

RIAP

immunologia
pediatria
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alessandro Fiocchi

Co-Direttori Editoriali e Scientifici
Salvatore Barberi
Giampaolo Ricci

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Roberto Bernardini

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Giovanni Battista Pajno

Consiglieri
Giuseppe Baviera, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia,
Annarosa Soresina

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

Supplemento 2

01

marzo 2014 • anno XXVIII

**16° CONGRESSO
NAZIONALE SIAIP**

**"La Pediatria
Immunoallergologica...
in movimento"**

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

16° CONGRESSO NAZIONALE SIAIP

"La Pediatria Immunoallergologica...
in movimento"

3 - 5 Aprile 2014

Milan Marriott Hotel, Milano

Relazioni	1
Poster	65
Indice degli Autori	103



Per la corrispondenza scientifica:
Alessandro Fiocchi, Manuela Moncada
E-mail: riap.redazione@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 2014 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).

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

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

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

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

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



iDea congress

P.zza Giovanni Randaccio, 1 - 00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com



PRESIDENTI ONORARI

Marcello Giovannini, Giorgio Rondini

PRESIDENTI CONGRESSO

Salvatore Barberi, Roberto Bernardini, Gian Luigi Marseglia

PRESIDENTE SIAIP

Roberto Bernardini

PRESIDENTE DEL COMITATO ORGANIZZATORE

Enrica Riva

COMITATO ORGANIZZATORE

Salvatore Barberi, Roberto Bernardini, Gian Luigi Marseglia,
Luciana Indinnimeo, Giampaolo Ricci

COMITATO ORGANIZZATORE LOCALE

Carlo Agostoni, Giuseppe Banderali, Anna Maria Castellazzi,
Alberto Chiara, Alberto Flores D'Arcais, Antonietta Marchi,
Fabio Mosca, Luigi Nespoli, Alessandro Plebani,
Alberto F. Podestà, Gian Vincenzo Zuccotti

COMITATO SCIENTIFICO

Consiglio Direttivo SIAIP

16° Congresso Nazionale SIAIP

	SALA PLENARIA	SALA A	SALA B
GIOVEDÌ 3 APRILE			
08:30 - 10:00	Registrazione Partecipanti		
10:00 - 13:00	Terapia immunomodulante e terapia biologica: up date	Immunoterapia specifica	Corso sui farmaci
13:00 - 14:30	Pausa		
14:30 - 17:30	Probiotici e modificatori della risposta biologica	Vaccini	Pneumologia nella pratica clinica
17:30 - 19:00	Seduta Inaugurale		
VENERDÌ 4 APRILE			
09:00 - 11:30	Immunologia	SESSIONE POSTER	
11:30 - 13:30	Sessione SIAIP-EAACI		
13:30 - 14:30	Pausa		
14:30 - 17:30	Allergologia		
17:30 - 18:30	ASSEMBLEA DEI SOCI SIAIP		
SABATO 5 APRILE			
09:00 - 11:00	Sessione Congiunta SIAIP-SIMRI	Tubercolosi una malattia riemergente	Hot topics e junior members SIAIP
11:00 - 13:00	Sessione Congiunta SIAIP-SINUPE	Novità in Allergologia	La ricerca in Immunoallergologia
13:00	Chiusura dei lavori		

16° Congresso Nazionale SIAIP

SALA C	SALA D	SALA E
GIOVEDÌ 3 APRILE		
Allergia alimentare	Naso e dintorni	
Pausa		
Diagnostica allergologica	Eczema e...	Corso avanzato in pneumologia pediatrica

Ogni relazione dovrà durare 20 minuti per poter poi dedicare i successivi 10 minuti alla discussione interattiva.

Giovedì 3 aprile 2014 • ore 10,00-13,00

SALA PLENARIA

Terapia immunomodulante e terapia biologica: up date

Moderatori

Daniela Montagana, Carmelo Salpietro

Immunoglobuline: indicazioni on-off-label

A. Soresina

Unità di Immunologia pediatrica, Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Civile di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Per la prima volta nel 1952 le immunoglobuline furono utilizzate come terapia sostitutiva per il trattamento di un bambino con Agammaglobulinemia. Le immunoglobuline 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.

Composizione dei preparati di Immunoglobuline

I preparati di immunoglobuline derivano da un pool di plasma ottenuto da almeno 3.000 fino a 10.000 donatori sani, garantendo la presenza di anticorpi a un titolo 10-20 superiore a quello del plasma normale contro un largo spettro di patogeni ed antigeni "estranei".

Secondo le indicazioni dell'OMS, il prodotto deve contenere livelli di IgG superiori al 95% con una fisiologica distribuzione delle singole sottoclassi delle IgG e un ampio spettro di attività anticorpale, meno del 3% di aggregati di elevato peso molecolare e livelli minimi di IgA, titolo di isoemoagglutinine (anti A e anti B) < 1/64, attività anticomplementare ≤ 1, attivatore della prekallikreina < 35 UI/ml, HBsAg negativo e anticorpi anti HIV1,2 e anti HCV negativi. 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. Una più completa descrizione dei parametri internazionali che riguardano il controllo di qualità dei preparati, secondo le *Good Manufacturing Practices* si può avere consultando siti come <http://www.nibsc.ac.uk/products/catalogue.html>; <http://www.who.int/bloodproducts/catalogue/en/index.html>.

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.

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 IgA.

In Italia i prodotti di immunoglobuline sono erogati dal Servizio Sanitario Nazionale, attraverso le farmacie ospedaliere o le singole ASL.

Indicazioni 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.

Per garantire livelli di IgG sieriche pre-infusione superiori a 500 mg/dl, livello considerato protettivo per prevenire le infezioni il dosaggio raccomandato è di 400-600 mg/kg ogni 21-28 giorni per i preparati per via endovenosa e di 100-150 mg/kg ogni settimana per i preparati per via sottocutanea. L'utilizzo delle Immunoglobuline durante questi ultimi vent'anni ha permesso ormai di dimostrare con rigore scientifico con i dosaggi "standard" è stato possibile ridurre le infezioni e migliorare la qualità di vita nei soggetti con Immunodeficienza difetto anticorpale. Inoltre, recentemente numerose evidenze sperimentali hanno fatto ipotizzare un ruolo attivo delle IVIG, che sarebbero in grado di "rimediare" difetti di diverse cellule del sistema immune dei pazienti con Immunodeficienza, come l'Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) e l'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID). Infatti, è stato dimostrato che la somministrazione di IVIG è in grado di correggere in parte la nota difettiva produzione di cellule dendritiche nei pazienti con XLA e lo stesso è stato verificato nei pazienti con CVID. Inoltre, è stato dimostrato recentemente che le IVIG sono in grado di indurre la proliferazione e la sintesi di Immunoglobuline da parte dei linfociti B in alcuni pazienti con CVID, via T-indipendente.

Oltre all'uso nelle immunodeficienze primitive la terapia sostitutiva con Immunoglobuline è indicata anche in alcune condizioni che presentano un difetto anticorpale di tipo secondario come i tumori, l'infezione da HIV, malattie oncoematologiche, trapianto di midollo o di organi. Si tratta di indicazioni formulate in base al grado di raccomandazione ottenuto partendo da dati di efficacia. Per quanto riguarda l'utilizzo della terapia sostitutiva con Ig nel neonato prematuro e nella sepsi neonatale non ci sono al momento dati definitivi: da una parte è stata segnalata l'efficacia della terapia con Immunoglobuline nel ridurre la mortalità nella sepsi neonatale, dall'altra il recente lavoro del Cochrane Neonatal Group conclude che l'utilizzo delle Ig nei neonati prematuri non presenta effetti collaterali, riduce in modo significativo del 3% le sepsi e del 4% altre infezioni gravi ma non la mortalità, quindi l'utilizzo delle IVIG dipende dai costi e dagli outcomes clinici.

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

<ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficienze primitive <ul style="list-style-type: none"> - Agammaglobulinemia X-recessiva e autosomica 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
<ul style="list-style-type: none"> • Bambini con infezione da HIV
<ul style="list-style-type: none"> • Ipogammaglobulinemia secondaria <ul style="list-style-type: none"> - Tumori con difetto anticorpale - Trapianto di midollo osseo - Trapianto d'organo

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 citochine. Infatti, le IVIG si sono dimostrate efficaci in numerose Malattie autoimmuni e malattie infiammatorie sistemiche, 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 posologici).

In particolare vengono utilizzate nella Porpora Trombocitopenica Idiopatica e recentemente, vengono sempre più utilizzate nel trattamento di alcune malattie neurologiche caratterizzate da un'eziopatogenesi autoimmune, come la malattia di Guillain-Barré, la Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, la Multifocal Motor Neuropathy e la Miastenia gravis, tutte caratterizzate da deficit 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 randomizzati. 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 settico. Da alcuni anni sono in corso numerosi studi per determinare il ruolo e l'efficacia delle IVIG nel trattamento dell'Alzheimer e recenti trials hanno dimostrato l'efficacia anche della somministrazione per via sottocutanea nel trattamento di malattie neurologiche.

Prospettive

In queste ultime decadi si è assistito ad un considerevole ampliamento delle indicazioni terapeutiche delle immunoglobuline tanto che il loro consumo ha significativamente superato quello di altri emoderivati come l'albumina, i fattori della coagulazione, ecc. Il mercato mondiale delle Ig è passato da 7.400 kg nel 1984 a 94.860 nel 2010. Questo aumento è dovuto ad una richiesta sempre maggiore del loro utilizzo come terapia immunomodulante e quindi ad uno spettro sempre più ampio di malattie (autoimmuni, infiammatorie, neurologiche, cutanee, ecc.) nelle quali le immunoglobuline sono state e vengono utilizzate spesso con indicazione al momento off-label.

La limitata disponibilità del prodotto ed anche il costo di tale terapia hanno portato a promuovere la diffusione di linee guida evidence-based sull'impiego delle immunoglobuline.

I farmaci biologici in gastroenterologia pediatrica

C. De Giacomo

Direttore SC di Pediatria, A.O. Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano

I Farmaci Biologici rappresentano una classe di agenti terapeutici con un potenziale meccanismo immunitario specifico che blocca la cascata proinfiammatoria alla base dell'attivazione e della proliferazione dei linfociti T a livello di un organo/apparato, al fine di ristabilire l'equilibrio tra i meccanismi pro- e anti-infiammatori. Relativamente all'uso dei Biologici in Gastroenterologia, e specificatamente all'età pediatrica, l'indicazione all'uso di questa categoria di farmaci riguarda principalmente le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, e, ancora in misura sperimentale, la esofagite eosinofila.

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Con il termine di Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) si intendono la Rettocolite Ulcerosa (CU), Il Morbo di Crohn (MC) E la Colite Indeterminata (Inclassificata) (CI). Queste patologie hanno in comune tra loro l'etiopatogenesi ancora oggi sconosciuta, la clinica caratterizzata da sintomi digestivi ed extra-intestinali, e il trattamento basato su farmaci antiinfiammatori e immunosoppressori. La ricaduta pediatrica delle MICI è importante, sia perché esse esordiscono in età pediatrica nel 20% dei casi, sia perché negli

ultimi anni si è avuto un incremento delle diagnosi di MICI in età evolutiva, probabilmente legato ad un aumento della reale incidenza di queste patologie, con un picco di massima incidenza nella seconda decade di vita.

Alcuni aspetti clinici sono comuni alle MICI, ma ciò è presente in tutte è la natura infiammatoria delle lesioni, sebbene limitata alla mucosa intestinale nella CU, con presenza continua di ascessi criptici e leucociti polimorfo nucleati, e invece estesa a tutti gli strati della parete intestinale nella MC, con infiammazione trasmurale discontinua, eventuali granulomi e fibrosi e fistole della parete intestinale. Predisposizioni genetiche e disregolazione immunitaria nei confronti di alcune noxae (ad esempio, proliferazione batterica del microbiota, endotossine, specie reattive dell'ossigeno, allergeni), causando una continua attivazione dei linfociti T con rilascio di citochine pro infiammatorie come il TNF- α , interferone o interleuchina 12/23), rappresentano i cardini etiopatogenetici delle MICI. Su questa patogenesi è stata basata dapprima la terapia antinfiammatoria e immunosoppressiva aspecifica (5-ASA, steroidi, tiopurine, ecc.) e più recentemente quella specifica con Biologici di natura monoclonale. Nell'adulto sono stati utilizzati per la terapia biologica delle MICI farmaci anti-TNF, infliximab (IFX; Remicade), adalimumab (ADA; Humira), certolizumab pegol (CZP; Cimzia) and golimumab (GLM; Simponi), come anti-interleuchina 12/23, ustekinumab (UTK; Stelara). Inoltre, leucociti dalla circolazione entrano nei tessuti stromali durante la cascata infiammatoria, in seguito all'attivazione di selectine e integrine sulla superficie e dei loro ligandi sulle cellule endoteliali. Natalizumab (NTZ, Tysabri) e vedolizumab (VDZ, Takeda) bloccano una o più integrine sui linfociti T, interferendo sull'attivazione, l'adesione e la migrazione dei leucociti nella mucosa intestinale.

I Biologici sono generalmente somministrati in due fasi: una di induzione, associata a dosi più frequenti e generalmente più elevate destinate ad spegnere la fase di attività di malattia, e una fase di mantenimento, con dosaggio meno frequente, intesa a sostenere il miglioramento ottenuto nell'induzione.

Per quanto riguarda l'età pediatrica, l'utilizzo preponderante di biologici riguarda gli anti-TNF, come Infliximab, IgG-1 monoclonale chimerico umano/murino, e Adalimumab, anticorpo monoclonale interamente umano. Infliximab ha l'indicazione per il trattamento della malattia di Crohn e la colite ulcerosa in fase attiva grave, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una primaria terapia nutrizionale (MC) o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Adalimumab è indicato solo nel trattamento della malattia di Crohn attiva grave nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria, a una terapia a base di un corticosteroide e ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Gli studi sull'utilizzo dell'infliximab nell'induzione della remissione nel MC del bambino sono mostrati nella Tabella I e sebbene difficilmente comparabili per differenze di dosaggio, tempi e terapia concomitante, mostrano chiaramente che IFX è efficace nella maggioranza dei pazienti, ma la recidiva dopo la sospensione è comune, nonostante l'uso di terapia concomitante. Inoltre IFX è efficace nell'indurre la guarigione delle lesioni mucosali e nella guarigione delle lesioni fistolizzanti. IFX è stato quindi utilizzato per il mante-

Tab. I. Efficacia dell'infliximab nella induzione della remissione nei bambini con CD.

Study	N	Age (yr)	Concomitant IS	Infliximab	Treatment Outcome	Definition Used for Treatment Outcome
Hyams et al ²⁶	19	Mean 14.4	74%	1 to 3 infusions (5 mg/kg)	Wk 12: significant decrease in PCDAI	Response: PCDAI improvement of ≥ 25 Remission: PCDAI ≤ 15
Kugathasan et al ²⁷	15	Mean 12.8	87%	1 infusion (5 mg/kg)	Wk 4: 93% response Wk 10: 67% remission Wk 52: 21% prolonged response	
Baldassano et al ²⁸	21	Median 15	71%	1 infusion (1, 5, or 10 mg/kg)	100% response, 48% remission at some point during a 12-wk follow-up	Response: PCDAI improvement ≥ 10 or modified CDAI decrease ≥ 70 Remission: PCDAI < 10 or modified CDAI < 150 . HBI ≤ 4
Cezard et al ²⁹	21	Mean 15	95%	3 infusions (5 mg/kg on days 0, 15, and 45)	Day 45: 90% remission Wk 52: 10% prolonged response	PCDAI ≤ 10
Lionetti et al ³⁰	22	Mean 13	64%	mean 3.3 infusions with an interval range from 2 – 12 wk	Wk 18: significant decrease in PCDAI	
Borrelli et al ³¹	18	Median 13	100%	3 infusions (5 mg/kg on wk 0, 2, and 6)	Wk 8: 56% remission	Remission: HBI ≤ 4 and ESR ≤ 20 mm, or fistula closure
Lamireau et al ³²	88	Median 14	82%	median 4 infusions	Day 90 (± 7): 34% remission, 53% improvement in symptoms, 13% relapse After induction: 71% remission, 82% relapse within 4 months of 3 rd infusion	
Afzal et al ³³	24	Median 13	100%	3 infusions (5 mg/kg on wk 0, 2, and 6)	Wk 10: 88% response, 59% remission	Response: PCDAI improvement ≥ 15 , with a total PCDAI score of 30 or less Remission: PCDAI ≤ 10 HBI < 5
Hyams et al ³⁴	112	Mean 13.3	100%	3 infusions (5 mg/kg on wk 0, 2, and 6)	Wk 12: 95% remission	HBI < 5 and/or complete fistula closure
Wynands et al ³⁵	38	Mean 13.8	84%	3 infusions (5 mg/kg on wk 0, 2, and 6)	Wk 10: 85% remission	
Ruemmele et al ³⁶	40	Mean 13.9	100%	3 infusions (5 mg/kg on wk 0, 2, and 6)		

IS: immunosuppression at start of infliximab treatment (use of thiopurines or methotrexate). PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index. CDAI: Crohn's Disease Activity Index. HBI: Harvey-Bradshaw Index. ESR: erythrocyte sedimentation rate.

nimento della remissione, sebbene ci sia una certa perdita di efficacia che necessita di aumenti della dose terapeutica. Nei bambini con CU refrattaria o cortico-dipendente, gli studi sono minori e i risultati, pur mostrando una buona efficacia di IFX nell'indurre la remissione in più della metà dei trattati, mostrano che IFX non ha evitato la colectomia ad 1 anno in ¼ dei responders.

Per quanto riguarda l'ADA, gli studi mostrati in Tabella II dimostrano efficacia più o meno analoga all'IFX nelle 2 fasi terapeutiche del MC, mentre nel bambino (ma non nell'adulto) il farmaco non è approvato per la CU.

Con entrambi i trattamenti vi è il rischio di infezioni severe (circa 3%) o opportunistiche. Lo sviluppo di un gravissimo linfoma epatosplenico è stato descritto in alcuni pazienti giovani, maschi e in trattamento anche con tiopurine. Altre neoplasie, problemi neurologici e cutanei sono stati descritti in bambini trattati con anti-TNF. In età pediatrica esiste 1 solo studio con NTZ nei bambini con MC, con risultati sovrapponibili agli anti-TNF.

I disordini gastrointestinali eosinofili (EGIDs)

Gli EGIDs sono disordini che selettivamente interessano il tratto gastrointestinale, con un infiltrato infiammatorio ricco in eosinofili e in assenza di altre cause note di eosinofilia (ad

es. reazioni a farmaci, infestazioni parassitarie, tumori, ecc.). Questi disordini includono: l'esofagite eosinofila, la gastrite eosinofila, la gastroenterite eosinofila, l'enterite eosinofila, l'enterocolite eosinofila e la proctocolite eosinofila. Negli ultimi anni la loro frequenza è in aumento, così come l'intero spettro delle malattie allergico- e immuno-mediate. Infatti è oggi chiaro che gli eosinofili sono parte integrante del sistema immune associato alla mucosa gastrointestinale e che tali disordini sono disordini poligenici primari su base allergica che coinvolgono meccanismi patogenetici misti sia IgE-mediate che ritardati di tipo cellulare TH2. Un ruolo patogenetico importante nella patologia infiammatoria eosinofila è svolto da 2 molecole: la citochina IL-5 e la chemochina eotassina, che dirigono il traffico degli eosinofili tra le mucose dei vari organi bersaglio. Sulla conoscenza di queste basi immunochimiche si sta sviluppando da qualche anno il razionale per la terapia biologica specifica di queste patologie.

L'Esofagite Eosinofila. L'Esofagite Eosinofila (EE), patologia di recente ben caratterizzata, interessa tutte le età, compresa quella pediatrica, con una discreta predominanza del sesso maschile. Le sue caratteristiche cliniche sono sintomatologicamente simili a quelli del RGE, cioè il vomito/rigurgito, la piroisi, il dolore epigastrico e soprattutto la disfagia, ma sono spesso anche presenti broncospasmo, eczema, ri-

Tab. II. Efficacia dell'adalimumab nella induzione della remissione nei bambini con CD.

