulgiati, A. Spalice, E. Properzi, P. Iannetti
Divisione di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

Razionale e obiettivi. L'Encefalite di Rasmussen è una delle cause di epilessia farmaco-resistente. La principale delle manifestazioni cliniche è l'epilessia parziale continua (EPC). Altri sintomi sono l'emiparesi progressiva e il deterioramento neurocognitivo. L'emisferectomia è l'approccio terapeutico di prima scelta. Tuttavia, il trattamento immunoglobulinico a cicli mensili sembra rallentare l'evoluzione di tale patologia. La diagnosi differenziale con le displasie corticali viene spesso chiarita dopo un lungo follow-up clinico e neuroradiologico.

Metodi. Descriviamo il caso di una bambina giunta alla nostra osservazione all'età di 4 anni per crisi convulsive parziali all'emilato sinistro. Nel lungo follow-up (5 anni) ha eseguito numerose valutazioni neurologiche, EEG e indagini neuroradiologiche, che ci hanno consentito nel tempo di chiarire la diagnosi.

Risultati. Il primo EEG mostrava un quadro compatibile con epilessia parziale continua in emisfero destro. La RMN mostrava un aspetto "rigonfio" della corteccia post-centrale alta, a destra, con associato edema a livello cortico-

sofocorticale. Veniva iniziata terapia anticonvulsivante con topiramato alla dose 1mg/kg/die. Le indagini liquorali confermavano la presenza di anticorpi anti-GluR3. Durante il lungo follow-up la bambina continuava a presentare crisi parziali sinistre con EEG invariato. Per tale motivo veniva iniziata terapia con Ig-IV alla dose di 400 mg/kg/die per 5 giorni a cicli mensili per 2 anni, con completo controllo delle crisi. Le RMN encefalo mostravano una lesione invariata per aspetto ed estensione, senza note di iniziale atrofia, mentre le indagini neurofunzionali (PET, SPECT) mostravano un deficit perfusionale nella regione fronto-centrale destra. All'ultimo controllo clinico e neuroradiologico effettuato all'età di 9 anni, la bambina presenta emiparesi sinistra ed EPC all'EEG, con scarso controllo delle crisi convulsive. La RMN mostra un quadro di iniziale atrofia nella zona fronto-centrale destra con un quadro spettroscopico di notevole riduzione dell'N-Acetil-Aspartato.

Conclusioni. La diagnosi di Encefalite di Rasmussen richiede spesso un lungo follow-up clinico e neuroradiologico. La nostra paziente ha mostrato all'inizio un quadro neuroradiologico compatibile con displasia corticale, sebbene il quadro clinico ed EEG fosse più suggestivo di Encefalite di Rasmussen. L'ultima RMN ha permesso la chiarificazione di tale quesito. È probabile che la terapia con immunoglobuline abbia rallentato l'evoluzione clinica e neuroradiologica di tale patologia.

Bibliografia

Granata T, Fusco L, Gobbi G, et al. *Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis*. Neurology 2003;61:1807-10.

P20. Correlazione tra l'allergia al lattice e la latex fruit-syndrome

V. Piccinno, E. Calamelli, A. Giannetti, F. Bellini, G. Ricci, A. Pession
U.O. Pediatria, Dip Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna

Introduzione. La latex-fruit syndrome (LFS) è stata descritta nel 30-50% di pazienti con allergia al lattice e consiste nell'ipersensibilità ad alcuni frutti dovuta alla presenza di anticorpi che cross-reagiscono con epitopi simili a quelli del lattice.

Scopi. Stimare la prevalenza della LFS in un gruppo di pazienti allergici al lattice e valutare una possibile correlazione tra la gravità dei sintomi dell'allergia al lattice e la LFS.

Materiali e metodi. Questo studio retrospettivo ha analizzato 22 soggetti (17 M, 5 F, età media 15,2 anni) seguiti presso l'ambulatorio di Allergologia Pediatrica con allergia al lattice (storia clinica suggestiva e/o challenge con glove-test positivo), in presenza di un livello di IgE per il lattice ≥ 0.35 kU/l (ImmunoCAP 1000, Phadia; Svezia) e/o Skin Prick Test positivo (Lofarma, Milano; Italia). L'età media alla diagnosi di allergia al lattice è stata 7,2 anni (range 3-12).

Risultati: I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in base della severità dei sintomi: nel gruppo A sono stati inclusi 13 (59%) soggetti con sintomi lievi (orticaria da contatto); nel gruppo B i rimanenti 9 (41%) con sintomi moderati-severi (orticaria generalizzata con/senza angioedema e/o sintomi respiratori e/o anafilassi). Otto dei 22 pazienti (36,4%) hanno riportato la LFS ai seguenti frutti da soli o in combinazione: kiwi (5), pesca (2), castagna (2), ciliegia (1), mela (1), melone (2). La prevalenza della LFS è stata più alta nel gruppo B rispetto al gruppo A (rispettivamente 78% vs. 8%; $p < 0.005$, Chi-square test). Nessuna differenza statistica si è riscontrata nel valore delle IgE specifiche per il lattice nei 2 gruppi. Suddividendo invece i pazienti in base alla storia di pregressa esposizione al lattice, si è notato che il livello delle IgE specifiche per il lattice è maggiore nei soggetti che hanno subito interventi chirurgici multipli rispetto a quelli non esposti e tale differenza è statisticamente significativa ($p = 0.005$ Mann-Whitney U test).