Study	N	Age (yr)	Prior IFX	Adalimumab	Treatment Outcome	Definition Used for Treatment Outcome
Hyams et al ⁷⁶	192	64% ≥ 13 yr	44%	Induction: 160/80 mg (when ≥ 40 kg), 80/40 mg (when < 40 kg) Maintenance, double-blind, randomization wk 4: Low-dose (per body weight) 20 or 10 mg eow High-dose (per body weight) 40 or 20 mg eow	Wk 4: 80% response (160/80 mg), 87% response (80/40 mg) Wk 26: 28% remission (low-dose), 39% remission (high-dose); higher remission rates in IFX naïve patients	Response: PCDAI decrease ≥ 15 from baseline Remission: PCDAI ≤ 10
Rosh et al ⁷⁷	115	Mean 15.8	95%	Induction: 160/80 mg (19%), 80/40 mg (44%), 40/40 mg (15%), other (8%), unknown (14%) Maintenance: 80 mg (5%), 40 mg (88%), 30 mg (2%), 20 mg (4%); 85% eow, 12% weekly	3 mo: 21/66 (32%) remission 6 mo: 18/42 (43%) remission 12 mo: 16/33 (49%) remission Dose adjustment: 25%	Inactive disease according to PGA
Russell et al ⁷⁸	70	Median 14.8	94%	Induction: 160/80 mg (4%), 80/40 mg (59%), 24 mg/m ² (23%), other (14%) Maintenance: 80 mg (1%), 40 mg (91%), 24 mg/m ² (4%), other (4%); 97% eow, 3% weekly	1 mo: 17/70 (24%) remission 6 mo: 32/55 (58%) remission 12 mo: 12/29 (41%) remission Dose adjustment: 35%	PGA
Viola et al ⁷⁹	23	Median 16.1 ^a	61%	160/80 mg and 80 mg eow (57%) 120/80 mg and 80 mg eow (9%) 80/40 mg and 40 mg eow (35%)	Wk 12: 31% remission Wk 24: 50% remission Wk 48: 65% remission Dose adjustment: 48%	PCDAI ≤ 10
Wyneski et al ⁸⁰	15	Median 17.9 ^a	100%	160 mg and 80 mg eow (7%) 80 mg eow (7%) 80 mg and 40 mg eow (73%) 40 mg eow (7%) 40 mg and 20 mg eow (7%)	After median follow-up of 6.5 mo: 50% complete response, 14% partial response, 36% no response Dose adjustment: 13%	Complete response: completely weaned from steroids, or steroid-free interval > 3 mo Partial response: partially weaned from steroids, or some recurrence of symptoms No response: no weaning from steroids, or need for surgery
Rosenbach et al ⁸¹	14	Median 13.9 ^a	71%	First dose: 160 mg/1.73 m ³ Second dose: 80 mg/1.73 m ³ Maintenance: 40 mg/1.73 m ³ eow	After median follow-up of 17.3 mo: 50% complete response 50% partial response Dose adjustment: 57%	Complete response: HBI < 4, weight recovery, improvement of inflammatory markers Partial response: HBI < 8 PCDAI ≤ 10
Noe et al ⁸²	7	Median 16	100%	80 mg eow (14%), 80 mg and 40 mg eow (43%), 40 mg eow (43%)	After 3 – 6 mo: 86% ^b	

nite allergica, una storia familiare di atopia, allergia alimentare e asma. La caratteristica fondamentale della EE, che la differenzia dalla Esofagite peptica da RGE, è la marcata infiltrazione eosinofila dell'epitelio esofageo (> 20 eos ad elevato ingrandimento).

Non è ancora oggi nota la eziopatogenesi della EE, ma le sue caratteristiche cliniche, istologiche e la risposta alla dietoterapia e alla terapia immunosoppressiva (steroidi sistemici o topici), indirizzano chiaramente verso una risposta di natura allergica nei confronti sia degli antigeni alimentari, che degli inalanti, con infiltrazione eosinofila dell'esofago, sostenuta e mediata da citochine, soprattutto dall'IL-5, dall'attività TH2-linfocitaria e mastocitaria, ma indipendente da eotassina. Ne consegue l'homing degli eosinofili a livello mucosale esofageo, con attivazione di tutti quei fattori proinfiammatori di cui l'eosinofilo dispone. Tale cascata infiammatoria produce flogosi e, nel tempo, fibrosi, ed è la causa di disfagia e di franca stenosi. Uno studio multicentrico, randomizzato e doppio cieco ha mostrato che mepoluzimab, un monoclonale anti-IL-5, ha determinato una riduzione dell'infiltrazione eosinofila mucosale esofagea in 59 bambini trattati per 3 mesi.

I biologici in reumatologia

F. Corona, M. Torcoletti, S. Torreggiani

UOS Reumatologia Pediatrica-Clinica Pediatrica De Marchi
Fondazione IRCCS CA'Granda Milano

I farmaci biologici rappresentano la principale novità per la terapia delle patologie reumatologiche.

Possono essere anticorpi monoclonali o inibitori recettoriali e il razionale al loro utilizzo sta nel loro meccanismo d'azione: blocco selettivo e mirato di alcune molecole coinvolte nell'induzione della flogosi e del danno d'organo nelle malattie autoimmuni sistemiche.

A fronte di una notevole numerosità di scelta per le patologie reumatologiche proprie dell'adulto, il numero dei biologici, a tutt'oggi indicati in campo pediatrico, è ancora esiguo (Tab. I).

Per quanto riguarda l'artrite idiopatica giovanile (AIG), la dimostrazione dell'intervento di diverse citochine nella patogenesi, in particolare TNF, IL1, IL6, ha portato all'utilizzo di farmaci biologici inibenti queste stesse.

Sono stati così messi a punto e maggiormente utilizzati 3 antagonisti del TNF (Etanercept, Infliximab, Adalimumab), un anti IL6 (Tocilizumab), un anti IL1 (Canakinumab), un inibitore della costimolazione di CD28 sui linfociti T (Abatacept). La scelta del loro utilizzo, che viene comunque riservata ai casi non responders alle terapie tradizionali, è in funzione del sottotipo di AIG, in quanto in ciascuno di essi, pur essendo comune la patogenesi autoimmune, è differente l'implicazione citochinica.

Così nelle forme di AIG poliarticolare, nelle quali il ruolo predominante nella genesi della flogosi e del danno articolare è svolto dal TNF, saranno indicati i farmaci biologici anti TNF.

Nella AIG sistemica invece è stato dimostrato che l'utilizzo degli anti TNF non ha sortito risultati soddisfacenti come quelli ottenuti nelle forme poliarticolari.

Questo probabilmente è dovuto al diverso profilo citochinico presente nell'AIG sistemica rispetto all'AIG poliarticolare.

Infatti il ruolo preponderante nell'AIG sistemica sarebbe svolto dall'IL6, alla cui iperproduzione si attribuirebbe sia la febbre, sia la sintesi di varie proteine della fase acuta, sia lo sviluppo delle principali complicanze proprie dell'AIG sistemica: osteoporosi, anemia, rallentamento della crescita. Pertanto nell'AIG sistemica gli studi sull'impiego di Tocilizumab (anti IL6) hanno mostrato risultati significativi: rapida attenuazione della febbre e della sintomatologia articolare e pronta normalizzazione degli indicatori bioumorali della flogosi.

L'utilizzo poi di farmaci biologici è stato recentemente proposto per la terapia dell'iridociclite, complicanza importante soprattutto dell'AIG pauciarticolare, complicanza che, in quanto spesso asintomatica e quindi talvolta tardivamente diagnosticata, può esitare in gravi danni visivi.

Studi recenti hanno dimostrato infatti l'efficacia dell'Infliximab e dell'Adalimumab nell'uveite associata ad AIG, refrattaria ai farmaci di fondo quali methotrexate o ciclosporina A.

Anche nel lupus eritematoso sistemico (LES) pediatrico sono stati impiegati farmaci biologici.

Tuttavia il loro utilizzo è di gran lunga inferiore a quello dell'AIG, sia per la minor incidenza del LES pediatrico rispetto alla AIG, sia per la mancanza attuale di approvazione EMA dei biologici in tale patologia. Tuttavia, in considerazione dell'iperproduzione autoanticorpale propria del

Tab. I. Biologici approvati ed indicazione per il trattamento delle patologie reumatologiche pediatriche.

Farmaco	Indicazioni
Etanercept	AIG poliarticolare (FR+ o FR-) o oligoarticolare estesa in pazienti non responsivi o intolleranti al methotrexate. Artrite psoriasica in pazienti non responsivi o intolleranti al methotrexate. Artrite associata ad entesite in pazienti non responsivi o intolleranti alla terapia convenzionale.
Adalimumab	AIG poliarticolare in pazienti non responsivi ai DMARDs. Uveite refrattaria in AIG, non reponsiva al methotrexate e all'Infliximab.
Abatacept	AIG poliarticolare in pazienti non responsivi ai DMARDs e ad almeno un inibitore del TNF.
Tocilizumab	AIG sistemica e AIG poliarticolare FR + o FR -, oligoartrite estesa in pazienti pediatrici che non hanno risposto a precedente terapia con methotrexate.
Canakinumab	AIG sistemica non responsiva a FANS e corticosteroidi sistemici.
Infliximab	Uveite refrattaria in AIG, non responsiva al methotrexate.

LES, sono stati condotti e sono tuttora in corso studi sia con il Belimumab (anticorpo monoclonale umanizzato anti Blys), sia con il Rituximab (anticorpo monoclonale anti CD20).

È in corso a tale proposito uno studio multicentrico, randomizzato, contro placebo, in doppio cieco, per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica del Belimumab in una popolazione affetta da LES di età compresa tra i 5 e 18 anni. In particolare sono candidate al trattamento con biologici quelle forme di LES pediatrico con prevalente interessamento renale.

Infine anche nella dermatomiosite sono stati riportati casi trattati con farmaci biologici (Rituximab e anti TNF) con buoni risultati, nonostante l'esiguità della casistica imponga ulteriori controlli.

A fronte delle positive risposte terapeutiche, vanno conside-

rati i possibili effetti collaterali, sostanzialmente analoghi a quanto riportato nelle patologie reumatologiche dell'adulto, con minor però fattori di rischio: obesità, fumo, pregresse importanti infezioni (TBC, epatiti, HIV).

Si deve invece prestare attenzione, durante la terapia con biologici, alle frequenti infezioni, soprattutto delle vie aeree, tipiche dell'età pediatrica, che richiedono in via precauzionale la sospensione del trattamento per il periodo di acuzie del quadro infettivo.

Allo scopo poi di evitare infezioni importanti in corso di trattamento, sarebbe raccomandabile, prima di iniziare una terapia con biologici, considerare lo stato vaccinale del bambino e vaccinarlo secondo il programma vaccinale previsto, considerando anche le vaccinazioni facoltative per popolazioni a rischio (varicella, meningococco, pneumococco).

Giovedì 3 aprile 2014 • ore 14,30-17,30

SALA PLENARIA

Probiotici e modificatori della risposta biologica

Moderatori

Ahmad Kantar, Guido Pellegrini

Probiotici e attualità: dai trial controllati alla pratica

A. Staiano

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II

I principali microrganismi utilizzati come probiotici in Pediatria sono i batteri, e soprattutto lattobacilli e bifidobatteri, e i lieviti quali *saccharomyces boulardii*. La microflora nei bambini è plastica, suscettibile di cambiamenti in risposta a modificazioni della dieta, alla terapia antibiotica e ad altri eventi, offrendo la possibilità di studiare il suo ruolo funzionale. Le crescenti evidenze mettono in luce il ruolo della nutrizione nello sviluppo età-correlato della microflora. La colonizzazione dell'intestino inizia immediatamente dopo la nascita, e il modello di colonizzazione microbica varia tra allattati artificialmente e neonati allattati al seno. Prima della nascita, l'intestino del neonato è sterile. Durante il parto vaginale, la colonizzazione naturale del neonato inizia principalmente con batteri dalla microflora vaginale e intestinale della madre. La dieta gioca un ruolo importante nell'ulteriore sviluppo della microflora intestinale del neonato.

In questo studio è stato riportato che al giorno 6, i bifidobatteri erano gli organismi predominanti nelle feci dei neonati allattati al seno, mentre gli enterobatteri erano gli organismi predominanti nella neonati alimentati con latte artificiale (eccesso di bifidobatteri di circa 10:1). A 1 mese di età, i bifidobatteri erano i microrganismi più diffusi in entrambi i gruppi, ma il numero di questi microrganismi nelle feci dei neonati allattati artificialmente era circa un decimo di quelli allattati al seno. Le proprietà del latte materno di favorire la crescita

dei bifidobatteri e sopprimere la crescita di coliformi e di altri organismi potenzialmente patogeni, teoricamente, aiuterebbero a ridurre al minimo l'incidenza di malattia neonatale causata da questi organismi.

L'utilizzo di antibiotici, la dieta, fattori dell'organismo ospitante e fattori ambientali possono influenzare la composizione del microbiota.

In questo modello, la composizione microbica equilibrata può provocare simbiosi tra microbi residenti, produzione di composti immunomodulanti, e successiva regolazione della risposta immunitaria.

L'interruzione o l'alterazione del microbiota da parte di fattori ambientali, quali la dieta e l'uso di antibiotici, possono causare disbiosi e disregolazione della risposta immunitaria. Tuttavia, ci sono specifiche aberrazioni della microflora che sono state riportate in specifiche malattie. Infatti, negli ultimi anni, tali specifiche aberrazioni sono spesso definite come signature indicative che le aberrazioni microbiche possono essere un segno distintivo di tale malattia.

Un esempio è dato, come possiamo vedere in questa tabella dalla malattia celiaca caratterizzata da una peculiare microflora caratterizzata da un incremento di firmicutes. In questa tabella sono mostrate le principali modifiche della composizione del microbioma nelle patologie intestinali ed extraintestinali. Secondo le recenti linee guida dell'ESPGHAN sulla gastroenterite acuta i probiotici possono essere efficaci per il trattamento della diarrea. Tuttavia, poiché non ci sono prove di efficacia per molte preparazioni, si consiglia l'uso di ceppi probiotici di provata efficacia e in dosi appropriate per la gestione dei bambini con gastroenterite acuta, in aggiunta alla terapia reidratante (II, B).

I seguenti probiotici hanno mostrato beneficio in metanalisi di trial clinici randomizzati: *Lactobacillus GG* (I, A) e *Saccharomyces boulardii* (II, B).

In un trial clinico randomizzato del 2012 sono state testate l'efficacia e la sicurezza del *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 derivato da *L. reuteri* ATCC 55730 in bambini con diarrea acuta.

Come si evince dal grafico, *Lactobacillus reuteri* riduce significativamente la durata della diarrea acquosa rispetto al placebo. Al giorno due e tre di trattamento la diarrea acquosa persiste nell'82% e 74% del placebo e nel 55% e 45% del gruppo trattato con *L. reuteri*, rispettivamente ($P < 0,01$, $p < 0,03$). Infine, i bambini trattati con *L. reuteri* avevano un tasso di recidiva significativamente più basso.

L. reuteri DSM 17938 come aggiunta alla terapia di reidra-

tazione è efficace nel trattamento della diarrea acuta nel ridurre la frequenza, la durata e il tasso di recidiva della malattia.

È stato condotto questo trial prospettico multicentrico randomizzato in singolo cieco in 209 bambini ospedalizzati con diarrea acuta. Tutti i bambini sono stati trattati con la terapia convenzionale idratante ed un gruppo ha assunto anche una dose giornaliera di un simbiotico ($2,5 \times 10^9$ CFU batteri vivi compresi *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, e 625 mg fruttoligosaccaridi) per 5 giorni rispetto ad un altro gruppo di bambini trattati solo con la terapia convenzionale. La durata della diarrea è stata significativamente minore (~ 36 h) nei bambini che ricevevano la terapia con simbiotici rispetto ai controlli.

Giovedì 3 aprile 2014 • ore 10,00-13,00

SALA A

Immunoterapia specifica

Moderatori

Giorgio Ciprandi, Giovanna De Castro

Immunoterapia specifica: meccanismi d'azione

S. Barberi

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università di Milano

L'immunoterapia specifica (ITS) ha visto nell'arco del suo secolare utilizzo, prima ipotizzare e poi dimostrare, alla base degli effetti clinici benefici, modificazioni immunologiche sistemiche e locali, tali da correggere alcune delle alterazioni immunitarie proprie della reazione allergica.

I possibili meccanismi d'azione costituiscono uno degli aspetti più interessanti nello studio dell'ITS per la molteplicità dei suoi effetti sulla situazione fisiopatologica che caratterizza l'infiammazione allergica.

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'immunoterapia modifica la risposta immunitaria alterata nei soggetti allergici, indirizzandola di nuovo verso la normalità.

L'ITS può agire modificando la risposta delle cellule T ad un trigger allergenico; essa è in grado di deviare l'atteggiamento del soggetto allergico, tipicamente caratterizzato da un profilo Th2, verso una risposta prevalentemente di tipo Th1 con aumentata produzione di IL-2 e IFN- γ , risposta a sua volta stimolata e potenziata da un'incrementata produzione da parte dei macrofagi tissutali attivati da IL-12, potente stimolatore della produzione di IFN- γ . Le cellule T, identificate durante l'immunoterapia o durante l'esposizione ad antigeni naturali, rappresentano nell'uomo le cellule "T regolatorie" (T-reg), in grado di produrre alti livelli di IL-10 e di TGF- β . IL-10 ha un effetto inibitorio significativo sulle reazioni allergiche, poiché determina una protratta iporesponsività dei linfociti T CD4+ all'agente specifico, inibisce la produzione, il reclutamento e la sopravvivenza degli eosinofili e riduce il numero dei mastociti.

Inoltre IL-10 è in grado di ridurre l'attivazione dei TH2 allergene-specifici, la produzione di citochine infiammatorie da parte dei macrofagi e di citochine da parte dei mastociti attivati. IL-10 indotta dall'immunoterapia down-regola la sintesi di IgE specifiche e di IgG4; è infatti un potente soppressore della sintesi di IgE sia totali che specifiche.

L'ITS può inoltre agire riducendo il reclutamento delle cellule infiammatorie, determinando una riduzione del numero dei basofili e degli eosinofili nasali e cutanei, nonché il rilascio dei loro mediatori quali istamina, proteine cationiche eosinofili e prostaglandine.

Un ulteriore meccanismo con cui l'ITS è in grado di modificare la reazione allergica è l'incremento delle IgG, in particolare delle sottoclassi IgG4. Nella fase precoce del trattamento si ha un incremento sia delle IgE che delle IgG, ma nell'arco di poche settimane il rapporto tra IgE specifiche e IgG decresce di 10 volte. Tale evento comunque si può realizzare nel corso degli anni, pertanto spiega la fase tardiva dell'effetto protettivo svolto dall'ITS.

Ruolo della citologia nasale nel monitoraggio dell'organo bersaglio

M. Landi

Riassunto. La citologia nasale è uno strumento diagnostico molto utile in ambito rinologico, essendo in grado di rilevare le modificazioni cellulari dovute, sia a stimoli irritativi (chimici o fisici) sia a stimoli infiammatori. In questi ultimi anni la citologia nasale ha permesso di identificare nuove entità nosologiche come la rinite non allergica con eosinofili

(NARES), la rinite non allergica con mastociti (NARMA), la rinite non allergica con neutrofili (NARNE), e la rinite non allergica con eosinofili e mastociti (NARESMA).

Il rinocitogramma, pertanto, è effettivamente in grado di distinguere le diverse forme di rinite allergica e non (il termine vasomotorio è infatti comprensivo di entrambe le forme) e può suggerire il trattamento adeguato (farmaci o immunoterapia).

La tecnica è facile da eseguire ed è quindi particolarmente adatta per i bambini.

Tale considerazione suggerisce l'utilità di un uso sistematico della citologia nasale nella diagnostica dei disturbi nasali in pediatria, al fine di raggiungere una diagnosi corretta ed impostare un approccio terapeutico razionale: infatti, questi due elementi sono fondamentali per evitare complicazioni e per migliorare la qualità della vita del piccolo paziente.

La mucosa nasale è costituita da un epitelio pseudostratificato ciliato composto da cellule ciliate, mucipare, striate e basali. La cellula ciliata è l'elemento cellulare più differenziato della mucosa nasale¹. Essa, assieme alla cellula mucipara, costituiscono la prima linea di difesa delle vie aeree (sistema muco-ciliare).

La diagnostica citologica si basa su un assioma fondamentale: la mucosa nasale, nell'individuo sano è costituita dai quattro citotipi che normalmente compongono l'epitelio pseudostratificato ciliato precedentemente descritto; non presenta mai altri elementi cellulari tranne che sporadici neutrofili (Fig. 1).

Il riscontro, nel rinocitogramma, di eosinofili, mastcellule, batteri, spore ed ife micotiche, sarà un chiaro segno di patologia nasale. La citologia nasale nasce alla fine dell'800 quando H. Gollash, nel 1889, interpretò i numerosi eosinofili presenti nel secreto nasale di un paziente affetto da asma bronchiale, come elementi importanti nella patogenesi di questa malattia². Ma il vero impulso alla citodiagnostica nasale si ebbe nel 1927, dalla segnalazione di C. Eyermann, che rilevò la presenza di granulociti eosinofili nelle secrezioni nasali di pazienti allergici e ne sottolineò l'importanza diagnostica³. Da allora, infatti, grande importanza si attribuisce al riconoscimento di specifici citotipi nelle diverse patologie nasali^{4,5}. Pertanto, la citologia nasale è sempre più frequentemente impiegata nello studio delle rinopatie vasomotorie allergiche e non, riniti infettive e infiammatorie.

Ad aumentare l'interesse per questa diagnostica e a permetterne la diffusione, hanno contribuito diversi fattori: da un lato la semplicità con cui vengono realizzati i prelievi, dall'altro, la scarsa invasività, che consentono l'eventuale ripetizione dell'esame, spesso necessaria nel follow-up delle patologie vasomotorie e nel monitoraggio dell'efficacia di alcuni trattamenti medico-chirurgici. Essendo una metodica semplice, sicura, non cruenta, poco costosa, presenta le caratteristiche ideali per un'applicazione ambulatoriale, da effettuare in tutte le fasce di età⁶.

La tecnica citologica prevede i seguenti momenti:

- prelievo (detto anche campionamento);
- processazione (che comprende la fissazione e la colorazione);
- osservazione microscopica.

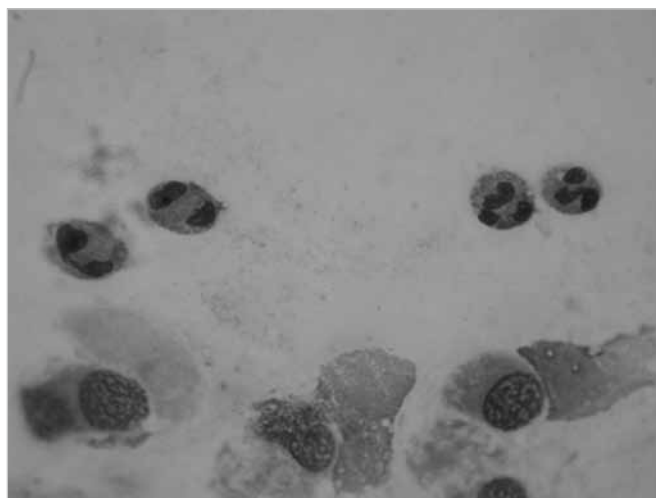


Fig. 1.

Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale e ciò può essere effettuato sia con l'ausilio di un tampone sterile (tampone comunemente utilizzato per eseguire un tampone orofaringeo), sia con l'utilizzo di una piccola curette (scraping) in materiale plastico monouso (Rhino-probe® o meglio, in quanto prodotto italiano e meno costoso, il Nasal Scraping®)^{1,6}. Il campionamento va effettuato in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore, notoriamente sede del giusto rapporto tra cellule ciliate e mucipare (1/4 a favore delle ciliate).

Solitamente, nel caso di piccoli pazienti, si preferisce il tampone nasale allo scraping in quanto più agevole e meno fastidioso, riservando lo scraping ai pazienti più collaboranti. Il campionamento va effettuato sempre sotto attenta visione, in rinoscopia anteriore, per mezzo di uno speculum nasale e una buona illuminazione. Come già precisato, non essendo una metodica cruenta, non richiede alcun tipo di anestesia. Una volta effettuato il campionamento, il materiale cellulare viene disteso su un vetrino portaoggetti, fissato mediante asciugatura all'aria e successivamente colorato secondo il metodo di May Grunwald-Giemsa (MGG). Tale metodo di colorazione è quello solitamente utilizzato, in quanto in grado di colorare tutte le componenti cellulari della mucosa nasale, le cellule dell'immunoflogosi (neutrofili, eosinofili, linfociti e mastcellule), i batteri, le spore micotiche e le ife fungine.

La tecnica di colorazione richiede un tempo di circa 30' anche se oggi sono disponibili sistemi di colorazione rapida (MGG QUICK STAIN – Bio-Optica® – Milano - Italia) che, in un tempo estremamente breve (20-30''), permettono una buona colorazione cellulare.

L'osservazione del vetrino viene effettuata mediante l'utilizzo di un comune microscopio ottico, purché provvisto di obiettivo capace di ingrandire sino a 1.000X.

Per l'analisi del rinocitogramma si procede con una lettura per campi (non meno di 50), al fine di reperire gli elementi cellulari importanti ai fini della diagnosi (eosinofili, mastcellule, neutrofili, batteri, spore ecc.), calcolando, al termine della lettura, la percentuale di essi^{6,7}.

La citologia nasale permette:

- la diagnostica differenziale delle riniti allergiche e non (le cosiddette riniti cellulari: Nares, Narma, Naresma e Narne)
- il monitoraggio della flogosi allergica⁸⁻¹⁰;
- la correlazione tra cutipositività e stato flogistico (marker di infiammazione)⁹⁻¹⁰;
- valutazione delle sovrapposizioni¹¹.

È proprio in questo ambito il contributo più importante che la citologia nasale ha dato nell'ambito della diagnostica delle rinopatie in quanto ha introdotto, per la prima volta, il concetto della "sovrapposizione" di più patologie nasali; è infatti possibile, grazie alla diagnostica citologica, individuare pazienti affetti da più entità nosologiche (ad esempio: R.A. associata a NARES; R.A. associata a NARESMA, ecc). La possibilità di riconoscere tali condizioni cliniche permette di evitare errate impostazioni terapeutiche¹²⁻¹³. Solitamente trattasi di pazienti che, pur avendo una positività per allergeni stagionali, presentano una sintomatologia rinitica perenne, con citologia positiva per eosinofili e/o mastocellule anche al di fuori della stagione pollinica dell'allergene corrispondente. Lo studio rinocitologico è in questi casi di grande utilità, in quanto unica diagnostica in grado di "smascherare" in una sorta di "diagnosi differenziale citologica" sovrapposizioni di più patologie.

Come precedentemente ricordato, trattasi di condizioni cliniche caratterizzate da una sintomatologia vasomotoria più intensa e ad andamento cronico; Se non diagnosticate e trattate farmacologicamente in maniera adeguata, e, il più delle volte "personalizzata" (cicli di corticosteroidi nasali, a volte sistemici, antistaminici, antileucotrieni, ecc.), tendono a complicare (ipertrofia dei turbinati, rinosinusite, sindrome rinobronchiale, rino-otiti, ecc.).

I risvolti clinico-terapeutici di tali condizioni sono importanti non solo per l'ORL e l'Allergologo, ma anche del Pediatra, visto che le stesse possono essere presenti sin dalla prima infanzia.

Tali pazienti, se sottoposti a immunoterapia specifica (ITS), per un verso trarranno tutti i benefici legati alla ITS, per altro verso non presenteranno rilevanti miglioramenti sul piano sintomatologico, derivante dalla co-presenza della forma "non allergica" quest'ultima non sensibile all'ITS. Tale condizione andrà ad inficiare le aspettative di guarigione che solitamente sono attese dal trattamento con ITS, specie di chi pensa di essere affetto della sola R.A.

A tal riguardo i suddetti pazienti dovranno essere sempre informati sulla condizione clinica sia sui programmi clinico-terapeutici, caratterizzati il più delle volte da trattamenti farmacologici cronici, da effettuare sia durante che al termine dell'ITS, al fine di un maggiore controllo dei sintomi nasali che sempre accompagnano tali rinopatie.

Alla luce di quanto su riferito è auspicabile che la citologia nasale entri in modo sistematico nell'iter diagnostico delle rinopatie, anche in ambito pediatrico, al fine di consentire una precisa diagnosi e un razionale approccio terapeutico, condizioni essenziali per prevenire le innumerevoli complicanze e migliorare la qualità di vita del paziente.

Bibliografia

- 1 Gelardi M, Cassano P, Cassano M, et al. *Nasal cytology: description of hyperchromatic supranuclear stria as a possible marker for the anatomical and functional integrity of the ciliated cell.* Am J Rhinol 2003;5:263-8.
- 2 Gollash A. *Zur des asthmatischen sputums.* Fortschritte der Medizin 1889;7:361-5.
- 3 Eyermaun CH. *Nasal manifestations of allergy.* Ann Otol 1927;36:808-15.
- 4 Hansel FK. *Observation on the cytology of the secretions in allergy of the nose and paranasal sinuses.* J Allergy 1934;5:357-66.
- 5 Bryan MP, Bryan WTK. *Cytologic diagnosis in allergic disorders.* Otolaryngol Clin North Am 1974;7:637-66.
- 6 Gelardi M. *Atlas of nasal cytology.* Torino: Centro Scientifico Editore 2006.
- 7 Meltzer EO, Jalowayski AA. *Nasal cytology in clinical practice.* Am J Rhinol 1988;2:47-54.
- 8 Gelardi M, Incorvaia C, Quaranta N, et al. *The clinical stage of allergic rhinitis is correlated to inflammation as detected by nasal cytology.* Inflamm Allergy Drug Targets 2011;10:472.
- 9 Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:971-9.
- 10 Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. *Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis.* Jaci 2000;105:54-7.
- 11 Gelardi M, Marsegli GL, Landi M, et al. *Nasal cytology in children: recent avances.* Italian Journal of Pediatrics 2012;38:51.
- 12 Gelardi M, Fiorella ML, Fiorella R, et al. *When allergic rhinitis is not only allergic.* Am J Rhinology 2009;23:312-5.
- 13 Canonica GW, Bonini S, Passalacqua G, et al. *Allergic rhinitis and its impact on asthma Progetto ARIA (aggiornamento Italia 2010).*

Vaccini

Moderatori

Ignazio Barberi, Roberto Marianello

Vaccinazione anti-meningococco

G. Bona, C. Guidi

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute

Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara
La recente immissione in commercio del nuovo vaccino 4CMenB (Bexsero®), il primo vaccino autorizzato per la prevenzione della malattia meningococcica causata dal sierogruppo B, rappresenta una pietra miliare nella lotta contro la malattia meningococcica invasiva. La *Neisseria meningitidis* costituisce infatti il principale agente eziologico di meningite batterica e sepsi nei Paesi industrializzati, in cui la malattia meningococcica invasiva risulta per lo più endemica, con tassi di incidenza di 0,5-1/100.000 abitanti.

La malattia meningococcica è una delle principali cause di mortalità e di morbidità nei bambini di età compresa tra 0 e 4 anni e negli adolescenti (15-19 anni). Anche se correttamente diagnosticata, l'infezione è in grado di evolvere rapidamente e può avere esito fatale, con una letalità compresa tra il 9 e il 12% e una morbidità che interessa fino al 25% dei casi (disabilità permanenti quali cecità, sordità o amputazione degli arti).

In Europa, l'incidenza più elevata si registra nei lattanti (15,9/100.000) e in soggetti di età compresa tra 1 e 4 anni (5,4/100.000); un secondo picco di incidenza si osserva tra 15 e 19 anni (2,0/100.000).

Tra i 13 differenti sierogruppi di *N. meningitidis*, identificati in base alla struttura antigenica del polisaccaride capsulare, solo 6 (A, B, C, W-135, X e Y) sono clinicamente rilevanti e responsabili del 90% dei casi di malattia invasiva.

L'epidemiologia dei diversi sierogruppi di *N. meningitidis* varia considerevolmente a seconda dell'area geografica. Il sierogruppo B prevale attualmente in Europa e nel Nord America dove è responsabile, rispettivamente, del 70% e del 50% dei casi totali di malattia meningococcica. In particolare, la fascia di età a maggior rischio è rappresentata da bambini al di sotto dell'anno di età.

Anche in Italia, la causa principale di malattia meningococcica invasiva è rappresentata dal sierogruppo B, responsabile del 60-70% dei casi totali di meningite tipizzati. Il sierogruppo B rappresenta la causa principale di malattia meningococcica invasiva (> 70%) nei bambini di età compresa tra 0 e 5 anni, tra i quali, il 45% dei casi avviene tra 0 e 2 anni. Tra questi ultimi, il 64% avviene nel primo anno di vita, con un picco di incidenza tra 4 e 8 mesi di vita. Il 30% dei decessi si verifica nei primi 12 mesi di vita.

Nella lotta contro le infezioni invasive da Meningococco sono disponibili due tipologie di vaccini tetravalenti per i sierogruppi A, C, W-135 e Y, rappresentate dai vaccini di tipo polisaccaridico, disponibili da molti anni e di tipo coniugato, di recente introduzione.

I vaccini di tipo polisaccaridico utilizzano, come antigeni, i polisaccaridi capsulari purificati da specifici serogruppi di *N. meningitidis* in grado di stimolare la produzione di anticorpi sierici utili nella batteriolisi complemento-mediata e nella fagocitosi. I limiti dei vaccini polisaccaridici riguardano la ridotta o assente immunogenicità nei bambini, la mancata induzione di memoria immunologica, l'attività di durata limitata e la ipo-responsività a dosi ripetute. Hanno inoltre un impatto limitato o assente sulla trasmissione dell'agente patogeno a livello del cavo nasofaringeo, pertanto non contribuiscono allo sviluppo di una immunità di gruppo. Per ovviare a tali limiti, recentemente sono stati sviluppati vaccini costituiti da unità polisaccaridiche coniugate ad una proteina carrier (tossoidi tetanici, tossoidi difterici, materiale cross reattivo difterico (CRM197)).

La coniugazione dei polisaccaridi a tali proteine è responsabile del cambiamento della risposta antipolisaccaridica verso un pattern di risposta T-dipendente inducendo, a differenza dei vaccini polisaccaridici, la produzione di elevati livelli anticorpali, con elevata avidità anticorpale ed aumentando l'attività battericida sierica. Inoltre è responsabile della formazione di popolazioni stabili di linfociti B tipo memory, fornendo una risposta anamnestic (effetto booster), in caso di ri-esposizione.

I vaccini coniugati, inoltre, limitano la trasmissione dell'agente patogeno a livello del cavo nasofaringeo, di conseguenza potrebbero contribuire allo sviluppo di una immunità di gregge (*herd immunity*). Infine, la somministrazione di dosi ripetute non induce iporesponsività immunitaria.

Attualmente sono in commercio 2 vaccini tetravalenti (A,C,W 135, Y) coniugati con materiale cross reattivo difterico CRM197 (Menveo®), o con tossoidi tetanici (Nimenrix®).

A differenza dei metodi tradizionali di sviluppo dei vaccini diretti verso *N. meningitidis*, che sfruttano i polisaccaridi capsulari, nel caso del meningococco B tale componente risulta scarsamente immunogena, in quanto strutturalmente analoga a glicoproteine presenti nei tessuti umani. A causa di tale cross-reattività, la presenza del polisaccaride nel vaccino potrebbe causare tolleranza immunologica oppure una reazione autoimmune.

Con la tecnica della "Reverse vaccinology", che decodifica la sequenza genomica del batterio, è stato possibile identificare e selezionare nuovi candidati antigenici da introdurre nel vaccino diretto verso il meningococco B. Tre proteine meningococciche, la factor H-binding protein (fHbp), il neisserial heparin-binding antigen (NHBA) e la *N. meningitidis* adhesin A (NadA), sono state dimostrate in grado di stimolare una protezione anticorpale nei confronti del sierogruppo B di *N. meningitidis* e sono state utilizzate come componenti del nuovo vaccino oltre alle proteine della membrana esterna OMV (4CMenB).

fHbp è una proteina di superficie che lega il fattore H, un inibitore chiave della via alternativa del complemento, proteggendo il batterio dai meccanismi di difesa dell'ospite. NHBA, lipoproteina della superficie batterica ubiquitaria in *N. meningitidis* di sierogruppo B, è in grado di aumentare la sopravvivenza del meningococco legando l'eparina. Induce inoltre lo sviluppo di anticorpi battericidi nell'uomo.

NadA è una proteina di trasporto presente sulla superficie batterica coinvolta nell'adesione del meningococco alle cellule e nella successiva invasione dell'ospite.

Per incrementare la stabilità proteica e l'immunogenicità, sono stati incorporati due ulteriori componenti, GNA2091 e GNA1030, in proteine di fusione con fHbp e NHBA.

Dagli studi clinici di fase II-III effettuati in lattanti, il vaccino 4CMenB, somministrato a 2, 4 e 6 mesi di vita, in concomitanza con le vaccinazioni di routine (vaccino eptavalente pneumococcico glicoconiugato e vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse acellulare, polio inattivato, epatite B e *Haemophilus influenzae*), ha dimostrato di indurre una robusta risposta immunitaria protettiva con un profilo di sicurezza accettabile, senza interferenze cliniche con le vaccinazioni di routine. È stata inoltre osservata una buona risposta immunitaria in bambini sottoposti ad una dose di richiamo al dodicesimo mese di vita.

Anche in soggetti adolescenti, il vaccino 4CMenB, somministrato con schedula a 2 dosi a distanza di 1-6 mesi, si è dimostrato immunogeno e ben tollerato. Recentemente è stata dimostrata la persistenza della risposta immunitaria a distanza di 18-24 mesi in almeno il 64% dei soggetti adolescenti sottoposti a 1-3 dosi.

Attualmente un altro vaccino antimeningococcico B, contenente due varianti (rLP2086) di fHbp (factor H binding protein) è in fase avanzata di sperimentazione: tale vaccino bivalente si è dimostrato immunogeno e ben tollerato in un'elevata proporzione di adulti e adolescenti.

Il 15 novembre 2012, il vaccino multicomponente 4CMenB ha ricevuto il parere positivo da parte del Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Il 22 gennaio 2013 la Commissione Europea ha autorizzato l'immissione in commercio del nuovo vaccino 4CMenB (Bexsero), indicato per l'immunizzazione attiva a partire dai due mesi di età. In Italia tale autorizzazione è stata recepita con determina AIFA il 27 maggio 2013.

A seguito del pronunciamento della Commissione Europea, ogni singolo Paese membro valuterà il regime di classificazione e rimborso e determinerà l'eventuale inclusione del vaccino nei programmi di vaccinazione nazionale. Le diver-

se schedule testate negli studi sui lattanti dimostrano come tale vaccino possa inserirsi nei differenti piani di immunizzazione del primo anno di vita, quando la probabilità di contrarre l'infezione è maggiore.

Tuttavia, la reale introduzione del nuovo prodotto nelle schedule vaccinali del primo anno di vita sembra essere influenzata da numerosi fattori, quali la durata della protezione, l'eventuale effetto sulla herd immunity e il rapporto costo-efficacia del vaccino. A luglio 2013, è stata pubblicata la posizione del Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI) del Regno Unito, chiamato ad esprimersi sull'introduzione del vaccino 4CMenB nella schedula vaccinale di routine del primo anno di vita. Il JCVI nel suo documento sostiene la mancanza di un ottimale rapporto costo-beneficio del vaccino e la necessità di disporre di ulteriori dati sia di immunogenicità, che di persistenza dell'effetto nel tempo. Numerose sono state le reazioni di disapprovazione di clinici e ricercatori che sottolineano come la valutazione costo-efficacia pre-immissione in commercio di un vaccino non sia sempre attendibile (ne sono un esempio i vaccini antipneumococcico e anti-varicella) e che l'introduzione del vaccino nei programmi nazionali non debba esser ostacolata dalla carenza di dati quali l'efficacia su una più ampia popolazione: infatti, la persistenza dell'immunità e la protezione di gruppo, in quanto tali dati sono ottenibili, come dimostrato dal vaccino antimeningococco C, solo in seguito alla vaccinazione di massa della popolazione.

La decisione sull'introduzione del vaccino nel programma di immunizzazione nazionale inglese verrà resa nota nelle prossime settimane.

In Italia sono in corso elaborazioni di proposte di schedule vaccinali per ottenere una effettiva riduzione dei casi nella popolazione infantile.

In considerazione della maggior incidenza dell'infezione da meningococco B nei primi 4-6 mesi di vita, si auspica che venga elaborata una schedula a 4 dosi (ciclo primario a 3 dosi nel primo anno, a partire dal 75° giorno di vita, e richiamo al 13-15° mese di vita).

La vaccinazione della popolazione esposta al maggior rischio di contagio risulta la strategia sanitaria più indicata a controllare in modo efficace una patologia di tale impatto per la salute pubblica.

Nella battaglia contro la malattia meningococcica invasiva, l'immissione in commercio del nuovo vaccino contro il meningococco B, fornirà, unitamente ai vaccini già autorizzati, la copertura contro oltre il 90% dei sierogruppi responsabili.