Conclusioni. Il nostro studio conferma una rilevante prevalenza della LFS nei pazienti allergici al lattice (36,4%) e il kiwi, da solo o in combinazione è il frutto maggiormente implicato, essendo responsabile della LFS in oltre la metà dei casi. La prevalenza della LFS è del 78% nei pazienti con manifestazioni più severe di allergia al lattice, risultando significativamente più elevata rispetto ai soggetti che presentano sintomi lievi-moderati.

P38. Un limone dimenticato

G.P. Piras
Ambulatorio Pediatrico Privato Iglesias

Premessa. Nonostante un'accurata bonifica degli ambienti confinati, comportamenti scorretti possono inavvertitamente incrementare le fonti allergeniche.

Caso clinico. Giovanni, che ha compiuto 8 anni, gode di una buona cenestesi. Tuttavia la sua naturale vitalità è limitata dalla sua condizione di bambino



asmatico (prick test positivi per acari, *Cladosporium* e *Alternaria alternata*). Giovanni non frequenta la palestra (è polverosa), non può studiare in casa di amici (le camerette sono piene di pupazzi di peluche), non può più aderire al gruppo dei piccoli esploratori (l'attività ludico-educativa si svolge prevalentemente nei boschi, saturi di muffe). Queste misure pesantemente restrittive adottate dai genitori hanno consentito nell'arco di alcuni mesi di derubricare l'asma persistente lieve in asma infrequente. L'unico ambiente in cui Giovanni può muoversi con sicurezza è il proprio domicilio, bonificato a dovere. In una giornata estiva Giovanni, subito dopo aver aperto il frigorifero nella ricerca di una bottiglia d'acqua fresca, viene colto da un accesso asmatico che viene controllato dalla terapia con beta 2 stimolanti. Successivamente i genitori re-perano nel frigorifero un mezzo limone di aspetto opaco per la presenza di una sottile patina di muffa.

Discussione. La concentrazione delle spore fungine in un ambiente confinato, sottoposto alle usuali procedure igieniche, difficilmente supera il valore soglia che consenta di favorire la sensibilizzazione o permetta di scatenare una reazione allergica. Nel caso clinico in oggetto la concentrazione delle spore fungine all'interno del frigorifero ha superato certamente quel limite. La colonizzazione fungina è stata resa possibile dalla cattiva conservazione del mezzo limone. La continua apertura del frigorifero (frequente nel periodo estivo) causa all'interno dell'elettrodomestico variazioni termiche sensibili, che provocano la condensazione del vapore acqueo in un film liquido sulla superficie del limone, favorendo lo sviluppo della colonizzazione fungina.

Bibliografia

Eduard W. *Fungal spores: a critical review of the toxicological epidemiological evidence as a basis for occupational exposure limit setting.* Crit Rev Toxicol 2009;39:799-863.

P28. Insolita associazione tra tre differenti malattie genetiche

G. Ragusa, T. Frediani, S. Caggiano, V. De Vittori, P. Pansa, M. Duse
Dip. di Pediatria, Università La Sapienza di Roma, Osp. Policlinico Umberto I, Servizio Speciale di Allergologia e Immunologia

Segnaliamo il caso di un bambino di 5 anni affetto da transitorio difetto del setto interventricolare, pollice bifido, agenesia dell'indice e del V dito bilateralmente, ascrivibili a sindrome di Holt-Oram, con familiarità per aborti spontanei e tiroidite. Nei primi 2 anni di vita, il piccolo ha presentato episodio di piodermite diffusa, lar-ingomalacia e anemia sideropenica che ha posto il sospetto di malattia celiaca poi confermata a livello sierologico, genetico e istologico. A seguire, 2 episodi di polmonite, di cui uno associato a pleurite, e, all'età di 5 anni, riscontro di due noduli ulcerati a carico di addome e arto inferiore destro. Pertanto, veniva sospettata malattia di Chron per la quale eseguiva una colonscopia negativa macroscopicamente, ma suggestiva all'esame istologico di Malattia Granulomatosa Cronica (CGD), per la presenza di diffusa iperplasia linfoide, con infiltrato linfoplasmacellulare ed eosinofilo associato a granulomi epitelioidi. A conferma di ciò veniva riscontrata positività dei tamponi delle lesioni cutanee per *Serratia marcescens*. Al momento della nostra prima osservazione il bambino era in buone condizioni generali, con evidenza agli esami ematochimici di neutrofilia, trombocitosi, anemia microcitica sideropenica e elevati indici infiammatori. Risultando negativo al test al nitroblu di tetrazolio (NBT) si corroborava l'ipotesi di malattia granulomatosa cronica (CGD). Il quadro clinico e i dati di laboratorio erano compatibili con la diagnosi di CGD, caratterizzata dalla mancata capacità di distruggere batteri e funghi fagocitati da neutrofili e macrofagi. L'immunodeficienza è caratterizzata da una NADPH ossidasi anomala, a causa di quattro difetti genetici: quello con mutazione del gene CYBB codificante la proteina gp91 phox (X-linked) è il più frequente. Poiché l'NBT test della madre mostrava una riduzione di colorazione pari al 50% si effettuava nel bambino lo studio molecolare del gene CYBB. La diagnosi di certezza è stata fatta dopo conferma della mutazione sull'esone 9 che causa la sostituzione aminoacidica missenso Glicina-Alanina a livello del dominio FABR della glicoproteina gp91 phox. Il paziente ha quindi iniziato la profilassi antibiotica con cotrimossazolo 80 mg al giorno e itraconazolo 125 mg al giorno, con scomparsa delle ulcere cutanee e completa normalizzazione dei valori degli indici di flogosi.