Corso sui farmaci

Moderatori

Graziella Cefalo, Alfredo Gorio

Come vaccinare il bambino allergico

A cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

P. Bottau¹, F. Franceschini², S. Caimmi³, G. Crisafulli⁴, L. Liotti⁵, D.G. Peroni⁶, F. Saretta⁷, M. Vernich⁸, C. Caffarelli⁹ (Coordinatore)

¹ UOC di Pediatria Ospedale di Imola, ² UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Ancona, ³ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo-Pavia, ⁴ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina, ⁵ UOC Pediatria, Ospedale di Senigallia, ⁶ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona, ⁷ Pediatria ASS 5 "Bassa Friulana", Ospedale di Palmanova, ⁸ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate, ⁹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Parma

Le vaccinazioni rappresentano uno dei più importanti interventi di sanità pubblica ed hanno portato alla scomparsa o alla drastica diminuzione di numerose malattie ¹. Per questo motivo è sempre importante valutare con attenzione il rapporto rischi/benefici prima di interrompere il ciclo vaccinale di un bambino.

In generale le malattie allergiche non costituiscono una controindicazione alle vaccinazioni; i bambini con pregressa reazione allergica grave (anafilassi da sostanza non nota o da sostanza nota non presente nel vaccino) o affetti da asma grave persistente devono essere vaccinati *in ambiente protetto* con un successivo periodo di osservazione di 60' ². Per *ambiente protetto* si intende un centro specializzato per la diagnosi/terapia delle malattie allergiche dove è presente personale formato, disponibilità di presidi farmacologici ed attrezzature idonee per fronteggiare emergenze di tipo allergico. Nella struttura protetta esiste, inoltre, la possibilità di contattare e far intervenire rapidamente medici specialisti in anestesia e rianimazione.

Le circostanze che possono porre un bambino a rischio di reazione allergica alla somministrazione dei vaccini e richiedono un approfondimento allergologico/immunologico sono fondamentalmente due: una pregressa sospetta reazione allergica insorta in seguito alla somministrazione di vaccino o l'allergia ad uno o più delle componenti vaccinali ³. Le reazioni allergiche insorte a seguito di una vaccinazione possono essere determinate dagli stessi antigeni, da una serie di sostanze aggiunte (preservanti, stabilizzanti, agenti antimicrobici, adiuvanti o sostanze derivanti dal terreno di cultura), o da sostanze contaminanti ⁴. La diagnostica allergologica parte inevitabilmente da una accurata anamnesi per indagare la data di somministrazione, il nome commerciale del preparato, il tipo di sintomatologia presentata, la localizzazione delle lesioni (limitate alla zona della iniezione o generalizzate) e il tempo intercorso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi. È utile inoltre

valutare se è presente una storia suggestiva di allergia a una componente vaccinale (gelatina, uovo, carni rosse, lieviti, farmaci, lattice).

La diagnostica allergologica specifica varia a seconda si tratti di reazioni immediate o ritardate. Nel caso di reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato l'approccio alle successive vaccinazioni dipende dalla natura e gravità della pregressa reazione vaccinale, non essendo il patch test utile per predire rischi di reazione ⁵. Le reazioni ritardate gravi (dermatiti bollose: S di Steven Johnson, necrosi epidermica tossica) rappresentano eventi rarissimi e controindicano la prosecuzione delle vaccinazioni. Nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni ritardate di entità clinica lieve, per lo più di tipo eczematoso e localizzate nell'area della iniezione. In questi casi il bambino può continuare a ricevere le vaccinazioni nelle modalità normali senza problemi ¹.

Le reazioni IgE mediate a vaccini si sviluppano nella maggior parte dei casi entro pochi minuti dalla somministrazione fino ad un tempo massimo di 4 ore ¹ e sono caratterizzate da quadri clinici sovrapponibili a quelli che si verificano per altri allergeni (orticaria/angioedema, rinocongiuntivite broncospasmo, anafilassi). La prevalenza delle reazioni anafilattiche ai vaccini varia da 0,65 a 1,53 per milione di dosi, e le reazioni mortali sono estremamente rare ^{1 6}. Questo tipo di reazione è più frequentemente causata da additivi o da altre componenti vaccinali rispetto agli antigeni stessi. La gelatina, presente in molti vaccini come stabilizzante, rappresenta la componente vaccinale responsabile della maggior parte delle reazioni allergiche IgE mediate (in particolare di anafilassi) ^{1 7}. Sono descritte severe reazioni attribuibili a gelatina dopo la somministrazione di vaccini MPR, influenza, varicella e febbre gialla ^{5 7}. Le gelatine per uso medico sono di origine porcina o bovina, con ampia cross reattività ¹. Per i motivi esposti è necessario, prima di sottoporre un bambino a vaccinazione, valutare eventuali reazioni allergiche a prodotti contenenti gelatina anche se una anamnesi negativa non esclude la possibilità di una reazione alla gelatina iniettata con il vaccino ¹. Sono da considerare particolarmente a rischio i bambini con sensibilizzazione a carni rosse bovina o suina perché possono essere sensibilizzati alla gelatina ⁸.

Proteine dell'uovo possono essere presenti in vari vaccini: il vaccino anti morbillo-parotite e rosolia (MPR), i vaccini antinfluenzali, il vaccino per la febbre gialla ecc. ¹. A oggi non esistono controindicazioni alla vaccinazione MPR ^{1 2 9} e antinfluenzale ^{1 10} nei bambini allergici all'uovo. In caso di storia di reazioni sistemiche all'uovo si suggerisce di vaccinare il bambino in ambiente protetto ¹.

Uno studio recente ¹¹ ha valutato 8 pazienti pediatriche con anafilassi dopo vaccino antidifterite, tetano e pertosse acellula-

re: in 6 pazienti era documentata una reazione immediata alle proteine del latte (PLV); in tutti i casi era presente una importante sensibilizzazione per le PLV. Questi vaccini possono contenere peptidi di derivazione caseinica derivanti dal mezzo di cultura utilizzato per la loro produzione commerciale. I risultati di questa ricerca necessitano di ulteriori conferme anche considerando che la maggior parte dei bambini con allergia alle PLV viene vaccinata senza presentare reazioni ¹. Si suggerisce di continuare la somministrazione di questi vaccini secondo lo schema consigliato, anche nei bambini affetti da APLV, eventualmente prolungando in questi ultimi il tempo di osservazione ¹.

Il vaccino anti epatite B e il quadrivalente per il papilloma virus possono contenere proteine del comune lievito di birra (*Saccharomyces cerevisiae*). Le reazioni allergiche riportate in letteratura riguardanti le proteine del lievito sono molto rare ¹.

In letteratura esistono sporadiche segnalazioni di reazioni immediate a vaccino attribuite alla neomicina e al Thimerosal; entrambi i prodotti possono dare reazioni ritardate prevalentemente locali; queste ultime non controindicano la somministrazioni di successive dosi di vaccino ¹. Esiste il rischio teorico che la contaminazione del vaccino da parte di particelle di lattice possa indurre reazioni di ipersensibilità in bambini allergici a tale composto: tuttavia tale rischio sembra essere di modesta entità ¹².

Le reazioni di ipersensibilità ad antigeni vaccinali sono prevalentemente reazioni locali mentre le reazioni sistemiche, compresa l'anafilassi, sono rare ¹³.

L'iter diagnostico di una sospetta reazione IgE mediata dopo vaccinazione o di sospetta pregressa allergia al vaccino (o alle componenti vaccinali, soprattutto uovo, gelatina, lattice e lievito), inizia con un'accurata anamnesi (vedi sopra) e prosegue con l'esecuzione dei prick test per il vaccino e le componenti vaccinali potenzialmente in causa ¹. Possono essere ricercate le IgE specifiche per gli allergeni disponibili (gelatina, lievito, lattice) ¹. I tests cutanei con i vaccini (prick test e intradermoreazioni) non rappresentano una metodica standardizzata e pertanto scientificamente validata. La loro esecuzione costituisce tuttavia una metodica unanimemente consigliata in letteratura. I tests cutanei con i vaccini vanno eseguiti utilizzando i preparati commerciali, possibilmente della stessa Casa Produttrice di quella che ha causato la sospetta reazione allergica. Ogni test cutaneo deve essere eseguito insieme al controllo positivo (istamina) e negativo (solvente). In caso di negatività del prick test per il vaccino si procede con il test intradermico (ID), con diluizione 1:100 ¹. Per la gelatina il prick test, può essere preparato utilizzando una soluzione estemporanea di flavor of sugared polvere di gelatina diluita in soluzione fisiologica ¹. Tale preparazione non è approvata dalla FDA.

Se i test cutanei (prick test) per il vaccino (compreso ID) e le sue componenti sono negativi è poco probabile che il paziente abbia una sensibilizzazione IgE è quindi possibile somministrare normalmente il vaccino tenendo in osservazione il paziente per almeno 30 minuti ^{1 14}. In un bambino con storia suggestiva di anafilassi e test cutanei negativi si può somministrare il vaccino in *ambiente protetto* ¹; la letteratura suggerisce la somministrazione del vaccino in 2 dosi: alla

prima dose (corrispondente al 10% della dose totale) segue un periodo di osservazione di 30 minuti. Se non compaiono sintomi di ipersensibilità viene somministrata la dose rimanente (corrispondente al restante 90%) ed il bambino va tenuto in osservazione per un'ora ⁵.

Nel caso invece sia presente una storia suggestiva di reazione IgE mediata a precedenti vaccinazioni e i tests cutanei siano risultati positivi, (per il vaccino o una componente vaccinale) il medico vaccinatore deve valutare il rapporto rischio/beneficio della vaccinazione. La positività del test a un determinato componente vaccinale, suggerisce la ricerca di un vaccino senza la componente allergizzante. Nel caso siano state somistrate dosi precedenti del vaccino, può essere indicata la valutazione dello stato immunitario del bambino per quello specifico antigene, in quanto le dosi precedenti possono avere determinato una sufficiente immunizzazione. La presenza di una immunità protettiva può far evitare o comunque ritardare ulteriori dosi del vaccino a rischio ³.

La insufficiente protezione rende necessario somministrare il vaccino secondo un protocollo di somministrazione/desensibilizzazione ¹.

Bibliografia

- 1 Kelso JM, Greenhawt M, Li JT, et al. *Adverse reactions to vaccines practice parameters 2012 update*. JACI 2012;130:25-43.
- 2 Gallo G, Rosanna Lel R, Rota MC, eds. *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13).
- 3 Kelso JM. *Allergic reactions after immunization*. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:397-401.
- 4 Chung EH. *Vaccine allergies*. Clin Exp Vaccine Research 2014;3:50-5.
- 5 Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Webber BK. *Vaccine hypersensitivity: update and overview*. Swiss Med Wkly 2010;140:238-46.
- 6 Bohle K, Davis RL, Marcy SM, et al. *Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents*. Pediatrics 2003;112:815-20.
- 7 Lasley MV. *Anaphylaxis after booster influenza vaccine due to gelatin allergy*. Pediatr asthma Immunol 2007;20:201-5.
- 8 Bogdanovich J, Halsey NA, Wood RA, et al. *Bovine and porcine gelatin sensitivity in children sensitized to milk and meat*. JACI 2009;124:1108-10.
- 9 CDC. *Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013. Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2013;62:4.
- 10 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012-2013*. Pediatrics 2012;130:780-92.
- 11 Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. *Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy*. JACI 2011;128:215-9.
- 12 Russel M, Pool V, Kelso JM, et al. *Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System*. Vaccine 2004;23:664-7.
- 13 Mayorga C, Torres MG, Corzo JL, et al. *Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:238-43.
- 14 Wood RA, Berger M, Dreskin S, et al. *An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines*. Pediatrics 2008;122:771-7.

Allergia perioperatoria: quando sospettarla e cosa fare se i tests sono negativi

A cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

F. Franceschini¹, P. Bottau², S. Caimmi³, G. Crisafulli⁴, L. Liotti⁵, D.G. Peroni⁶, F. Saretta⁷, M. Vernich⁸, C. Caffarelli⁹ (Coordinatore)

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Ancona, ² UOC di Pediatria Ospedale di Imola, ³ Clinica Pediatrica. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo-Pavia, ⁴ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina, ⁵ UOC Pediatria, Ospedale di Senigallia, ⁶ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona, ⁷ Pediatria ASS 5 "Bassa Friulana", Ospedale di Palmanova, ⁸ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate, ⁹ Clinica Pediatrica. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Parma

Le reazioni allergiche perioperatorie rappresentano patologie relativamente frequenti, potenzialmente gravi, ampiamente sottostimate e spesso poco indagate dal punto di vista allergologico. Allergologo e anestesista, pur avendo ciascuno specifiche mansioni, devono poter operare in stretta collaborazione.

Mansioni dell'anestesista

I principali compiti dell'anestesista sono rappresentati dall'immediato riconoscimento e trattamento della reazione allergica e dall'identificazione dei bambini a rischio ¹.

Il riconoscimento dell'anafilassi perioperatoria non è sempre agevole, in quanto nel soggetto sottoposto ad anestesia mancano o sono difficilmente rilevabili molti dei sintomi e dei reperti obiettivi che caratterizzano l'anafilassi. Ad esempio le manifestazioni cutanee ed in particolare l'orticaria e l'angioedema, che rappresentano frequenti e precoci manifestazioni di anafilassi, sono difficilmente rilevabili nel periodo perioperatorio, in quanto il corpo del paziente è quasi sempre coperto da teli. Altre manifestazioni cardine della anafilassi come i sintomi gastrointestinali (in particolare il vomito), i sintomi neurologici (es la perdita di coscienza), l'ipotonìa, la dispnea non sono rilevabili nel paziente in anestesia. Le più frequenti e spesso uniche manifestazioni della anafilassi perioperatoria sono rappresentate dalla ipossiemia, accompagnata o meno da ipotensione. Tali sintomi possono essere, almeno inizialmente, male interpretati, in quanto l'insorgenza di una improvvisa ipossiemia richiama quasi sempre l'attenzione dell'anestesista su eventi accidentali che riguardano il funzionamento del respiratore o sull'eventuale spostamento del tubo endotracheale. Anche l'improvvisa ipotensione può venire male interpretata, in quanto frequente conseguenza di effetti collaterali di farmaci o di interazioni farmacologiche ². Conseguenze dirette di tali difficoltà diagnostiche sono il frequente mancato riconoscimento di molte reazioni allergiche perioperatorie (in particolare delle forme lievi) o il loro riconoscimento tardivo, a cui consegue un tardivo intervento terapeutico ed un elevato rischio di mortalità per il paziente.

Il riconoscimento dei soggetti a rischio di anafilassi perioperatoria rappresenta un altro importante compito dell'anestesista e avviene in sede di valutazione pre-operatoria. I principali soggetti a rischio sono i pazienti con allergia dimostrata a sostanze che potrebbero essere usate nel corso

dell'anestesia, quelli che hanno presentato una reazione clinica inspiegabile (ad esempio broncospasmo, ipotensione, angioedema) durante anestesi precedenti, quelli a rischio per allergia a latice (multioperati, soggetti con malformazioni genito-urinarie, soggetti esposti al latice per motivi professionali o allergici ad alimenti cross reattivi con esso) ³. Tuttavia nel bambino, molto più che nell'adulto, particolare attenzione va posta alla presenza di anamnesi evocative di allergia a particolari alimenti. La allergia all'uovo o alla soia rappresenta infatti un potenziale fattore di rischio per reazioni allergiche a propofol, la allergia a carni rosse o a gelatina per reazioni allergiche a colloidi, l'allergia a pesce per reazioni di ipersensibilità al solfato di protamina ⁴. Inoltre uno studio recente evidenzia come l'allergia ad antibiotici chinolonici rappresenti un importante fattore di rischio per reazioni allergiche a miorilassanti ⁵. Nell'anamnesi va inoltre posta particolare attenzione alla presenza dello stato atopico (fattore di rischio per allergia a latice, morfina, mezzi di contrasto, farmaci antinfiammatori non steroidei) e alla presenza di malattie allergiche respiratorie come asma, rinite e congiuntivite, in quanto la loro presenza (in particolare l'asma non controllato) comporta il rischio di complicanze respiratorie acute in periodo perioperatorio ⁶. Per un più facile inquadramento dei pazienti a rischio di anafilassi perioperatoria è stato elaborato un sistema a punteggio (Global Anaphylactic Risk Score: GARS) che consente, oltre che inquadrare i pazienti in 3 principali categorie di rischio, anche di stabilire a seconda dell'entità del rischio la adeguata premedicazione ⁷.

Mansioni dell'allergologo

L'allergologo riveste un ruolo chiave in caso di pazienti con anamnesi di reazioni allergiche perioperatorie. Le sostanze più frequentemente causa delle reazioni allergiche perioperatorie sono i miorilassanti (62%), il latice (16,5%), gli ipnotici (7,4%), gli antibiotici (4,7%), i colloidi (albumina, destrani, gelatine: 3,6%). Molto più raramente sono in causa oppioidi, antinfiammatori non steroidei ed anestetici locali ⁸. I principali compiti dell'allergologo sono quelli di eseguire un corretto iter diagnostico e di consigliare adeguate misure di prevenzione nei soggetti a rischio di reazioni allergiche perioperatorie.

La diagnostica allergologica per farmaci o altre sostanze utilizzate durante l'anestesia si avvale principalmente della anamnesi e dei tests cutanei (prick ed intradermoreazioni). Tali tests presentano nella maggior parte dei casi buona sensibilità (intorno al 95%) ed elevata riproducibilità (88%), purchè siano effettuati con una metodologia codificata. I tests cutanei, che vanno eseguiti dopo 4-6 settimane dalla comparsa della reazione e non più tardi di 6 mesi dalla stessa, vengono praticati utilizzando concentrazioni diverse per ciascun farmaco, recentemente standardizzate. Nel caso dei miorilassanti la frequente cross-reattività tra i vari composti rende necessario testare i curari non implicati nella reazione prima del loro utilizzo ⁹. La determinazione delle IgE specifiche nel siero è possibile solo per alcune sostanze: succinilcolina, gelatina, alcuni antibiotici (penicillina, amoxicillina, ampicillina, cefaclor), clorexidina, morfina, latice. Pur presentando per molti farmaci perioperatori una buona

specificità, il metodo ha una sensibilità piuttosto bassa (30-60% per succinilcolina, 50-75% per penicillina). Le indicazioni ai test di provocazione per farmaci o sostanze usate nel periodo perioperatorio sono limitate ai casi con storia clinica di dubbia interpretazione o non accompagnata dalla positività dei test effettuati, alla necessità di escludere una cross reattività tra composti strutturalmente omologhi, e alla diagnostica allergologica a farmaci per i quali i test cutanei non siano scientificamente validati.

Nel caso in cui i tests allergologici risultino negativi, è importante in primo luogo che l'allergologo controlli la correttezza delle procedure seguite, ed in particolare la corretta esecuzione dei tests cutanei (in particolare l'uso costante dei controlli positivo e negativo). Qualora siano trascorsi più di 6 mesi dalla reazione, l'intera procedura diagnostica va ripetuta entro 2-4 settimane (retesting)¹⁰. È inoltre possibile che non siano state testate tutte le sostanze utilizzate nel corso dell'anestesia: alcuni composti infatti sono di raro utilizzo (es. clorexidina, coloranti vitali, idrossizina, aprotinina, neostigmina) e occorre quindi controllare sempre con attenzione il report anestesilogico per poter individuare con precisione tutte le sostanze utilizzate. In caso di correttezza del work up allergologico seguito, la causa più frequente della negatività dei tests allergologici è rappresentata dal meccanismo patogenetico della reazione, che può non essere IgE mediato. Nel bambino, più che nell'adulto, la liberazione aspecifica di istamina da parte di una o più sostanze usate nel corso dell'anestesia può causare una sintomatologia clinica non distinguibile dalla anafilassi.

Consigliare opportune misure di prevenzione di reazioni allergiche perioperatorie rappresenta un'altra importante mansione dell'allergologo. Tali misure assumono particolare importanza nel caso di sospetto di reazioni di tipo pseudo allergico, le cui principali misure di prevenzione sono evitare ove possibile di usare sostanze a conosciuta azione istamino-liberatrice (es. alcuni miorellassanti, morfina, farmaci antinfiammatori non steroidei), preferire alla anestesia generale metodiche di anestesia locale, usare meno farmaci possibile, iniettarli lentamente ed uno alla volta. Inoltre nei pazienti poliallergici e ad alto rischio di reazioni va considerata la possibilità di eseguire la anestesia per via inalatoria, metodica per la quale in letteratura non sono finora riportate reazioni anafilattiche.

Sembra che le reazioni pseudo allergiche possano essere prevenute con la premedicazione, è quindi sempre opportuno consigliare una premedicazione adeguata al rischio anafilattico del paziente. I farmaci più utilizzati sono gli antistaminici e gli steroidi orali, da iniziare da alcuni giorni a 2 settimane prima dell'intervento chirurgico programmato. In conclusione, una corretta anamnesi ed un corretto work up allergologico consentono di identificare l'agente eziologico delle reazioni allergiche perioperatorie in circa i due terzi dei casi; nei casi rimanenti la causa della reazione è quasi sempre da ricercarsi nella liberazione aspecifica di istamina, prevenibile con specifiche misure preventive.

È quindi importante sottolineare il concetto che tutti i bambini che hanno presentato una reazione allergica in periodo perioperatorio devono essere sottoposti ad un work up allergologico adeguato e, in caso di negatività dei tests, a

specifiche misure di prevenzione in occasione di successivi interventi chirurgici. Queste procedure, se correttamente eseguite, possono garantire al paziente che abbia presentato una reazione di ipersensibilità in periodo perioperatorio di affrontare in sicurezza eventuali successive anestesi.

Bibliografia

- 1 Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. *Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain*. J Invest Allergol Clin Immunol 2008;18:350-6.
- 2 Franceschini F, De Benedictis FM, Peroni DG, et al. *Clinical manifestations induced by drugs in perioperative period*. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:79-86.
- 3 Caffarelli C, Stringari G, Pajno GB, et al. *Perioperative allergy: risk factors*. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:27-34.
- 4 Michavila Gomez AV, Belver Gonzalez MT, Alvarez NC, et al. *Perioperative anaphylactic reactions: review and procedure protocols in paediatrics*. Allergol Immunopathol (Madr.) 2013 Nov 11. pii: S0301-0546(13)00241-3.
- 5 Blanca-López N, Ariza A, Doña I, et al. *Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved*. Clin Exp Allergy 2013;43:560-7.
- 6 Franceschini F, De Benedictis FM, Peroni DG, et al. *Anesthesia in children with asthma and rhinitis*. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:87-94.
- 7 Manfredi G, Pezzuto F, Balestrini A, et al. *Perioperative anaphylactic risk score for risk oriented premedication*. Translational Med 2013;7:12-17.
- 8 Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, et al. *Anaphylaxis during anesthesia in Norway: A 6-year single-center follow-up study*. Anesthesiology 2005;102:897-903.
- 9 Mertes PM, Monerette Vautrin DA, Leynadier F, et al. *Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agents*. Anesthesiology 2007;107:245-52.
- 10 Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, et al. *BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anesthesia*. Clin Exp Allergy 2009;40:15-31.

Reazioni immediate e tardive ai Beta Lattamici. Quando è allergia e quando no

A cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

C. Caffarelli (Coordinatore)¹, P. Bottau², S. Caimmi³, G. Crisafulli⁴, F. Franceschini⁵, E. Gioia¹, L. Liotti⁶, D.G. Peroni⁷, F. Sarretta⁸, M. Vernich⁹

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma, Parma; ² UOC Pediatria, Ospedale di Imola; ³ Clinica Pediatrica - Fondazione IRCCS - Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia; ⁴ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina, Messina; ⁵ UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ⁶ UO Pediatria, Senigallia; ⁷ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona, Verona; ⁸ Pediatria, ASS 5 "Bassa Friulana", Ospedale di Palmanova; ⁹ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate

Gli antibiotici rappresentano la causa del 40% delle reazioni allergiche a farmaci: i più allergizzanti risultano i B-Lattamici (BL). Le penicilline e le cefalosporine sono gli antibiotici più utilizzati per il trattamento di infezioni comuni e sono le due principali classi di farmaci BL.

L'esatta prevalenza delle reazioni allergiche a BL non è conosciuta, tuttavia la prevalenza calcolata nei pazienti dopo un

corretto iter diagnostico (0,7%-1%), è sicuramente minore da quella che emerge dai dati anamnestici (10-20%). I motivi di tale discrepanza sono attribuibili a diverse cause, tra cui la mancanza di una dimostrazione di allergia IgE e non IgE-mediata, errori diagnostici, perdita della sensibilizzazione allergica nel tempo e interazioni tra antibiotici e alcune malattie virali.

In base al tempo che intercorre tra assunzione e insorgenza dei sintomi, le reazioni di ipersensibilità a BL possono essere distinte in immediate e tardive a comparsa dopo un'ora dall'assunzione del farmaco, le prime con meccanismi fisiopatologici prevalentemente di tipo IgE mediato e le seconde con meccanismi di ipersensibilità prevalentemente cellulo-mediata.

Da un punto di vista clinico, la cute rappresenta l'organo più spesso coinvolto nelle reazioni di ipersensibilità a BL. Nell'ipersensibilità IgE-mediata le manifestazioni cliniche più comuni sono rappresentate dall'orticaria-angioedema e più raramente edema laringeo, asma ed anafilassi. Nelle forme non IgE-mediate la manifestazione clinica più frequente è l'esantema maculo-papulare, caratteristicamente non pruriginoso, che insorge nel 95% dei casi entro 6 ore dalla somministrazione del BL. Questo rende spesso difficile la diagnosi differenziale con esantemi virali o altre manifestazioni dermatologiche che insorgono durante l'infezione per il quale l'antibiotico è stato prescritto.

Se un paziente riferisce una sospetta reazione avversa, è necessario confermare o meno la natura immuno-mediata di tale reazione. Tra le procedure diagnostiche, il cardine fondamentale per la diagnosi è rappresentato dall'anamnesi che deve essere mirata ad accertare precedenti allergici personali e familiari, tipo, posologia, durata, modalità e precedenti assunzioni del farmaco o di farmaci correlati. Vanno inoltre verificati eventuali farmaci tollerati e caratteristiche cliniche delle manifestazioni, correlazione temporale, durata e tempo di remissione.

Test diagnostici

Nell'immediato il dosaggio della triptasi sierica può risultare utile in caso di reazione anafilattica. Va effettuato approssimativamente dopo un'ora dall'inizio della reazione e ripetuto dopo 24 ore per ottenere i valori basali.

L'iter diagnostico continua con l'esecuzione dei test cutanei. Nel caso di reazioni immediate, i test cutanei (prick test, intradermoreazione a lettura immediata) rappresentano l'approccio diagnostico validato, mentre, nel caso di reazioni ritardate, i test cutanei (patch test, intradermoreazione a lettura ritardata) mostrano una scarsa efficacia data la loro bassa sensibilità (4-9%). Può essere utile anche il dosaggio delle IgE sieriche per BL. Questo test ha un'accuratezza diagnostica non difforme dai test cutanei e può essere quindi utilizzato in prima battuta per evitare il complesso procedimento dei test cutanei.

In caso di positività dei test, viene confermata l'origine allergica della reazione. Occorre tuttavia ricordare che, a causa della frequente perdita della sensibilizzazione nel tempo, nel caso di reazioni immediate insorte da più di 6 mesi, è consigliabile ripetere l'intera procedura diagnostica a distanza di 1 settimana.

Il test di provocazione rappresenta il gold standard per la diagnosi sia per le reazioni immediate sia per le ritardate. È indicato nei pazienti con anamnesi dubbia di allergia a BL e negatività dei test cutanei in vivo e in vitro. Va comunque sempre tenuto in considerazione il rapporto rischio beneficio. Provvedimenti nei riguardi di eventuali reazioni di cross reattività tra BL, in particolare tra penicilline e cefalosporine, andrebbero presi solo dopo aver accertato la reale presenza di allergia al BL sospetto.

Va infine ricordato che in alcuni casi, può non esistere un trattamento alternativo ad un BL per il quale il paziente si è dimostrato essere allergico. In questi casi è indicata la procedura di desensibilizzazione.

Bibliografia

- Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. *Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to Betalactams*. Allergy 2009;64:183-93.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. *Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*. Allergy 2013;68:702-12.

Ipersensibilità ai farmaci biologici e desensibilizzazione

A cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP
S. Caimmi¹, P. Bottau², G. Crisafulli³, F. Franceschini⁴, L. Liotti⁵, D. G. Peroni⁶, F. Saretta⁷, M. Vernich⁸, C. Caffarelli⁹ (coordinatore)

¹ Clinica Pediatrica. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo-Pavia; ² UOC Pediatria. Ospedale di Imola; ³ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁴ UOC Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" Ancona; ⁵ UOC Pediatria, Ospedale di Senigallia; ⁶ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁷ Pediatria ASS 5 "Bassa Friulana", Ospedale di Palmanova; ⁸ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate; ⁹ Clinica Pediatrica. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Parma

L'allergia ai farmaci è una realtà che il clinico si trova sempre più spesso a fronteggiare nella pratica quotidiana. Essa si manifesta in modo eterogeneo ed ha un'eziologia multifattoriale. Le manifestazioni cliniche possono causare dei danni severi, tali da essere causa di morte del paziente. La ricerca in campo immunologico ha permesso di capire la maggior parte dei meccanismi che sono sottesi alle reazioni di ipersensibilità farmacologica, tuttavia non di prevenire le reazioni. È noto che le reazioni avverse ai farmaci (ADR) siano causa del 3-6% dei ricoveri ospedalieri e che il 10-15% dei soggetti ricoverati, con conseguente morbidità, ricovero prolungato e mortalità. Nella maggior parte dei casi di fronte a un'ipersensibilità ad un farmaco, si evita l'utilizzo dello stesso. Tuttavia, per alcuni pazienti, il farmaco particolare può essere essenziale per una terapia ottimale. In queste circostanze, dopo aver condotto un'appropriata diagnosi, è possibile sottoporre il paziente a una desensibilizzazione. Negli ultimi anni si sono condotti molti studi per trovare soluzioni terapeutiche per farmaci salva vita (come nel caso dell'allergia all'insulina nei pazienti diabetici o ai beta-lattamici nei soggetti affetti da fibrosi cistica) o per terapie non

sostituibili per malattie croniche, come nel caso dei chemioterapici o degli anticorpi monoclonali.

Gli anticorpi monoclonali (mAb) rappresentano nel settore farmaceutico il gruppo di farmaci in più rapida crescita. Grazie al loro meccanismo di azione, che permette di indirizzare in farmaco verso recettori specifici del sistema immunitario, costituiscono terapie di prima linea. Richiedono spesso la supervisione di Allergologi per evitare interruzioni del trattamento. Tramite la creazione di mAb, sempre più umanizzati e con bassa percentuale di origine murina, sta diminuendo il numero di reazioni allergiche, tuttavia continuano a emergere reazioni immediate anche con mAb quasi umanizzati. I sintomi osservati durante tali reazioni immediate sono diversi, sono soprattutto sintomi legati alle reazioni di ipersensibilità di tipo I, inclusa l'anafilassi con l'associazione concomitante di sintomi neuromuscolari o febbre. Il fatto che molte delle reazioni sono immediate e hanno una buona risposta agli antistaminici, broncodilatatori e adrenalina suggerisce un'ipersensibilità di tipo I. Tuttavia, la mancanza di aumento di triptasi serica durante le reazioni, di risultati affidabili ai test cutanei, o la mancanza di IgE specifiche seriche, porta alla proposta di possibili numerosi altri meccanismi, come causa di reazioni immediate, compresa l'attivazione del complemento con IgG e successiva attivazione dei mastociti, liberazione di citochine, come effetto diretto di anticorpi monoclonali e anche l'attivazione dei basofili. Ogni anticorpo monoclonale ha le proprie caratteristiche, non solo in termini di numero di infusioni necessarie per avviare la prima reazione (prima per infusioni cetuximab, rituximab o multipli dopo trastuzumab o infliximab), di affidabilità dei test cutanei e test *in vitro* (IgG contro infliximab o IgE contro cetuximab) per prevedere una reazione, ma anche di livelli serici di triptasi durante la reazione, e questa variabilità individuale conduce alla impossibilità di stabilire regole severe per tutti gli anticorpi monoclonali come gruppo di allergeni.

L'allergia agli anticorpi monoclonali pone un problema importante nei pazienti che necessitano di questo tipo di trattamento, in quanto sono affetti da patologie croniche non rispondenti alle comuni terapie. La presa in carico di questo gruppo di pazienti non ha solo scopo di ricerca, ma anche, e soprattutto, quello di sottoporre il paziente a terapia tramite la desensibilizzazione.

La desensibilizzazione viene definita come induzione di uno stato di temporanea tolleranza di un prodotto noto per essere responsabile di reazioni di ipersensibilità. Si avvale della somministrazione del farmaco a dosi progressivamente crescenti fino ad ottenere una dose cumulativa terapeutica in più ore ovvero in più giorni. In effetti, durante il procedimento i pazienti sono a rischio di sviluppare delle reazioni allergiche, che possono essere anche gravi. Vanno quindi rispettate alcune regole di sicurezza, quali essere vicini al materiale d'urgenza; interrompere i beta-bloccanti 48 ore prima del test; somministrare preventivamente antistaminici; non sottoporre a desensibilizzazione i soggetti, che hanno presentato reazioni di tipo necrosi epidermica tossica, S. di Stevens – Johnson/ S. di Lyell, citopenia, anemia autoimmune.

Alcune reazioni avverse al farmaco sono reazioni d'ipersensibilità mediate da mastociti; un sottoinsieme delle stesse

avviene attraverso un meccanismo IgE-dipendente: si parla quindi di allergie vere. Pazienti IgE sensibilizzati possono presentare un test cutaneo positivo per il farmaco, indicando che i mastociti (probabilmente attraverso IgE-farmaco-specifiche) sono le cellule principali responsabili di tali reazioni. Nella prima fase di attivazione dei mastociti il rilascio di mediatori dai granuli è rapidamente seguito da un aumento della sintesi di acido arachidonico dalla membrana, con formazione di prostaglandine e di leucotrieni. Durante la fase tardiva di attivazione dei mastociti si ha il rilascio di citochine come TNF α e IL-6, insieme a chemochine e ad altri fattori. Per superare la reazione avversa nei pazienti che necessitano di terapia di prima linea, sono stati creati rapidi protocolli di desensibilizzazione del farmaco per reazioni di ipersensibilità di tipo I. È una procedura che avviene tramite la somministrazione di piccole dosi progressivamente crescenti fino ad arrivare alla dose totale terapeutica del farmaco-allergene. Consente, in un tempo relativamente breve e in modo efficace e sicuro con il minimo pericolo per il paziente, una temporanea tolleranza clinica, che si perde se il farmaco non viene somministrato continuativamente.

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

I mastociti esprimono grandi quantità del recettore tetrametrico ad alta affinità (Fc ϵ RI) per la regione Fc delle IgE. Allergeni multivalenti attivano i mastociti attraverso il legame alle IgE e aggregano complessi IgE-Fc ϵ RI. Questi inducono l'attivazione della famiglia tirosina-chinasi Src (Lyn, Fyn, Hck) seguita dal reclutamento e l'attivazione della tirosina chinasi Syk. La fosforilazione di LAT da parte di Syk induce il reclutamento e l'attivazione di PLC γ , con conseguente mobilitazione del calcio e la degranulazione dei mastociti (Fig. 1). Sono stati recentemente studiati i meccanismi molecolari che stanno alla base della desensibilizzazione e sono stati riprodotti utilizzando un modello *in vitro* di cellule mastocitarie di midollo osseo del topo (mBMMC) in presenza di livelli fisiologici di calcio. Sono stati somministrati dosi crescenti di antigene a intervalli fissi di tempo, che inducono ipo-reattività altamente specifica e prolungata nei confronti dell'antigene ed è stata dimostrata una specificità antigenica tale che le vie di trasduzione del segnale sono intatte per un secondo allergene; la desensibilizzazione è quindi specifica e non induce anergia. Negli esseri umani, la tolleranza temporanea viene raggiunta in ore e può essere mantenuta se il farmaco- quale antigene- viene somministrato a intervalli regolari, a seconda delle caratteristiche farmacocinetiche della molecola. In particolare, l'antigene IgE-specifico, che si lega alla catena alfa del Fc ϵ RI, rimane a livello della membrana, dopo una rapida desensibilizzazione. Ciò dimostra che, nei casi in cui sull'IgE si legano piccole dosi di antigene, la perdita di reattività durante la desensibilizzazione non è dovuta alla scomparsa di IgE dalla superficie di Fc ϵ RI.

Così, i meccanismi biochimici attraverso cui la desensibilizzazione rapida induce la tolleranza di specifiche mast cellule sono suscettibili di essere associati alla stabilizzazio-

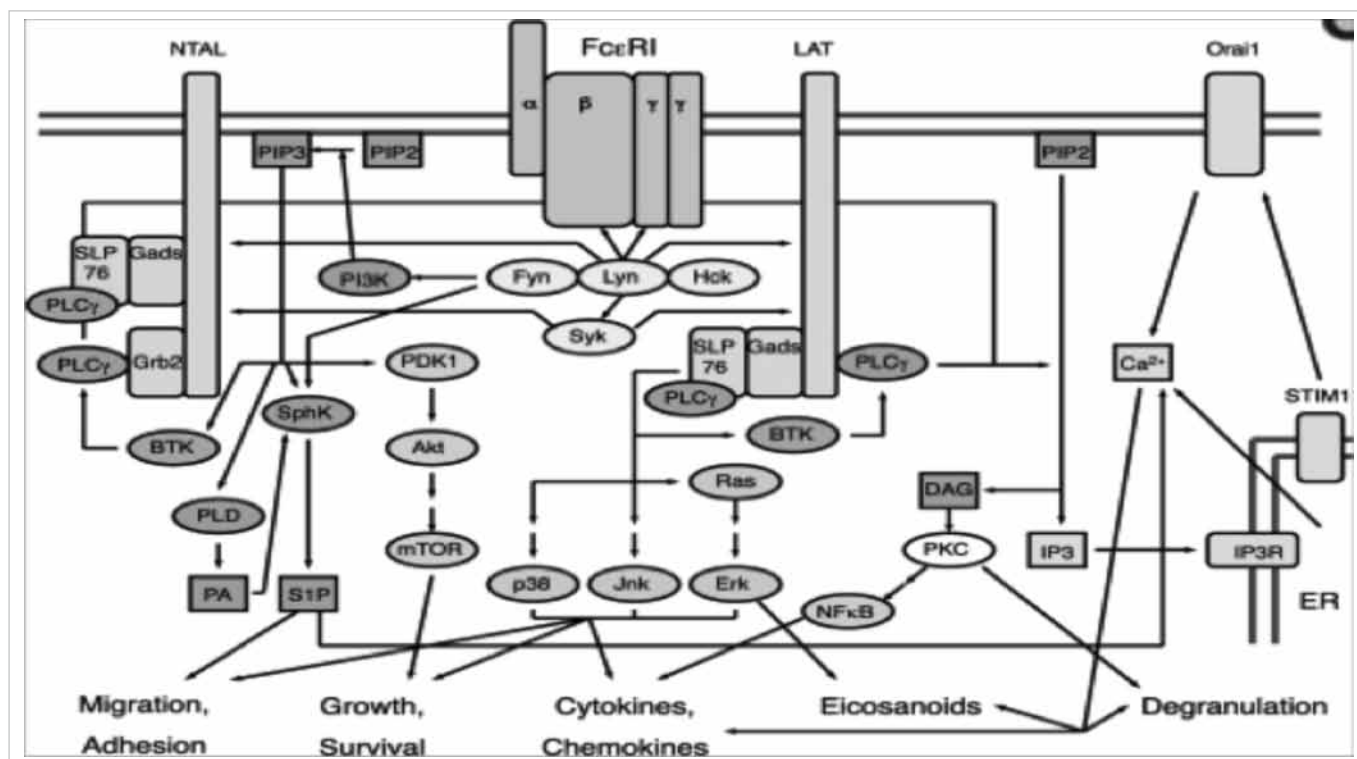


Fig. 1. Il recettore FcεRI dei mastociti trasmette il segnale di attivazione attraverso una rete di molecole di segnale e proteine adattatorie e determina la migrazione, l'adesione, la crescita e la sopravvivenza cellulare, la degranulazione, la produzione di eicosanoidi, di citochine e di chemochine. Adattata da Lawren c Wu. J Biol Chem. 2011;286:32891-7.

ne molecolare della membrana, legata a recettori IgE, che trasportano l'antigene desensibilizzante. Questo modello *in vitro* fornisce un ottimo rapporto dose-tempo, determinando quasi un completo blocco degli eventi di attivazione della fase precoce e tardiva della risposta allergica, della risposta specifica ad un antigene, ma mantenendo inalterato il macchinario cellulare, a differenza di una desensibilizzazione non specifica. Poiché questo modello ha mostrato che durante la desensibilizzazione rapida non vengono rilasciati mediatori, ha potuto fornire le basi per una versione modificata del protocollo umano di desensibilizzazione rapida, che è stato utilizzato con successo in centinaia di casi, illustrando l'inibizione a carico della risposta acuta e ritardata dei mastociti e la protezione contro le reazioni anafilattiche. L'obiettivo della desensibilizzazione rapida è indurre la tolleranza con pochi o nulli effetti collaterali all'aumento della dose terapeutica. Si parte da una dose iniziale, cui seguono, a intervalli fissi, incrementi di dose fino al raggiungimento della posologia target. La dose iniziale può essere da 10 a 1.000.000 di volte inferiore a quella target e gli incrementi di dose sono somministrati ogni 15-20 minuti. Ha avuto più successo, in termini di riduzione degli effetti collaterali, quando sono state incrementate le dosi raddoppiando o triplicando a ogni intervallo di tempo, piuttosto che aumenti di dieci volte ad ogni step. Tutti i protocolli clinici disponibili sono empirici e basati su prove ed esperienze cliniche caratterizzate da errori, in quanto i bersagli cellulari e molecolari di questo processo inibitorio non sono completamente noti.