B5. Monitoraggio dei valori pressori in corso di test di provocazione alimentare

S. Ricò, G. Stringari, L. Rinaldi, C. Povesi Dascola, C. Caffarelli
Clinica Pediatrica, Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma

Uno dei criteri diagnostici di anafilassi è la riduzione, anche isolata, dei valori della pressione arteriosa (PA)¹. Durante test di provocazione alimentare

(TPA) la misurazione della PA potrebbe essere utile per monitorare reazioni potenzialmente fatali come lo shock anafilattico. Il nostro studio, tramite monitoraggio della PA in corso di TPA, si propone di valutare la presenza di una differenza pressoria significativa tra bambini positivi al test, con reazioni all'alimento, e quelli negativi, asintomatici, e la corrispondenza tra valori pressori e sintomi clinici. Il campione è composto da 80 bambini di cui 27 femmine e 53 maschi (età 18 mesi-16 anni), con diagnosi di sospetta allergia alimentare. I soggetti arruolati sono stati sottoposti ad accurata anamnesi, visita medica, skin prick test e, dopo 4 settimane di allontanamento dall'alimento sospetto, a TPA, durante il quale è stata monitorata la PA con Dinamap pro200v2. Il TPA è risultato positivo in 26 casi, nella maggior parte con sintomi cutanei, in minor misura gastrointestinali, e in un solo caso respiratori. La caduta media percentuale diastolica e sistolica nei positivi al test è stata del 26.01±13.65% e del 21.99±14.66%; nei soggetti asintomatici del 26.35±15.90% e del 20.96±14.66% rispettivamente (p>0.05). I bambini sintomatici con caduta pressoria diastolica e sistolica >30%, considerato indice di anafilassi, sono stati rispettivamente 9 e 6; gli asintomatici 19 e 8 (p>0.05). I bambini sintomatici con valore minimo di pressione durante il test inferiore al 5, per sesso, età e altezza, sono stati 7 per la sistolica e 1 per la diastolica diversamente dai bambini negativi: 14 per la sistolica e 3 per la diastolica (p>0.05). Coloro che hanno raggiunto una pressione sistolica bassa per l'età anagrafica, definita durante il Secondo Simposio sulla definizione e trattamento dell'Anafilassi, sono stati 11 col test positivo e 28 col test negativo (p>0.05). Se si considerano le variazioni di pressione sistolica >30%, <5 o età specifica, criteri diagnostici di anafilassi, non si sono avute differenze significative tra il gruppo con sintomi clinici e quello di controllo. I valori pressori misurati durante il TPA sono influenzati da molti fattori, come movimento, posizione seduta o coricata, sonno-veglia, inoltre c'è stata discrepanza tra i valori pressori misurati con metodo oscillometrico e quelli rilevati tramite auscultazione. Dal nostro studio si evince che il valore della PA da solo non è significativo di reazione allergica, ma va interpretato unitamente alla sintomatologia clinica per poter giungere ad una diagnosi corretta.

Bibliografia

¹ Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.* J.Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.

B3. Il test di provocazione orale (TPO) rappresenta ancora oggi il gold standard per la diagnosi e l'outcome dell'allergia alimentare (AA)?

D. Roma, R. Iannini, E. Monteferrario, M. Chianca, S. Corrente, M.L. Yammine, R. Silenzi, S. Graziani, V. Moschese, L. Chini
Allergologia e Immunologia Pediatrica- Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

Introduzione. Negli anni recenti la frequenza dell'AA è aumentata ma spesso la sua diagnosi è sovrastimata. Sintomi tra i più vari vengono attribuiti ad una supposta AA e l'autodiagnosi spinge a intraprendere diete inopportune. La parziale conoscenza della patogenesi dell'AA e la mancanza di test diagnostici specifici contribuiscono alla sovrastima della malattia.