I mastociti e/o i basofili sono i principali attori cellulari, dal momento che dosi subottimali di antigene, somministrato prima di una dose ottimale, rendono tali cellule non responsive all'antigene, ma non ad altri stimoli che le attivano. È stato anche ipotizzato che dosi subottimali possono esporre la cellula a eccessive quantità di antigeni monomerici, che non sono in grado di legarsi alla superficie dei recettori ad alta affinità, ma che hanno la capacità di indurre una rapida internalizzazione dei recettori legati all'antigene, svuotando quindi la superficie cellulare dai recettori stessi.

Bibliografia

- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. *Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-66.
- Hong DI, Bankova L, Cahill KN, et al. *Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies.* Expert Rev Clin Immunol 2012;8:43-52.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. *General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement.* Allergy 2010;65:1357-66.
- Greenberger PA. *Drug challenge and desensitization protocols.* Immunol Allergy Clin North Am. 1998;18:759-72.
- Liu A, Fanning L, Chong H, et al. *Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century.* Clinical & Experimental Allergy 2011;41:1679-89.
- Castells M, Sancho-Serra Mdel C, Simarro M. *Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization.* Cancer Immunology, Immunotherapy 2012;61:1575-84.

del Carmen Sancho-Serra M, Simarro M, Castells M. *Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting Fc ϵ RI internalization*. European Journal of Immunology 2011;41:1004-13.

del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, et al. *Desensitization for hypersensitivity reactions to medications*. Chem Immunol Allergy Basel, Karger 2012;97:217-33.

Giovedì 3 aprile 2014 • ore 14,30-17,30

SALA B

Pneumologia nella pratica clinica

Moderatori

Marco Sala, Gaetano Silvestre

Funzionalità polmonare nel bambino: indicazioni e limiti

E. Lombardi

SODs Broncopneumologia, AOU "Anna Meyer" Ospedale Pediatrico, Firenze

Nelle linee guida per la gestione dell'asma, la spirometria gioca un ruolo importante nella definizione della gravità della malattia e nel processo decisionale terapeutico¹. Sebbene molti bambini con patologia polmonare possano avere normali prove di funzionalità respiratoria, l'evidenza di un'alterazione della funzione ventilatoria e la possibile risposta al broncodilatatore possono essere molto d'aiuto nella diagnosi della patologia polmonare e nello stabilirne la gravità^{1,2}. Uno studio su 367 bambini asmatici fra i 4 ed i 18 anni di età mostra che il 45% dei soggetti aveva una spirometria alterata e che i soggetti con storia clinica normale e esame obiettivo normale avevano la stessa probabilità di presentare anomalie spirometriche dei soggetti con storia clinica positiva per asma e/o esame obiettivo anormale³. In questo studio l'esecuzione della spirometria faceva cambiare le decisioni terapeutiche nel 15% dei casi, inducendo nella maggior parte di questi casi ad aumentare il regime terapeutico³, confermando il ruolo importante delle prove di funzionalità respiratoria nella diagnosi e nella gestione della patologia polmonare. D'altra parte, l'interpretazione della spirometria (così come di qualsiasi altro test di laboratorio) deve sempre essere eseguita alla luce dei dati clinici.

Le linee guida per la diagnosi e la gestione dell'asma del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)⁴ ribadiscono l'importanza delle prove di funzionalità respiratoria in generale, e della spirometria in particolare, per avere una misura oggettiva della funzionalità polmonare e affermano che la spirometria deve essere eseguita al momento della valutazione iniziale, dopo l'inizio del trattamento per confermare il miglioramento della funzionalità respiratoria, durante i periodi di scarso controllo della malattia e almeno ogni 12-24 mesi (anche più frequentemente in base alla risposta alla terapia). Un FEV₁ basso è un indicatore di scarso controllo e un fattore di rischio per ricadute successive^{4,5}. Inoltre, è stato sottolineato che dei criteri spirometrici che includano la risposta al broncodilatatore sono potenzialmente

in grado di identificare bambini con asma lieve e che possono beneficiare di una terapia di fondo⁶.

Grande dibattito vi è riguardo al significato clinico e alle modalità del monitoraggio domiciliare della funzionalità respiratoria. Diverse segnalazioni^{7,9} suggeriscono che, nella pratica clinica, il picco di flusso espiratorio (PEF) non è un indicatore sufficientemente sensibile dell'andamento clinico dei soggetti asmatici. Uno studio condotto in bambini asmatici confrontando il PEF con la spirometria domiciliare per un periodo di 3 mesi riporta che la misurazione giornaliera del PEF è in grado di evidenziare soltanto un terzo circa degli episodi clinicamente importanti di peggioramento della funzionalità respiratoria, mentre può registrare degli episodi falsamente positivi di caduta del PEF⁷. Nonostante queste segnalazioni, la misurazione del PEF è una strategia ancora molto utilizzata nella valutazione domiciliare della funzionalità polmonare dei soggetti asmatici. Le linee guida NHLBI affermano che per la maggior parte dei pazienti il monitoraggio del PEF non aggiunge benefici al semplice monitoraggio dei sintomi e riservano il monitoraggio giornaliero del PEF ai pazienti che hanno asma persistente di grado moderato o grave, ai pazienti con storia di riacutizzazioni gravi e a quelli che hanno una scarsa percezione dei sintomi⁴. È stato anche dimostrato che molti bambini possono apparire asintomatici alla registrazione del PEF e presentare invece un'ostruzione clinicamente significativa delle piccole vie aeree, dimostrabile soltanto con la spirometria¹⁰. È stato quindi auspicato e raccomandato lo sviluppo di strumenti semplici e non costosi che consentano il monitoraggio spirometrico anche a casa¹¹. Tuttavia, lavori recenti dimostrano la scarsa concordanza della spirometria domiciliare con gli indici clinici di attività dell'asma¹² e con gli indici spirometrici misurati in laboratorio¹³, mostrando i limiti dell'utilità della spirometria domiciliare per il bambino con asma.

Per quanto riguarda i test di provocazione bronchiale, è stato proposto un ruolo per il test con metacolina nel monitoraggio della gestione a lungo termine di soggetti asmatici¹⁴. È stato, tuttavia, dimostrato che gli stimoli bronchiali di tipo indiretto (esercizio fisico, aria fredda, nebbia ultrasonica, soluzioni ipertoniche, adenosina, tachichinine, bradichinina, metabisolfito, propranololo) hanno una maggiore specificità nei riguardi dell'asma e correlano meglio con la

gravità dell'asma e la flogosi asmatica delle vie aeree rispetto agli stimoli diretti (metacolina, istamina, carbacholo, prostaglandina D₂, leucotrieni C₄, D₄ ed E₄)¹⁵. Per questo motivo e per il fatto che l'attività fisica rappresenta una parte importante della vita di un bambino, il test da sforzo risulta essere un utile strumento per valutare la tolleranza all'esercizio fisico che può non essere riflessa adeguatamente dalle prove di funzionalità respiratoria a riposo¹⁶.

Infine, è importante sottolineare che, nonostante i bambini in età prescolare (circa 3-6 anni di età) rappresentino una delle maggiori sfide attuali nell'ambito della valutazione della funzionalità respiratoria per la loro scarsa collaborazione nell'eseguire le prove standard, Recentemente, molte tecniche che richiedono soltanto una minima cooperazione, sono diventate disponibili in commercio. Queste tecniche sono particolarmente adatte a valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare non sedati e comprendono la misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione (Rint), la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT), la pletismografia corporea per la misurazione delle resistenze specifiche delle vie aeree (sRaw), la misurazione della capacità funzionale residua con tecniche di diluizione dei gas, e, più recentemente, gli indici di "gas mixing" per la dimostrazione di disomogeneità della ventilazione. Anche lo studio dei parametri misurabili durante la respirazione tranquilla a volume corrente rappresenta una possibilità allettante in età prescolare, anche se tuttora poco studiata in questa fascia di età. Inoltre, anche la spirometria convenzionale si è recentemente dimostrata fattibile in età prescolare e sono stati proposti dei criteri di accettabilità appositamente adattati a questa fascia di età. La maggior parte di queste tecniche è stata oggetto delle raccomandazioni pubblicate dalla commissione congiunta dell'American Thoracic Society e dell'European Respiratory Society 17 18. Queste raccomandazioni hanno lo scopo di uniformare il più possibile l'esecuzione di prove di funzionalità polmonare in età prescolare nei vari laboratori e mettono in evidenza come la valutazione della funzionalità respiratoria in età prescolare sia attualmente possibile.

Bibliografia

- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, et al. *International consensus on (ICON) pediatric asthma*. Allergy 2012;67:976-97.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J 2012;40:1324-43.
- Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, et al. *The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children*. J Pediatr 2005;147:797-801.
- National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. NIH publication number 08-5846, October 2007.
- Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Kuntz KM, et al., CAMP Research Group. *Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma*. Pediatrics 2006;118:e347-e355.
- Galant SP, Morpew T, Amaro S, et al. *Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children*. J Pediatr 2007;151:457-62.
- Sly PD, Cahill P, Willet K, et al. *Accuracy of mini peak flow*

meters in indicating changes in lung function in children with asthma. Br Med J 1994;308:572-4.

- Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, et al. *Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:889-93.
- Uwyyed K, Springer C, Avital A, et al. *Home recording of PEF in young asthmatics: does it contribute to management?* Eur Respir J 1996;9:872-9.
- Klein RB, Fritz GK, Yeung A, et al. *Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with other indices*. Pediatr Pulmonol 1995;20:372-9.
- Warner JO, Naspitz CK. *Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. The International Pediatric Asthma Consensus Group*. Pediatr Pulmonol 1998;25:1-17.
- Brouwer AF, Roorda RJ, Brand PL. *Home spirometry and asthma severity in children*. Eur Respir J 2006;28:1131-7.
- Brouwer AF, Roorda RJ, Brand PL. *Comparison between peak expiratory flow and FEV(1) measurements on a home spirometer and on a pneumotachograph in children with asthma*. Pediatr Pulmonol 2007;42:813-8.
- Sont JK, Willems LNA, Bel EH, et al, and the AMPUL Study Group. *Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1043-51.
- Cockcroft DW. *How best to measure airway responsiveness*. Am J Resp Crit Care Med 2001;163:1514-5.
- Baraldi E, Carraro S. *Exercise testing and chronic lung diseases in children*. Paediatr Respir Rev 2006;7(suppl. 1):S196-S198.
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304-45.
- Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, et al. *An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age*. Ann Am Thorac Soc 2013;10:S1-S11.

Patologia respiratoria e attività sportiva

G. Tancredi, C. Lambiase

Dipartimento di Pediatria e NeuroPsichiatria Infantile, "Sapienza" Università di Roma

La pratica dell'attività sportiva è indispensabile per mantenere il bambino in buone condizioni di salute, aumentare l'aspettativa di vita, ridurre il rischio di malattie cardiovascolari e determinare benefici effetti psicologici e sociali. Inoltre, un'attività fisica regolare svolge un ruolo importante nel controllo del peso e dei valori della pressione arteriosa, del colesterolo LDL e nel diminuire il rischio di diabete. Per questi motivi, il bambino deve praticare lo sport in modo sicuro, divertendosi, in un ambiente sano e sereno, con l'ausilio di educatori/istruttori qualificati e, soprattutto, con il diritto di non essere un campione.

La valutazione del bambino, ai fini dell'idoneità all'attività sportiva, si basa sullo studio dell'efficienza dell'apparato cardiovascolare e respiratorio e la ricerca di eventuali patologie. Occorre sottolineare che l'Italia possiede una delle legislazioni più avanzate per la tutela sanitaria delle attività sportive che obbliga il soggetto a sottoporsi ad un esame

medico di idoneità quando questi voglia svolgere un'attività sportiva agonistica o non agonistica. La presentazione da parte dell'interessato del certificato di idoneità, rilasciato dal medico, è condizione indispensabile per partecipare alle attività sportive (Legge Tutela Sanitaria Attività Sportive - D.M. 18-2-1982. G. U. 15 marzo 1983 e G.U. 20/07/2013).

Il primo passo fondamentale per la valutazione del bambino è la raccolta dell'anamnesi che deve essere sottoscritta da un genitore. È necessario chiedere informazioni sul tipo di sport praticato, l'intensità dell'attività fisica (numero di ore, frequenza settimanale, periodo di mesi) e successivamente ricercare nei familiari la presenza di: cardiopatie congenite, cardiopatie valvolari, aritmie, morte improvvisa giovanile, diabete, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, asma bronchiale, allergie e shock anafilattico.

Nel sospetto di una patologia respiratoria è necessario indagare sulla presenza di tosse, respiro sibilante, sensazione di costrizione toracica e sulla loro comparsa a riposo, durante l'attività fisica e le loro caratteristiche (frequenza, durata, andamento ed eventuale risposta alla terapia con broncodilatatori). Dopo aver valutato la storia clinica, il passo successivo consiste nell'eseguire un accurato esame obiettivo generale, in particolare l'auscultazione del cuore e del torace, che deve essere finalizzato alla ricerca di segni di eventuali patologie oppure stabilire la totale integrità del bambino in esame. Nell'ambito della visita medica è necessario misurare i parametri antropometrici (altezza e peso) e la pressione arteriosa.

Gli esami strumentali di legge prevedono la spirometria, l'esame delle urine, l'esame elettrocardiografico di base e dopo test del gradino con calcolo dell'Indice di Recupero Immediato. Il test del gradino o step test consiste nel far salire il bambino su un gradino di altezza variabile da 30 a 50 cm (in relazione al sesso e all'altezza del soggetto) per 30 volte al minuto per 3 minuti con un ritmo regolato da un metronomo. Alla fine della prova viene misurata la frequenza cardiaca dal 60° al 90° secondo dalla fine dell'esercizio. È così possibile calcolare l'IRI (Indice di Recupero Immediato). Più basso è il valore della frequenza cardiaca misurata migliore è il giudizio sull'efficienza cardiocircolatoria. Qualora dall'esame obiettivo e dagli esami strumentali di base, si mettesse in evidenza una limitazione funzionale o vi fosse il sospetto di una patologia cardiaca e/o respiratoria si deve ricorrere ad ulteriori indagini di 2° livello. In particolare il giudizio di idoneità allo sport agonistico in soggetti con cardiopatie è sottoposto a protocolli cardiologici che sono stati elaborati da esperti appartenenti a società scientifiche. Nel bambino con patologia respiratoria cronica l'idoneità allo sport agonistico può essere concessa in tutti i casi in cui è documentata una funzione ventilatoria con valori di FVC e FEV₁ maggiori al 75% del predetto e l'assenza della compromissione degli scambi gassosi: ipossiemia (o desaturazione SaO₂) a riposo e/o durante test da sforzo. Costituiscono elementi di non idoneità assoluta alla pratica dello sport agonistico la presenza di ipossiemia a riposo e/o durante test da sforzo sia normocapnica che, a maggior ragione, ipercapnica. In particolare saranno affrontate le problematiche respiratorie più importanti nelle patologie croniche: asma bronchiale e fibrosi cistica.

Asma bronchiale

La presenza di una ostruzione bronchiale durante l'attività fisica (EIA=exercise induced asthma) si verifica dal 40 al 90 % dei soggetti asmatici e può essere messo in evidenza con il test da sforzo sul tappeto rotante o il cicloergometro. La prova da sforzo 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. È utile, inoltre, nel valutare gli effetti dei farmaci somministrati prima dell'attività sportiva (beta₂-agonisti, cromoni) e nella terapia di fondo (corticosteroidi, antileucotrieni). Il protocollo di valutazione prevede l'esecuzione di una spirometria basale ed il test da sforzo viene effettuato quando il soggetto presenta un FEV₁ ≥ 75-80% del valore teorico. Inoltre è preferibile che il bambino non assuma nelle 24 ore precedenti farmaci (corticosteroidi, beta₂ agonisti, cromoni). Il test da sforzo sul tappeto rotante consiste nell'eseguire una corsa della durata di 6-8 minuti a una velocità di circa 6 km/h ed una inclinazione del 10%. Nei primi 2 minuti del test i valori della velocità e del grado di inclinazione sono bassi e nei successivi 4-6 minuti vengono incrementati fino a raggiungere la frequenza cardiaca che corrisponde all'80-90 % del massimo valore teorico (220 - età in anni). Per monitorare la frequenza cardiaca può essere molto utile un cardiofrequenzimetro oppure può essere eseguito un tracciato elettrocardiografico per evidenziare anche la presenza di eventuali aritmie cardiache. Inoltre può essere misurato il valore della % SaO₂ arteriosa mediante pulsossimetro prima, durante e dopo la fine del test da sforzo per mettere in evidenza valori patologici della SaO₂ che difficilmente vengono raggiunti dai soggetti asmatici. Successivamente vengono eseguite delle spirometrie ogni 5 minuti nei 30 minuti successivi la fine del test da sforzo. I risultati della prova sono espressi come massima caduta percentuale del FEV₁ rispetto al valore basale, calcolata mediante la formula: % caduta FEV₁ = (FEV₁ pre-esercizio - FEV₁ minimo post-esercizio) / FEV₁ pre-esercizio x 100. Una riduzione del FEV₁ ≥ 10-12 % rispetto al valore basale indica la presenza di una ostruzione bronchiale in atto. Nella maggior parte dei test il valore più basso del FEV₁ si riscontra tra il 5 e il 10 minuto dalla fine dell'esercizio. Se il soggetto presenta dispnea o un valore del FEV₁ ridotto del 10 % rispetto al valore basale è necessario somministrare un farmaco broncodilatatore prima che il bambino lasci il laboratorio. Per una 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 principali parametri misurati sono il pattern respiratorio (VE, V_T, FR), la produzione di CO₂ (VCO₂), il consumo di O₂ (VO₂), e il quoziente respiratorio (VCO₂/VO₂).

Fibrosi Cistica

La fibrosi cistica (FC) è la più frequente malattia genetica del ceppo caucasico ed è causata da un difetto della produzione di una proteina detta CFTR che determina un'alterazione del trasporto del cloro attraverso la membrana cellulare ed una anomalia della secrezione delle ghiandole esocrine. Si caratterizza per l'aumento della viscosità delle secrezioni

mucose ed enzimatiche che tendono ad ostruire le vie respiratorie, pancreatiche e biliari con il progressivo danno degli organi coinvolti (bronchi, polmoni, pancreas, fegato). La FC può manifestarsi più o meno precocemente con compromissione dell'apparato respiratorio (tosse catarrale persistente, bronchiti e broncopolmoniti ricorrenti, broncopneumopatia cronica) e/o con disturbi digestivi secondari all'insufficienza pancreatica (sindrome da malassorbimento, scarso accrescimento). Il 95% dei soggetti affetti da FC muore per l'insorgenza di insufficienza respiratoria (ipercapnia, ipossiemia cronica ed esaurimento dei muscoli respiratori). Nonostante la gravità della malattia il decorso e la prognosi della FC sono migliorati nell'ultimo decennio e la grande maggioranza dei pazienti raggiunge attualmente l'età adulta e la sopravvivenza media è di circa 35 anni. La maggior parte dei pazienti affetti da FC sono seguiti presso i Centri Regionali di Riferimento ed in relazione alla complessità della patologia può essere utile, se non necessario, uno scambio di informazioni tra il medico dello sport ed il centro di riferimento per una valutazione ottimale del soggetto.

Se il soggetto è affetto da diabete è necessario che il Centro Diabetologico attesti un adeguato controllo della patologia ai fini della certificazione per l'idoneità agonistica.

Criteri per l'idoneità

La presenza di un deficit ventilatorio di entità modesta, senza alterazione degli scambi gassosi a riposo e durante il test da sforzo, consente l'idoneità per una attività sportiva di tipo moderato sia dal punto di vista del dispendio energetico, sia per l'impegno toraco-polmonare (tiro, bocce, golf, pesca sportiva).