Scopi. Confermare l'efficacia del TPO nella diagnosi di AA e/o di acquisita tolleranza.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 130 bambini (età media 4,67 anni) con riferita AA. Tutti i bambini, dopo valutazione clinica e anamnestica, sono stati sottoposti a test diagnostici in vivo (skin prick test-estratti Stallergenes e/o Sarm) e in vitro (dosaggio delle IgE specifiche). La diagnosi di AA è stata confermata con il TPO. Il TPO è stato considerato positivo o negativo in presenza o assenza di reazioni nel corso del test (reazioni immediate) e nelle 48-72 ore successive (reazioni ritardate). Dopo 10 giorni dal TPO negativo, continuata l'assunzione dell'alimento, è stato eseguito esame delle feci per la ricerca del sangue occulto. Il TPO non è stato eseguito nei pazienti con anamnesi positiva per anafilassi dopo assunzione dell'alimento o in bambini con stretta correlazione tra dieta rigida e scomparsa dei sintomi.

Risultati. 100/130 (77%) bambini avevano AA, 30/130 (23%) erano false diagnosi. In questo gruppo, identificato dopo anamnesi accurata (indipendenza tra sintomo ed assunzione dell'alimento, mancata remissione dei sintomi dopo dieta di esclusione o mancato peggioramento per scarsa aderenza alla dieta), la diagnosi è stata confermata dalla negatività dei test e del TPO. Al momento della nostra osservazione la durata media della dieta era di 38.5 mesi (45 mesi nel sottogruppo dei veri allergici, 17.8 mesi nei casi di falsa diagnosi). I

sintomi erano scomparsi nel 65% dei veri allergici a dieta rigida mentre persistevano nel 35% che non aveva eseguito la dieta. Nelle false AA la persistenza dei sintomi si aveva sia dopo dieta rigida (53%) che parziale (47%). Infine tra le vere AA abbiamo distinto bambini con sintomi IgE-mediati (68%) e non IgE-mediati (32%). L'età di insorgenza dei sintomi era simile nei due gruppi (8 e 6 mesi), ma la tolleranza è stata acquisita all'età media di 4,74 anni nelle allergie IgE-mediate e a 3,67 anni nelle non IgE-mediate. La maggior parte dei bambini con sintomi IgE mediati hanno acquisito la tolleranza pur rimanendo positivi ai test allergici.

Conclusioni. Questo studio conferma che anche se l'anamnesi e la mancata correlazione tra quadro clinico, dieta e test diagnostici possono orientare la diagnosi nei casi di falsa AA, il TPO diagnostico andrebbe sempre eseguito onde evitare diete alimentari non necessarie. Inoltre nei veri allergici i test diagnostici non ci permettono di evidenziare le forme non IgE-mediate e comunque non sono specifici per l'outcome di malattia. Il TPO continua, quindi, a rimanere il gold standard per la diagnosi e test unico per valutare l'acquisita tolleranza.

B7. Follow-up clinico ad un anno dalla sospensione dell'immunoterapia specifica sublinguale

A. Rugiano, G. Tancredi, A. di Coste, G. Giancane, G. Ragusa, M. Duse
Dip. di Pediatria, Università La Sapienza di Roma, Osp Policlinico Umberto I, Servizio Speciale di Allergologia e Immunologia

Introduzione. La SLIT sembra mantenere efficacia clinica a lungo termine anche nei pazienti pediatrici. Scopo dello studio: Valutare la efficacia clinica della SLIT in pazienti affetti da asma e/o rinite allergica che hanno completato e sospeso il trattamento da almeno un anno.

Materiali e metodi. Sono stati reclutati 35 bambini tra i 6 e i 15 anni per uno studio prospettico di coorte. Per ogni paziente sono stati considerati i sintomi nasali di ostruzione, starnutazione, rinorrea sierosa e prurito e i sintomi bronchiali di tosse, dispnea, wheezing e asma da sforzo al tempo 3, ovvero dopo 3 anni di SLIT e al tempo T1*, cioè ad un anno di distanza dalla conclusione della terapia desensibilizzante. A ciascuno degli item è stato assegnato uno score pari a 1 se il sintomo era lieve, 2 se moderato e 3 se grave.

Risultati. Dei 35 bambini, 22 soffrivano di rinite (7 perenne e 15 stagionale) e 13 di asma (11 episodica infrequente e 2 episodica frequente). Dopo un anno dalla stop-therapy 2 pazienti con rinite (1 con RS e 1 con RP) e 4 con asma (3 con AEI e 1 con AEF) hanno completamente sospeso qualunque terapia farmacologica. Confrontando la frequenza dei sintomi al termine della SLIT e dopo un anno, risulta che quella di ostruzione e prurito rimane sostanzialmente invariata (55% vs 50%) come quella di rinorrea sierosa (27% vs 32%) e starnutazione (32% vs 36%), mentre la frequenza del prurito sembra migliorare (55% vs 36%). Sia al termine della terapia che dopo un anno di follow-up nessuno dei riniti e solo l'8% degli asmatici avevano sintomi gravi. Per il sintomo rinite la media degli score di tutti i bambini è risultata di $1.14 + 1.35(1DS)$ al T3 e si è ridotta a $0.97 + 1.25(1DS)$ al T1* ($p=0.1$). Per il sintomo asma la media degli score di tutti i pazienti è risultata $1.03 + 1.58(1DS)$ al T3 ed è diminuita a $0.6 + 1.42(1DS)$ al tempo T1* ($p=0.1$). Dopo un anno di follow-up dalla conclusione del vaccino hanno dunque migliorato nettamente il proprio score il 18% dei pazienti con rinite ed il 61% dei pazienti con asma. Lo score è rimasto invariato nel 73% dei riniti e nel 32% degli asmatici ed è peggiorato rispettivamente nel 9% e nel 7%.

Conclusioni. Dal nostro studio è emerso che la SLIT mantiene efficacia clinica anche ad un anno dalla sospensione della terapia con percentuali di miglioramento maggiori nell'asma che nella rinite. I bambini indifferentemente con asma episodico frequente o infrequente e/o con rinite perenne o stagionale presentano infatti un trend di riduzione dei 'symptoms score' che persiste nel tempo.

P17. Una febbre ed astenia molto persistenti

A. Savelli¹, L. Capra², M.C. Garani¹, R. Burnelli¹, C. Borgna-Pignatti¹
¹ Sez. di Pediatria, Università degli Studi, Ferrara; ² Pediatria Ospedaliera, Az. ospedaliero-universitaria, Ferrara

Descriviamo il caso di I.C., una paziente di 16 anni giunta alla nostra osservazione con una storia di febbre ricorrente ed astenia iniziata circa 7 mesi prima. Nel corso di questo periodo la paziente aveva presentato 2 episodi di eritema nodoso: gli accertamenti diagnostici avevano evidenziato aumento degli indici di flogosi (VES e PCR), anemia microcitica, in assenza di alterazioni

di tipo autoimmune. L'ecografia del collo aveva mostrato linfadenopatia laterocervicale ed in sede prevascolare di tipo reattivo; quella addominale qualche linfonodo di 1 cm all'ilo epatico e lieve splenomegalia (140x60 mm). Successivamente erano comparse anche algie al rachide che rispondevano solo parzialmente alla somministrazione di paracetamolo. Le indagini laboratoristiche da noi eseguite hanno mostrato proteinuria, lieve diminuzione di C3 e C4, ipergammaglobulinemia e confermato l'aumento della VES. La ripetizione dell'ecografia addominale ha confermato la linfadenopatia ilare epatica ed un lieve incremento della splenomegalia (diametro longitudinale 144 mm), per cui è stata eseguita una TC toraco-addominale. L'indagine, richiesta nel sospetto di una malattia linfoproliferativa, ha invece evidenziato importanti alterazioni a carico delle strutture vascolari con aspetto ectasico dell'aorta toracica ascendente, ispessimento delle pareti di aorta, tronco arterioso brachiocefalico e carotidi bilateralmente. La splenomegalia è stata confermata, mostrando aree ipodense di verosimile natura ischemica. Il quadro, compatibile con una vasculopatia dei vasi di grosso calibro, ha richiesto uno studio più accurato delle strutture vascolari interessate mediante angio-RMN dei vasi intracranici, del collo e del distretto intratoracico, che ha confermato le alterazioni delle pareti dei grossi vasi ed il calibro irregolare degli stessi. I valori di pressione arteriosa rilevati, sono sempre risultati nella norma (90/60 mmHg) e i polsi periferici sempre ben apprezzabili. La storia clinica della paziente (in particolare sintomi come l'astenia, la febbre, i dolori del rachide, l'eritema nodoso) e soprattutto i reperti radiologici d'interessamento dei grossi vasi (aorta e sue diramazioni principali) hanno permesso di formulare la diagnosi di arterite di Takayasu. Caratteristica peculiare del nostro caso, che può aver avuto un effetto confondente, è la presenza di splenomegalia con aree infartuate, di non frequente osservazione in questa patologia. Attualmente la paziente è in terapia steroidea, immunosoppressiva e antiaggregante che ha determinato la pronta risoluzione della sintomatologia dolorosa e la normalizzazione degli indici di flogosi. La diagnosi di Takayasu spesso non è semplice e richiede tempi 4 volte più lunghi nei bambini che negli adulti, in media 19 mesi. La nostra storia ci ricorda di pensare, nei casi come questo, a tutte le possibili eziologie, anche quelle più rare. Una diagnosi precoce e la conseguente adozione di un trattamento specifico possono prevenire la formazione di danni legati alla normale evoluzione della malattia (quali aneurismi, ischemia, infarto del miocardio, retinopatia, disturbi neurologici).