L'idoneità può essere concessa se il $FEV_1 > 70\%$ e/o il rapporto $FEV_1/CV > 65\%$ e l'eventuale presenza di reversibilità dopo somministrazione di salbutamolo. Inoltre, non deve essere presente la compromissione degli scambi gassosi: ipossiemia (o desaturazione SpO_2) a riposo e durante test da sforzo. Pertanto in condizioni basali la pressione parziale dell' O_2 nel sangue arterioso (PaO_2) deve essere > 80 mmHg, la CO_2 ($PaCO_2$) < 43 mmHg e il pH compreso tra 7,38-7,42. Inoltre il valore della diffusione alveolo capillare del CO (DLCO) deve essere superiore al 75 % del valore teorico. In ogni caso per tutti i soggetti affetti da fibrosi cistica sono consigliabili, in assenza di sintomi acuti, attività di tipo riabilitativo e comunque a scarso dispendio energetico. Inoltre, va sempre considerato il rischio elevato di disidratazione e squilibri elettrolitici in ambienti caldo-umidi e la necessità di una adeguata assunzione di liquidi e di sali da parte dei pazienti. È importante sottolineare che l'idoneità

del soggetto affetto da FC non deve essere stabilita solo sulla base della valutazione funzionale cardiorespiratoria, ma anche tenendo conto delle condizioni generali, la funzionalità e l'integrità degli altri organi (pancreas, fegato e vie biliari). Non idoneità permanente o assoluta

L'idoneità sportiva non può essere concessa in caso di:

- attività con importante impegno toraco-polmonare e notevole dispendio energetico, soprattutto se eseguite in alta quota o in immersione;
- presenza di ipossiemia a riposo e/o durante test da sforzo sia normocapnica che ipercapnica;
- $FEV_1 < 75\%$ e/o $FEV_1/CV < 70\%$ non reversibili dopo inalazione di salbutamolo;
- presenza di emottisi o pneumotorace, indice di evoluzione e aggravamento della malattia.

Non idoneità temporanea. Processi infettivi acuti a eziologia batterica o virale come broncopolmoniti, polmoniti cui il soggetto affetto da FC può andare incontro, prevedono una sospensione dell'attività fisica di almeno trenta giorni. Le micosi polmonari (aspergillosi) comportano un'interruzione prolungata di almeno novanta giorni.

Bibliografia

- ¹ American Thoracic Society. *ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:211-77.
- ² Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. *Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program*. JAMA 2006;296:1593-601.
- ³ *Criteri di valutazione pneumologica per l'idoneità all'attività sportiva*. Med Sport 2010;63(Suppl. 1 al n. 2):3-95.
- ⁴ *Disciplina della certificazione dell'attività sportiva non agonistica e amatoriale e linee guida sulla dotazione e l'utilizzo dei defibrillatori semiautomatici e di eventuali altri dispositivi salvavita*. Decreto 24 aprile 2013. G.U. Repubblica Italiana 20/07/2013.
- ⁵ Lubrano R, Tancredi G, Bellelli E, et al. *Influence of physical activity on cardiorespiratory fitness in children after renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant 2012;27:1677-81.
- ⁶ Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, et al. *3-min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma*. Eur Respir J 2004;23:569-574.
- ⁷ Tancredi G, Versacci P, Pasquino AM, et al. *Cardiopulmonary response to exercise and cardiac assessment in patients with Turner syndrome*. Am J Cardiol. 2011;107:1076-82.
- ⁸ Tancredi G, Turchetta A. *Le prove da sforzo*. Pneumologia Pediatrica 2006;22:65-71.
- ⁹ Tancredi G, Turchetta A, et al. *L'attività sportiva del bambino con patologia respiratoria cronica: si può fare e come?* Pneumologia Pediatrica 2011;11:29-35.

Allergia alimentare

Moderatori

Alberto Chiara, Alberto Martelli

La prevenzione delle allergie alimentari alla luce delle evidenze scientifiche

M.C. Verga¹, L. Chini², G. Simeone³, I. Dello Iacono⁴

¹ *Pediatra di Famiglia, ASL Salerno Vietri sul Mare*; ² *Unità Dipartimentale di Gastroenterologia Pediatrica e di Pediatria Specialistica, Università di Roma Tor Vergata*; ³ *Pediatra di Famiglia ASL Brindisi - Distretto di Mesagne*; ⁴ *Unità Operativa di Pediatria Ospedale Fatebenefratelli Benevento*

Le allergie alimentari (AA) interessano circa il 3% della popolazione occidentale, con un picco di prevalenza (3,9%) nel primo anno di vita ¹, incidendo sia sulla morbidità che sulla qualità della vita e con costi considerevoli per il Sistema Sanitario in termini di visite mediche e terapie. C'è quindi un notevole interesse nell'individuare misure preventive efficaci che possano ridurre il rischio di sviluppare AA.

Le cause sono verosimilmente correlate all'interazione tra fattori genetici ed esposizioni ambientali: poiché i primi non sono attualmente modificabili, le strategie preventive si focalizzano sulla precoce esposizione alle proteine alimentari potenzialmente allergizzanti.

Gli interventi sperimentati finora sono: 1. sulla dieta materna, prima della nascita e/o durante l'allattamento; 2. sulla dieta del bambino; 3. su fattori nutrizionali o integratori che potrebbero modificare il tipo di risposta immune ^{2,3}.

Strategia di ricerca

Per prima cosa, in base ad un criterio di selezione gerarchica, sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS). La ricerca è stata poi completata con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nella RS e con quelli considerati rilevanti.

L'analisi e la valutazione delle Linee Guida è stata fatta in base ai seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni. L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*) ⁴.

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle *Users' Guide to the Medical Literature* ⁵, completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della *Cochrane Collaboration* denominato "Assessment of Risk of Bias" ⁶.

Efficacia e sicurezza degli interventi preventivi

Le raccomandazioni sulla prevenzione primaria delle AA non possono prescindere dalla valutazione della qualità metodologica degli studi e dalla rilevanza clinica degli esiti, sulla quale incidono anche alcuni criteri specifici. Per esempio, la diagnosi di AA necessita di conferma con challenge,

tranne in caso di reazione anafilattica; studi con diagnosi "self-reported", o basate su sintomi atopici, e che hanno come esito la sensibilizzazione e non l'allergia hanno una minore validità, anche se spesso sono inclusi nelle RS e su di essi si basano le raccomandazioni di alcune LG ².

1. Dieta materna

Prevenzione in gravidanza: è stato dimostrato che già in utero il bambino può sensibilizzarsi agli alimenti assunti dalla madre; sono stati quindi condotti alcuni studi nell'ipotesi che la dieta priva di alimenti particolarmente allergizzanti potesse avere un effetto protettivo rispetto al successivo sviluppo di AA. Sia nelle *famiglie ad alto rischio* (definito come la presenza di un consanguineo di 1° grado affetto da patologia allergica) che in quelle a *basso rischio* non è stato dimostrato alcun beneficio dalla dieta di eliminazione nella donna in gravidanza, mentre, ma sulla base di un solo studio, è stato segnalato un minore aumento percentuale di peso/età gestazionale ^{2,3,7}.

Prevenzione durante l'allattamento: sono stati condotti solo due trials non randomizzati, di bassa qualità metodologica, in *famiglie ad alto rischio*: a oggi non ci sono evidenze per raccomandare diete di eliminazione durante l'allattamento ^{2,3,7}.

2. Dieta del bambino

Latte materno: i benefici dell'allattamento al seno, sia per la madre che per il bambino, lo rendono assolutamente raccomandabile, tuttavia non disponiamo di chiare evidenze sul suo effetto protettivo nella prevenzione delle AA. Le componenti immunomodulatorie, inoltre, possono variare da madre a madre, rendendone più complesso lo studio. I risultati dei trials sono contrastanti: sia nelle *famiglie ad alto rischio* che in quelle a *basso rischio* alcuni studi dimostrerebbero una minore incidenza di allergia, specificamente alle proteine del latte vaccino, altri, invece, hanno riportato un aumento delle allergie o delle sensibilizzazioni ⁸.

Alternative al latte adattato: latti idrolisati di sieroproteine o caseina, latti parzialmente idrolisati (HA), latte di soia. Quasi tutti gli studi d'intervento con latti estensivamente o parzialmente idrolisati sono di bassa qualità metodologica, relativamente ad uno o più dei seguenti fattori: non corretta randomizzazione, bassa numerosità campionaria, perdita al follow-up > 20%, esiti surrogati o non clinicamente rilevanti (es. sensibilizzazione, dermatite atopica), diagnosi di AA non confermate con Test di Provocazione Orale (TPO). Relativamente al confronto tra latti idrolisati o HA e latti adattati, i pochissimi studi randomizzati, con esito clinicamente rilevante (diagnosi di AA confermata con TPO) e condotti su *bambini ad alto rischio*, hanno dato risultati contrastanti.

Ben documentati sono, invece, il maggior costo delle formule alternative e la minore palatabilità⁸⁻¹¹.

Nessun effetto preventivo è stato dimostrato per il latte di soia¹².

Introduzione alimenti complementari: non ci sono sufficienti evidenze per formulare specifiche raccomandazioni. L'introduzione tra il 4° ed il 6° mese, in base alle abitudini familiari, sembra essere adeguato per i *bambini ad alto e a basso rischio*, pur non essendo dimostrati specifici vantaggi preventivi. Non è stato dimostrato alcun effetto protettivo dell'introduzione ritardata. Gli studi sull'introduzione precoce, prima del 4° mese, hanno dato risultati contrastanti e non conclusivi⁸.

Introduzione alimenti potenzialmente allergizzanti: anche per gli alimenti potenzialmente allergizzanti, i pochi studi condotti non sono dirimenti e, sia nei *bambini ad alto che in quelli a basso rischio*, non consentono di raccomandare l'esposizione precoce o tardiva⁸.

3. Integratori. Fattori nutrizionali. Vaccinazioni. Interventi ambientali

Prebiotici e probiotici^{8 9 13 14}: non ci sono sufficienti evidenze per consigliare l'uso dei prebiotici e dei probiotici per prevenire le allergie alimentari, né somministrati alla madre, in gravidanza, né somministrati al bambino.

Olio di pesce: i risultati di due RS e di tre RCT successivi non hanno dimostrato alcuna efficacia preventiva degli ac. grassi polinsaturi sulla sensibilizzazione ad allergeni alimentari, né somministrati durante la gravidanza, dopo la 21° settimana di gestazione, né durante l'allattamento, né somministrati al bambino¹⁵.

Parimenti, gli studi di efficacia su Vitamine¹⁶, Vaccinazioni e Interventi ambientali non hanno dimostrato alcun effetto nella prevenzione delle AA.

In conclusione, relativamente ai possibili interventi, l'attenta analisi delle evidenze e la valutazione costi/benefici non consentono di individuare misure di sicura efficacia preventiva delle AA e di definire specifiche raccomandazioni, né per i pazienti a rischio, né per la popolazione generale.

I consigli per tutte le madri includono una dieta libera e nutrizionalmente adeguata, sia in gravidanza che durante l'allattamento.

Per tutti i bambini si raccomanda l'allattamento materno esclusivo per i primi 4-6 mesi; discutibile l'indicazione di formule idrolizzate o HA nei primi 4 mesi di vita per i lattanti a rischio non allattati al seno o con necessità d'integrazione. Non è necessario evitare l'inizio dello svezzamento prima del 4° mese, né procrastinare l'assunzione degli alimenti potenzialmente allergizzanti, né assumere integratori come prebiotici o probiotici.

È opportuno però ricordare che l'attuale mancanza di prove di efficacia non implica necessariamente che alcuni interventi non possano essere efficaci; per questo motivo sono necessari ulteriori, più robusti e dirimenti studi.

Bibliografia

- 1 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, 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;126:1105-18.

- 2 EAACI. *Food Allergy Primary prevention Guideline*. 30.3.2013
- 3 de Silva D, Geromi M, Halken S, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. *Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review*. Allergy 2014 Jan 16. [Epub ahead of print]
- 4 Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. J Clin Epidemiol 2009;62:1013-20.
- 5 Guyatt G, eds Rennie D. *Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-based Clinical Practice*. Chicago: American Medical Association 2002.
- 6 Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell 2011.
- 7 Kramer MS, Kakuma R. *Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child*. 2012 The Cochrane Collaboration.
- 8 Osborn DA, Sinn JKH. *Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants*. 2009 The Cochrane Collaboration.
- 9 Kuo HC, Liu CA, Ou CY, et al. *Partial Protein-Hydrolyzed Infant Formula Decreased Food Sensitization but Not Allergic Diseases in a Prospective Birth Cohort Study*. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:310-7.
- 10 Lowe AJ. *Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: A randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2011;128:360-5.
- 11 von Berg A. *Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI)*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1442-7.
- 12 Osborn DA, Sinn JKH. *Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants*. 2009 The Cochrane Collaboration.
- 13 Osborn DA, Sinn JK. *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity*. 2009 The Cochrane Collaboration
- 14 Kalliomaki M, Klemens CM, Berman A. *Randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2001;357:1076-9.
- 15 Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, et al. *Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial*. BMJ 2012;344:e184.
- 16 Kull I, Bergstrom A, Melen E, et al. *Early-life supplementation 597 of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1299-304.

I fenotipi dell'allergia alimentare

I. Dello Iacono¹, G. Simeone², C. Parente¹, MC. Verga³

¹ Unità Operativa di Pediatria Ospedale Fatebenefratelli Benevento; ² Pediatra di Famiglia ASL Brindisi - Distretto di Mesagne; ³ Pediatra di Famiglia, ASL Salerno

Dopo il consolidato aumento delle malattie allergiche respiratorie, una seconda ondata ha interessato l'Allergia Alimentare (AA) e si configura come una vera e propria epidemia¹. Inoltre, questa nuova generazione di bambini, presenta un profilo diverso della malattia rispetto ai propri genitori, dimostrando, in particolare, un più difficile raggiungimento della tolleranza orale durante i primi anni di vita. Nuovi studi, infatti, suggeriscono che l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) e l'allergia alle proteine dell'uovo (APU) mentre, nella precedente generazione, venivano considerate universalmente transitorie e risolvibili prima dell'età

scolare, attualmente risultano essere più frequentemente persistenti, fino all'infanzia inoltrata ed all'adolescenza ^{2,3}. Negli anni recenti, studi di biologia molecolare applicati alla AA, hanno evidenziato come, individui affetti da APLV e da APU, siano in grado di generare IgE-s sia nei confronti di epitopi conformazionali (dipendenti dalla struttura terziaria) che sequenziali. Inoltre è stato dimostrato che, i bambini che più facilmente superano la loro AA, sono quelli che hanno IgE-s primariamente dirette verso epitopi conformazionali, mentre, coloro che hanno una allergia persistente, mostrano una proporzione significativa di IgE-s dirette verso epitopi sequenziali (4). Nello stesso tempo si è riconosciuto che l'allergenicità delle proteine alimentari può essere alterata dalla processazione dei cibi, in particolare da quella termica. La temperatura elevata riduce, infatti, l'allergenicità, presumibilmente alterando gli epitopi conformazionali. Nel latte vaccino le caseine hanno una maggiore stabilità rispetto alle proteine sieriche, alfa-lattalbumina, beta-lattoglobulina e lattoferrina. Le bande di caseina, infatti, vengono preservate nel gel di SDS-PAGE fino oltre 120 minuti di bollitura a 100°C. Una ulteriore dimostrazione è stata quella riguardante l'effetto matrice, per cui l'interazione proteica con proteine diverse o altri ingredienti, quali grassi e zuccheri, riducendo la disponibilità di epitopi, condiziona una minore allergenicità dei cibi processati. Analoghe osservazioni hanno riguardato la processazione delle proteine dell'uovo, in particolare la maggiore stabilità dell'ovomucoide rispetto alla ovoalbumina ed alla conalbumina, oltre che l'effetto matrice delle proteine del frumento ^{6,7}. Nel 2008 è stato pubblicato il primo studio che ha valutato la tolleranza al latte estesamente cotto in bambini con APLV ⁸. 100 bambini con anamnesi di APLV e sensibilizzati alle proteine del LV (età media 7,5 a.) furono sottoposti a challenge con prodotti contenenti latte estesamente cotto. 77 lo tollerarono; di questi, 50, furono successivamente sottoposti a challenge con latte crudo; i restanti 27 non effettuarono il challenge poiché mostravano valori di sensibilizzazione verso le proteine del latte così elevati da essere predittivi di una reazione superiore al 95% di probabilità e, pertanto, furono di per sé decretati allergici al latte crudo. Dei 50 che effettuarono il test con latte crudo, 9 lo tollerarono; i restanti 41 reagirono al challenge ed essi, insieme ai 27 che non avevano effettuato il challenge (in tutto, quindi, 68 soggetti) ingerirono i prodotti da forno contenenti il LV per 3 mesi dopo di che furono rivalutati dal punto di vista immunologico. Dopo 3 mesi il diametro medio del pomfo agli SPT era significativamente più piccolo mentre i livelli di IgG4 verso la caseina erano molto più elevati rispetto alla linea basale. Gli AA concludevano con la affermazione che la maggioranza dei bambini con APLV (75%) possono tollerare il latte estesamente cotto. Una ulteriore dimostrazione dello studio era che i soggetti reattivi al challenge con latte estesamente cotto mostravano, durante il test di provocazione orale, reazioni molto più gravi rispetto a quelle presentate nei confronti del latte crudo da parte dei soggetti che avevano tollerato il latte estesamente cotto. La considerazione finale era sull'esistenza di due differenti fenotipi di APLV IgE-mediata, il che poteva essere tradotto in un differente approccio alla diagnosi ed al management di questa forma di AA. Nello stesso anno Konstanti-

nou ⁹ riportò la valutazione retrospettiva di 94 bambini (età media 24 mesi) con APU (n = 55) o sensibilizzazione IgE (n = 39). Il 90% di questi bambini tollerò un challenge in aperto con uovo cotto al forno, contenente 1,5 g di proteine. Gli 87 bambini che tollerarono l'uovo cotto venivano invitati a consumarlo liberamente nella loro dieta per sei mesi e, successivamente, erano sottoposti ad un challenge con uovo intero. Solo 4/87 bambini (4,6%) reagirono a questo challenge. Sempre nel 2008 veniva effettuato uno studio sulla tolleranza all'uovo estesamente cotto in una popolazione di 117 bambini con APU ¹⁰. Veniva dimostrato che, i soggetti che reagivano all'uovo cotto, avevano un diametro medio del pomfo agli SPT ed un livello di IgEs per albume d'uovo, ovalbumina ed ovomucoide più elevati rispetto a quelli tolleranti l'uovo cotto ed ai tolleranti l'uovo crudo. La regolare ingestione di uovo cotto era associata con la riduzione del diametro medio degli SPT verso l'albume e aumentati livelli di IgG4 verso ovoalbumina ed ovomucoide, statisticamente significativi solo a 3 mesi. Gli AA concludevano sull'esistenza di due differenti fenotipi di APU e sulla possibilità che l'ingestione di uovo cotto, in dosi gradualmente crescenti, influenzasse la storia naturale di questa forma di AA. La popolazione dello studio veniva seguita per sei anni ed i risultati dei successivi challenges furono riportati da Nowak-Wegzyn ¹¹ e da Leonard ¹². Dopo aver incorporato l'uovo cotto nella propria dieta, il 58% dei bambini era in grado di tollerare l'uovo crudo a una mediana di 16,6 mesi. I bambini del gruppo in trattamento avevano una probabilità di tollerare l'uovo crudo 14,6 volte maggiore rispetto a un gruppo di controllo retrospettivo ed i bambini che consumavano uovo cotto sviluppavano una tolleranza più precocemente rispetto a quelli che non lo consumavano. Nel 2011, gli stessi ricercatori del Mount Sinai realizzarono un ulteriore studio volto a dimostrare come, l'incorporare nella propria dieta cibi contenenti latte estesamente cotto, agevola il raggiungimento della tolleranza nella maggior parte dei pazienti affetti da APLV ¹¹. Venivano arruolati 88 pazienti (età media di 6,6 a.) i quali venivano sottoposti a challenge con latte estesamente cotto. Di questi pazienti, 65 lo tollerarono e furono avviati alla assunzione quotidiana di prodotti commerciali a basso contenuto di latte. Dopo 6 mesi 59 pazienti furono sottoposti ad un secondo challenge con pizza al formaggio (6 rifiutarono il test) e 2 di essi manifestarono reazioni. I 57 pazienti che superarono il challenge proseguirono l'assunzione di tale prodotto contenente latte meno cotto rispetto a quello iniziale e, dopo sei mesi, effettuarono un challenge con latte crudo. 39 pazienti superarono il challenge. Lo studio presenta un importante bias: il mancato arruolamento di pazienti che entrino in un gruppo di controllo. Come controllo viene utilizzato un gruppo "storico" di pazienti cui era stata posta diagnosi di APLV e che erano stati tenuti a dieta di esclusione finché non erano stati sottoposti a challenge secondo i normali standards di cure. Gli AA concludevano che la tolleranza al latte estesamente cotto costituisce un marker di una APLV transitoria, mentre la reattività ad esso costituisce un fenotipo di allergia persistente. L'aggiunta di latte cotto nella dieta di bambini che lo tollerano, secondo gli AA, sembra accelerare lo sviluppo della tolleranza al latte crudo compensata con il rigido evitamento.