B6. Malattie allergiche infantili e dieta in gravidanza

G. Stringari, S. Venezia, C. Povesi Dascola, L. Rinaldi, C. Caffarelli
Clinica Pediatrica, Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università di Parma

La dieta materna in gravidanza rappresenta uno dei fattori che influenzano la risposta immunitaria fetale. Esiste una correlazione tra la riduzione del rischio di insorgenza di malattie allergiche nel neonato e l'introduzione, in gravidanza, di sostanze nutritive quali: vitamina A, C, D, E, β -carotene e selenio e dei cibi che le contengono. Lo scopo del nostro studio è stato analizzare la dieta materna in gravidanza per valutare l'assunzione delle sostanze con un ruolo riconosciuto nella prevenzione delle malattie atopiche infantili. Il campione è costituito da 100 donne italiane (età media 31 ± 5 anni), intervistate mediante questionario sulla familiarità allergica (asma, rinite e congiuntivite allergica, eczema atopico, orticaria e anafilassi) e sulla quantità e frequenza di assunzione dei vari alimenti. L'indagine ha preso in esame l'assunzione di burro, verdure a foglia verde, verdure gialle, agrumi, frutta secca e pesce. I dati sulla frequenza di assunzione degli alimenti sono stati distinti in 3 categorie: rara (consumo assente o 1-3 volte/mese), occasionale (consumo 1-4 volte/settimana), frequente (consumo 1 o più volte/die). La quantità dei nutrienti misurata nei vari alimenti è stata valutata in rapporto ai livelli di assunzione media giornaliera consigliati in gravidanza (dati INRAN). Infine sono state esaminate le differenze nell'assunzione di sostanze nutritive e nel consumo dei vari alimenti tra le madri con familiarità allergica e quelle con assenza di familiarità. Il numero di puerpere che hanno assunto quantità di nutrienti inferiori a quelle raccomandate è di: 16% per la vit. A, 9% per la vit. C, 57% per la vit. D, 40% per la vit. E, 20% per il β -carotene, 43% per il selenio. Tra gli alimenti assunti raramente rientrano soprattutto il burro (45%), la frutta secca (54%) e il pesce (41%), tra quelli introdotti occasionalmente ricorrono il burro (50%) e il pesce (51%) mentre nella categoria dei cibi assunti frequentemente compaiono le verdure verdi (57%), le verdure gialle (58%) e gli agrumi (64%). Riguardo alla familiarità allergica, i sintomi osservati sono: rinite in 11 casi, asma in 9, congiuntivite allergica in 7, eczema in 4, orticaria in 3, dermatite atopica in 1. La valutazione comparativa tra donne allergiche e non, dimostra che nella dieta

materna dei neonati ad alto rischio atopico per presenza di familiarità positiva per allergia, si assumono quantità significativamente inferiori di vit. D, E, selenio e frutta secca. Al contrario non sono state evidenziate differenze significative per il consumo di vit. A, C e β -carotene. In conclusione nella popolazione esaminata è frequente un'alimentazione che non raggiunge i livelli raccomandati di assunzione giornaliera soprattutto di vit. D, E e selenio ed in misura minore di vit. A, C e β -carotene. Dai dati raccolti emerge necessario un programma di prevenzione che preveda un'adeguata consulenza dietetica durante la gravidanza per migliorare le abitudini alimentari delle madri.

Bibliografia

¹ Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, et al. *Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants*. Allergy 2010;65:758-65.

P14. Encefalite virale da ebv associata ad infezione da cmv

F. Ursitti, F. Papetti, F. Nicita, F. Ulgiati, A. Spalice, F. Del Balzo, E. Properi, P. Iannetti

Divisione di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. Sono note manifestazioni neurologiche dovute all'infezione del virus di Epstein-Barr (EBV). È importante stabilire una diagnosi eziologica e la presenza o meno di una coinfezione virale. EBV è l'agente patogeno trovato più frequentemente nel sistema nervoso centrale in associazione con altri microrganismi, come il Citomegalovirus (CMV). Riportiamo il caso clinico di una primaria infezione da CMV e successiva comparsa di encefalite da EBV.

Materiali e metodi. Bambino di 4 aa ha presentato deficit di forza arto superiore sinistro con successiva riduzione della funzionalità, associata ad un graduale coinvolgimento dell'arto inferiore sinistro. In seguito episodio di convulsione febbrile caratterizzato da fissità dello sguardo, difficoltà dell'eloquio. Esami ematochimici nella norma. Esami sierologici: IgG anti CMV positivi, IgM

anti CMV negativi, EBV VCA IgG ed EBV EBNA IgG positivi. Eco-addome mostrava epatosplenomegalia. Ha eseguito EEG risultato nella norma. RMN encefalo-midollo e angio-rmn deponeva per encefalite in fase acuta-subacuta di edema citotossico con presenza di aree di alterata intensità di segnale localizzate a livello della corteccia calcarina di destra, nel contesto del centro semiovale di sinistra, nei corpi dei nuclei caudati, nel fornice, nella porzione capsulare del pallido di sinistra e a livello della sostanza bianca paratrigonale bilateralmente, alterazione di barriera e reperto midollare negativo. Spettroscopia evidenziava doppio picco di lattato. Alla puntura lombare l'esame del liquor mostrava barriera ematoencefalica alterata con lattato 23.38 mg/dl, proteine totali 59, numero cellule 104 mm³, aspetto opalescente, ricerca virus neurotropi positiva per EBV DNA PCR, bande oligoclonali assenti. DNA CMV PCR su sangue negativo e DNA CMV PCR su urine positivo (88700 gen/ml).

Risultati. È stata posta diagnosi di encefalite virale subacuta da EBV con associata pregressa infezione da CMV, per cui ha effettuato terapia con ganciclovir e valganciclovir. Ultimo EEG mostrava complessi punta-onda in regione fronto-temporale bilaterali prevalenti a destra. In seguito episodio convulsivo parziale. Non in trattamento antiepilettico.

Discussione. le coinfezioni da CMV e EBV sono frequenti. Negli individui immunocompetenti sono di solito asintomatiche, ma negli immunodepressi possono manifestarsi con malattie gravi. Il nostro caso clinico dimostra come il CMV sia attivo nell'indurre successive infezioni di patogeni della famiglia degli Herpes Virus, come EBV.

Conclusioni. il caso descritto valorizza l'ipotesi che l'intensità della risposta infiammatoria causata dall'infezione primaria di un agente patogeno come il CMV può determinare un'alterazione dell'attività immunitaria dell'ospite e successivamente un danno alla barriera ematoencefalica, tale da provocare un'infezione del sistema nervoso centrale, come l'encefalite da EBV.

Bibliografia

Aalto SM, Linnavuori K, Peltola H, et al. *Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection*. J Med Virol 1998;56:186-91.



Indice degli Autori

- Alessandri C., 2
Alfieri S., 61
Allievi E., 47
Aloe M., 61
Alterio E., 40
Amelio R., 66
Amialyanchyk V., 69
Anastasio E., 61
Angelini F., 67, 75
Angelino G., 62
Antonetti L., 18
Ardenti Morini F., 71
Ariganello P., 62, 67
Arrigoni S., 43
Artusio L., 64, 72
Asero R., 43
Astolfi A., 65
Aventuriera N., 68
Azzari C., 45
- Badolato R., 68
Baldo E., 69, 76
Baraldi E., 41
Barberi S., 26, 72
Barlotta A., 41
Barra E., 69
Barreto M., 72
Bartoletti S., 68
Bartolozzi G., 45
Baviera G., 58
Bellini F., 32, 70, 71, 76
Belotti T., 70
Benuzzi T., 69, 76
Bergamini M., 43
Bernardi M.L., 2
Bernaschi P., 62
Bertamini P., 69, 76
Bevivino E., 62
Bianchi A., 8, 43
Biasielli N., 63
Bonci E., 65
Boner A., 55
Bonfiglioli A., 69
Borgna-Pignatti C., 78
Bozzone A., 72
Bracciolini G., 21
Bulzomì P., 64, 72
Burnelli R., 78
Buttaro G., 66
- Caffarelli C., 7, 67, 77, 78
Caggiano S., 18, 62, 69, 70, 77
Caimmi D., 63
Caimmi D.P., 63
Caimmi S.M.E., 63, 64
Cairello F., 72
Calamelli E., 76
Calvani M., 39, 43
Caminiti L., 10, 43, 64, 72
Campana G., 40
Cancrini C., 62, 67
Candusso M., 67
Cantarutti N., 62
Cappiello A.R., 53, 64, 73
Capra L., 78
Carbone M.P., 65
Cardinale F., 53, 64, 73
Carpino L., 65
- Castagno E., 75
Cavagni G., 59
Ceci M., 17
Celani C., 18, 62, 65
Chialant D., 72
Chianca M., 75, 77
Chiara A., 63, 64
Chiarella P., 67
Chiarello P., 61, 62, 67
Chiera F., 64
Chinellato I., 53, 64, 73
Chini L., 71, 72, 75, 77
Chironna M., 64, 73
Chiurchiù S., 61
Ciofi degli Atti M., 45
Ciprandi G., 14
Cipriani F., 65
Ciriano A., 35, 66
Clemente C., 55
Colella M.G., 66
Coltella L., 62
Comberiati P., 35, 66
Congia R., 66
Corbari M., 62
Corchia M., 67
Corpino M., 55
Corrente S., 67, 75, 77
Corsano L., 63
Cortis E., 22
Cosentino V., 75
Cotugno N., 67
Cremaschini G., 68
Cretella M., 35, 66
Crisofulli G., 10, 64
Crudo S., 56
Cuccurullo G., 40
Cupertino V., 68
- D'Addio V., 56
D'Agostino C., 72
D'Alfonso Y., 70
D'Angelo G., 69
D'Argenio P., 62, 67
Davì S., 21
De Castro G., 69
De Luca M., 61, 62
De Vittori V., 77
De Castro G., 43
De Simone M., 59
Del Balzo F., 79
Della Penna M.R., 68
Delle Donne P., 52
Dellino A., 73
Dello Iacono I., 4, 73
Demoly P., 63
Di Cesare S., 71, 72
di Coste A., 69, 78
Di Giorgio A., 74
Di Matteo G., 71
Di Vito S., 68
Di Leo E., 52
Di Mauro F., 40
Di Rienzo Businco A., 8, 43
Dimitri E., 69
Dinnella G., 69, 76
Diociaiuti A., 67
Dionisi-Vici C., 62
Distaso M., 52
- Dolci C., 66
Dondi A., 65, 70, 71
Duse M., 18, 62, 65, 69, 70, 77, 78
- Esposito A., 74
Esposito S., 45
Etzioni A., 33
- Fantini P., 52
Fara G.M., 45
Ferrannini A., 52
Ferrara R., 2
Ferraro N., 68
Finocchi A., 62, 67
Formica S., 65
Franceschini F., 27
Frantina G., 35, 66
Frateiaci S., 59
Frediani T., 70, 77
Furcolo G., 73
Fusco N., 40
- Galassi S., 55
Garani M.C., 78
Ghitti C.A., 70
Giancane G., 18, 78
Giannetti A., 70, 71, 76
Graziani S., 71, 72, 77
Greco V., 65
Guglielmi F., 72
- Herz U., 36
- Iannetti P., 76, 79
Iannini R., 77
Indinnimeo L., 34, 62
Indirli G.C., 5
- La Penna F., 72
La Rocca M., 71
La Gruffa S., 43
Labò E., 64, 72
Lastrucci G., 70
Lattanzi B., 21
Lazzaro N., 35, 66
Leo G., 13
Leonardi L., 62
Licari A., 51
Limongelli M.G., 73
Liso M., 2
Livadiotti S., 62
Lo Giudice M., 45
Longo G., 49
Longoni L., 70
Lougaris V., 68
Lucarelli S., 70
- Maccioni R., 55
Maffei M., 68
Maiello N., 1
Majorana M.G., 73
Manna A., 74
Manna M., 69
Mari A., 2
Marseglia A., 64, 72
Marseglia G., 72
Marseglia G.L., 51, 63, 64
Martelli A., 47





- Martino S., 17
Masa G., 64, 72
Mascia F., 66
Masera N., 70
Masi L., 66
Masse M.S., 63
Mastrototaro M.F., 53, 64, 73
Menna G., 74
Merli P., 72
Mero F., 52
Milani M., 70
Minasi D., 9, 14
Miraglia del Giudice M., 40
Mirra V., 74
Montani E., 55
Monteferrario E., 71, 72, 75, 77
Montella S., 74
Monti G., 63, 75
Montin D., 17
Moretti R., 75
Moschese V., 61, 62, 71, 72, 75, 77
- Nardella G., 53
Nebiolo F., 75
Nettis E., 52
Nicita F., 76, 79
- Occasi F., 69
Oggiano N., 69
Olcese R., 37
Origgi D., 47
- Pacciani V., 67, 75
Pace M., 69, 76
Pacenza C., 35, 66
Pajno G.B., 10, 64, 72
Palazzo P., 2
Palma E., 66
Palma P., 67
Panceri R., 70
Pansa P., 77
Pantano S., 68
Papetti F., 79
Papetti L., 76
Paravati F., 14, 35, 66
Parente C., 73
- Pelosi U., 55
Pession A., 29, 65, 70, 71, 76
Piacentini G., 47
Piancatelli D., 68
Piccarreta P., 64, 73
Piccarreta P., 53
Piccinno V., 70, 71, 76
Pingitore G., 12
Piras G.P., 76
Pitrolo E., 9
Plebani A., 68
Plebani M., 20
Pomponi D., 2
Posa D., 53, 64, 73
Povesi Dascola C., 67, 77, 78
Properzi E., 76, 79
Pucci N., 43
- Rafaiani C., 2
Ragusa G., 77, 78
Ravelli A., 21, 68
Remondini D., 65
Ricci F., 68
Ricci G., 32, 65, 70, 71, 76
Ricò S., 77
Rinaldi L., 7, 67, 77, 78
Rizzo C., 45
Rizzoli L., 76
Roma D., 71, 72, 75, 77
Romagnoli V., 69
Romeo N.A., 74
Ronconi C., 70
Rossi P., 67, 75
Rosso C., 35, 66
Ruffolo F., 68
Rugiano A., 62, 65, 70, 78
Russo C., 62
- Salzano R., 1
Santamaria F., 47
Santaniello F., 1
Santoro M., 2
Saronni A., 63
Savelli A., 78
Scala E., 2
Scala G., 11, 43
- Scarselli A., 67
Scicchitano B., 70
Sebastiani P., 68
Sellitto M., 73
Serradori L., 47
Severini N., 61
Silenzi R., 71, 75, 77
Simonetti A., 61
Sisia S., 35, 66
Sodano S., 70
Solinas C., 55
Somenzi A., 63
Soresina A., 24, 68
Sorlini A., 68
Spalice A., 76, 79
Sperli D., 65
Stringari G., 7, 67, 77, 78
- Tancredi G., 56, 78
Topazio L., 70
Tosca M.A., 37
Traina G., 47
Tripodi S., 8, 43
Trizzino A., 65
Tronci T., 53, 64, 73
- Ulgiate F., 76, 79
Ursitti F., 76, 79
- Vacca A., 52
Varricchio A., 14
Varricchio E., 73
Vecchione E., 7
Venezia S., 78
Vetrano G., 73
Villa M.P., 72
- Wahn U., 35
- Yammine M.L., 71, 77
- Zangari P., 67
Zennaro D., 2
Zicari A.M., 65