In sintesi, la letteratura esaminata, porta attualmente a riconoscere che alcuni individui con APLV ed APU siano in grado di tollerare le proteine cui sono allergici nella forma estesamente cotta. Pur tuttavia, fino a qualche anno fa, ai soggetti con APLV o APU si dava il consiglio di evitare le proteine allergizzanti sotto qualunque forma ritenendo che la introduzione dell'alimento cotto, pur se tollerato, potesse in qualche modo ritardare la risoluzione dell'allergia¹⁴. Al contrario, oggi si ritiene che il raggiungimento della tolleranza verso le proteine trattate, possa essere il primo step verso il superamento dell'AA e l'acquisizione della tolleranza totale¹⁵. In uno studio longitudinale su bambini britannici, infatti, la tolleranza verso l'uovo ben cotto era raggiunta ad una età mediana di 67 mesi comparata con i 127 mesi di raggiungimento della tolleranza verso l'uovo crudo¹⁶. Non vi sono studi longitudinali analoghi che abbiano valutato la storia naturale della risoluzione della APLV mediante la introduzione di prodotti contenenti proteine estesamente cotte. Tuttavia, Wood et al.¹⁷, hanno recentemente pubblicato i dati di una coorte multicentrica di bambini con APLV. Tra i 293 partecipanti l'età mediana di risoluzione della APLV era di 63 mesi. Dei 155 bambini che non risolvevano la loro allergia, 32 (20,6%) erano in grado di tollerare prodotti contenenti latte estesamente cotto nei primi cinque anni di vita.

In conclusione sono necessari comunque studi a lungo termine, estesi a popolazioni di bambini di età differenti e con diversi fenotipi della AA, per verificare se la Induzione Specifica della Tolleranza Orale (SOTI) con alimenti estesamente cotti possa realmente favorire l'acquisizione della tolleranza verso l'alimento crudo¹⁸.

Bibliografia

- Prescott S, Allen KJ. *Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-60.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. *The natural history of milk allergy in an observational cohort*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-12.
- Hasan SA, Wells RD, Davis CM. *Egg hypersensitivity in review*. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:26-32.
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. *Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
- Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. *Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:234-7.
- Clark A, Islam S, King Y, et al. *A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg*. *Clinical and Experimental Allergy* 2011;41:706-12.
- Shin M, Lee J, Ahn K, et al. *The influence of the presence on the antigenic activities of egg white proteins*. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:42-7.
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. *Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7; 347.e1-2.
- Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al. *Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis-generating observations*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414-5.
- Lemon Mülè H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.

- Nowak-Węgrzyn AH, Leonard SA, Bencharitiwong R, et al. *Follow-up of the heated egg (HE) diet trial*. *J. Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB25.
- Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.e1.
- Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. *Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-31.
- Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. *Food allergy: Is strict avoidance the only answer?* *Pediatr Allergy Immunol* 2008;20:415-22.
- Clark AT, Skypala I, Leech SC, et al. *British society for allergy and clinical immunology guidelines for the management of egg allergy*. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1116-29.
- Clark A, Islam S, King Y, et al. *A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg*. *Clin Exp Allergy* 2011;41:706-12.
- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. *The natural history of milk allergy in an observational cohort*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-12.
- Netting M, Makrides M, Gold M, et al. *Heated allergens and induction of tolerance in food allergic children*. *Nutrients* 2013;5:2028-46.

Dieta di esclusione, adeguatezza nutrizionale e compliance

E. D'Auria

Clinica Pediatrica-Ospedale San Paolo, Università degli studi di Milano

Le allergie alimentari hanno subito nelle ultime decadi un incremento di prevalenza notevole. Recenti studio epidemiologici attestano il tasso di prevalenza dell'allergia alimentare nella popolazione pediatrica all'8% circa. In generale si può affermare che la gestione dell'allergia alimentare si basa su 3 capisaldi: evitamento, educazione, farmacoterapia. L'approccio corrente standard al trattamento dell'AA resta la dieta di esclusione. Tuttavia, quest'ultima risulta talvolta più facile da prescrivere che da mettere in pratica poichè in alcuni casi la dose di scatenamento della sintomatologia è molto bassa e può essere in reazioni allergiche, anche severe, in seguito ad introduzione di quantità minime dell'allergene. I soggetti allergici ed i loro familiari devono essere consapevoli di questo rischio e devono essere istruiti a trattare eventuali reazioni allergiche, anche inaspettate, in setting differenti. Dal che ne deriva l'importanza dell'educazione del paziente e dei genitori del bambino allergico che dovranno quindi essere istruiti a leggere con attenzione le etichette dei vari alimenti e a riconoscere le varie diciture con cui possono essere indicati gli allergeni, per identificare le possibili fonti di allergeni occulti. D'altra parte, mentre alcuni soggetti molto sensibili possono reagire a dosi estremamente basse di allergene, ad esempio meno di un milligrammo di latte, uovo o arachide, altri non sperimentano reazioni in vivo fino all'ingestione di 10 grammi o più dell'allergene stesso. La dose di reattività clinica varia molto da soggetto a soggetto e può anche dipendere dalla processazione stessa dell'alimento offendentente. Studi clinici osservazionali dimostrano che alcuni soggetti con allergia a latte e uovo possono tollerare questi alimenti in bassa quantità o come ingredienti minori all'interno di matrici differenti, quali i prodotti da forno.

Quindi la dieta di esclusione, più o meno stretta, e le modalità con la quale condurla deve essere individualizzata sulla base della specifica situazione clinica del paziente. Una volta prescritta una dieta di esclusione, come sottolineato dalle Linee Guida, questa va adeguatamente monitorata nel tempo. È noto che i bambini allergici in dietoterapia presentano un rischio di deficit di crescita. Tale rischio è proporzionale al numero degli alimenti esclusi ed alla durata della dieta. L'intervento nutrizionale, tuttavia, se adeguatamente pianificato ed adeguatamente monitorato, si è dimostrato efficace nel permettere un adeguato accrescimento staturoponderale. L'intervento nutrizionale dipende dallo stato nutrizionale del soggetto al momento della diagnosi, dal numero di allergie diagnosticate e dal tipo di allergeni. La valutazione dello stato nutrizionale prevede una serie successiva di step diagnostici, che possono essere effettuati a vari livelli, ambulatoriale ed ospedaliero. La valutazione della velocità di crescita è sicuramente il modo migliore per monitorare nel tempo la crescita del bambino in dietoterapia ed evidenziare l'insorgenza di deficit nutrizionali. Un rallentamento o un arresto della velocità di crescita suggeriscono la necessità di effettuare una valutazione dell'intake nutrizionale. Nel primo semestre di vita può essere sufficiente un recall alimentare delle 24 ore; a partire dal secondo semestre di vita, che solitamente coincide con l'introduzione degli alimenti solidi

nella dieta del bambino, è necessario un diario dei tre giorni che permette di ottenere informazioni di tipo quantitativo relative alla dieta del bambino. In alcuni casi, qualora il quadro clinico lo richieda, sarà necessario eseguire esami ematochimici appropriati, inclusi gli indici del metabolismo proteico, utili per individuare tempestivamente eventuali deficit nutrizionali. La prescrizione di diete opportune e corrette richiede la conoscenza dei fabbisogni nutrizionali del bambino al fine di fornire un adeguato intake calorico-proteico, di macro e micronutrienti per permettere una crescita adeguata e un corretto sviluppo. La rivalutazione periodica del bambino in dieta di esclusione è necessaria per valutare l'eventuale raggiungimento della tolleranza, e nel caso in cui questa non sia ancora raggiunta, l'adeguamento della dieta ai fabbisogni nutrizionali che si modificano con l'età. Il follow-up permette inoltre di valutare la compliance alla dieta ed eventuali bisogni da parte della famiglia. Date le difficoltà oggettive delle diete di esclusione nel management dell'AA, numerosi trials clinici sono in corso di sperimentazione per definire nuove strategie terapeutiche volte a migliorare l'approccio all'allergia alimentare sia in ambito terapeutiche che preventivo. Nuove recenti indagini hanno portato alla luce farmaci biologici come anticorpi monoclonali anti-IgE diretti contro recettori per le IgE espressi sia sui mastociti che sui basofili che sembrano ridurre l'espres-

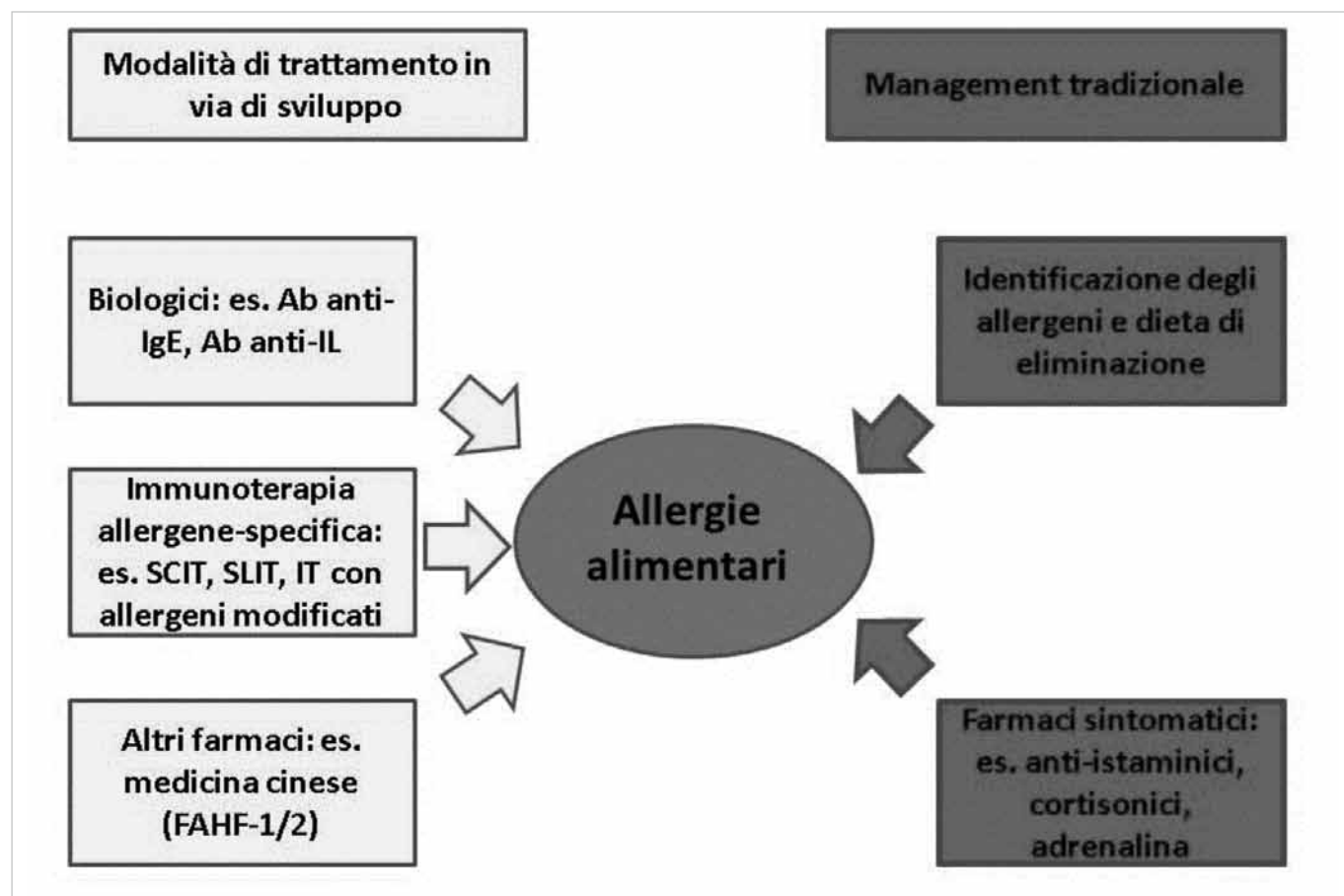


Fig. 1.

sione sulla superficie cellulare e di conseguenza anche la risposta degranulatoria e il rilascio di istamina in circolo responsabile della reazione allergica. Questa terapia sembra tuttavia più funzionale se intrapresa preventivamente ad una immunoterapia allergene specifica perché capace, sembra, di aumentarne significativamente l'efficacia e la sicurezza. Altra strada percorribile è quella dell'immunoterapia allergene specifica, per la quale vi sono già risultati concreti incoraggianti, volta a controllare la reazione allergica scatenata dall'assunzione di un determinato alimento inducendo così nel tempo una tolleranza immunologica con il controllo dei sintomi e la minor necessità di ricorrere ai farmaci di uso comune per il trattamento sintomatico. Oltre ai suddetti approcci terapeutici, diversi studi stanno analizzando la possibilità di modificare gli allergeni tradizionali utilizzati per l'immunoterapia per ridurre i rischi di anafilassi ed aumentare la possibilità di raggiungere la tolleranza.

Bibliografia

- ¹ Burks AW, Jones SM, Boyce JA, et al. *NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population*. Pediatrics 2011;128:955-65.
- ² Christie L, Hine RJ, Parker JG, et al. *Food allergies in children affect nutrient intake and growth*. J Am Diet Assoc 2002;102:1648-51.
- ³ Flammarion S, Santos C, Guimber D, et al. *Diet and nutritional status of children with food allergies*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:161-5.
- ⁴ Eggesbo M, Botten G, Stigum H. *Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents*. The Journal of Pediatrics 2001;139:583-7.
- ⁵ Puntis JWL. *Malnutrition and Growth*. JPGN 2010;51(Suppl. 3):S125-26.
- ⁶ Mofidi S. *Nutritional management of pediatric food hypersensitivity*. Pediatrics 2003;111:1645-53.
- ⁷ Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, et al. *Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement*. Ital J Pediatr 2014;40:1.
- ⁸ Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, eds. *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents, Third Edition*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2008.
- ⁹ Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. *Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:342-7.
- ¹⁰ Lemon-Mulè H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:97.
- ¹¹ Jones SM¹, Pons L, Roberts JL, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:292-300.

Il management dell'enterocolite allergica: tra dubbi (molti) e certezze (poche)

G. Monti

La food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) è una forma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile talora di quadri clinici molto severi, che esor-

disce generalmente nel primo anno di vita e la cui diagnosi viene spesso posta con notevole ritardo, sia perché poco conosciuta, sia perché essa pone problemi di diagnosi differenziale con altre forme cliniche, di natura allergica e no, tipiche di questa fascia di età. Una volta diagnosticata, questa forma presenta poi una serie di problematiche legate alla sua gestione, nel medio e nel lungo periodo. Non esistono a questo proposito vere e proprie linee-guida, ma soltanto raccomandazioni nate dall'esperienza di alcuni autori ¹⁻³ e su alcuni aspetti il pediatra allergologo che si trova a gestire il paziente può essere messo in difficoltà.

Uno degli aspetti del management di questi bambini è rappresentato dalla prevenzione delle assunzioni accidentali e dal trattamento delle reazioni che ad esse conseguono. A questo proposito, i genitori e più in generale i caregivers (ivi incluso il personale delle scuole, essenzialmente di Nidi e Materne) devono essere istruiti a evitare con attenzione l'alimento trigger e le sue fonti nascoste e devono essere dotati di un piano d'azione in caso di assunzione accidentale; si dovrebbe inoltre consegnare loro una lettera "ad hoc" per i medici di primo soccorso (118, DEA), che anche in pazienti con FPIES nota non sempre sono in grado di riconoscere la recidiva di forma acuta e di instaurare prontamente la corretta terapia. Questa è costituita essenzialmente dalla reidratazione, che solo nelle forme più lievi è possibile attuare per os, ma che nella maggior parte dei casi deve avvenire il più presto possibile per via EV, unitamente alla somministrazione di corticosteroidi. In caso di grave ipotensione e/o shock può essere utilizzata l'adrenalina, che secondo l'esperienza di alcuni autori non è tuttavia efficace nel ridurre sintomi quali vomito e letargia ¹. Promettente sembra l'utilizzo dell'ondansetron [4], che necessita tuttavia di ulteriori studi. Nella FPIES da allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) deve essere scelta la formula ipoallergenica più idonea in caso di scarsità o assenza del LM. Gli idrolisati estensivi di caseina (eHF) sono indicati come prima scelta e in caso di intolleranza a questi ultimi si dovrà prescrivere una formula di aminoacidi ¹. Nella nostra esperienza di 14 lattanti con FPIES da APLV, in 2 abbiamo osservato una reazione all'eHF (vomito ripetuto, pallore, lieve ipostenia) 3 ore dopo la prima introduzione, analogamente a quanto già segnalato da Sicherer in 1/13 pazienti con FPIES da APLV ⁵. Ci si può pertanto porre il dubbio se sia opportuno effettuare tale introduzione sempre in ambiente protetto, punto su cui non vi sono dati o indicazioni in letteratura. La soia invece dovrà essere sempre inserita in ospedale ¹, in quanto alimento ad alto rischio di FPIES, anche se l'associazione tra FPIES da LV e da soia è stata recentemente ridimensionata dalle osservazioni di alcuni autori ^{6,7}. Non sono disponibili a oggi dati in merito all'utilizzo e alla tollerabilità degli idrolisati estensivi di riso (RHF), che potrebbero costituire un'alternativa agli eHF qualora questi non fossero tollerati, ma che sollevano dubbi in virtù del fatto che il riso è il primo tra gli alimenti solidi causa di FPIES.

In caso di allattamento al seno, giacché è raro ma possibile che le proteine allergeniche passate attraverso il LM siano causa di FPIES ^{8,9}, la madre nutrice dovrà essere messa a dieta priva dell'alimento offending, ma secondo quanto suggerito ¹ solo qualora il lattante presenti sintomi acuti o cro-

nici in relazione all'assunzione materna. Anche su questo punto possono sorgere dubbi nel medico e ansia nei genitori, soprattutto quando il bambino ha presentato una forma di FPIES molto severa con ipotensione e shock.

Uno degli aspetti forse più difficoltosi nel management della malattia è rappresentato dalle decisioni in merito alla prima introduzione di alimenti "a rischio" di FPIES ancora non inseriti nella dieta del bambino, che riguardano la scelta di tali alimenti, il momento più indicato per l'introduzione (prima o dopo l'anno di età) e la sede di quest'ultima (a casa o in ambiente protetto), oltre all'eventuale disponibilità di un accesso venoso ogniqualvolta l'inserimento avvenga in ospedale. Non esistono a questo proposito studi, ma solo raccomandazioni di alcuni autori¹⁻³, basate sull'esperienza di ciascuno di essi e non univoche. I test allergologici specifici non hanno com'è noto alcuna utilità nel guidare tutte queste scelte, in quanto la loro negatività non esclude che il paziente possa presentare una reazione alla loro prima introduzione.

Anche l'introduzione nella dieta di alimenti (es latte e uovo) cotti e la loro tollerabilità in questi pazienti necessita di ulteriori studi, se pure vi siano segnalazioni in letteratura a favore di tale tentativo^{1,10}.

La valutazione dell'acquisizione di tolleranza, da effettuarsi sempre in ambiente protetto, deve avvenire ogni 18-24 mesi secondo quanto suggerito¹, ma per lo meno per alcuni pazienti nella nostra esperienza questa è stata raggiunta anche dopo 12 mesi dall'ultima reazione o dall'ultimo test di provocazione orale (TPO). Le percentuali di tolleranza variano però molto a seconda dei dati della letteratura e sono decisamente diverse da alimento ad alimento, per cui non è sempre agevole decidere il momento "giusto" per sottoporre il paziente al TPO.

Poiché è stata segnalata la possibilità che nel tempo il paziente presenti una positività delle sIgE e/o degli SPT per l'alimento offending (c.d. *FPIES atipica*), prima di sottoporlo al TPO è opportuno comunque ripetere i test allergologici specifici, la cui positività sarebbe predittiva di persistenza della reattività allergica e/o di reazioni severe e talora di switch in reazioni tipiche IgE-mediate¹.

In alcuni lattanti infine affetti da FPIES multipla (es. da allergia a più cereali, da allergia a latte e cereali, etc) è necessario un attento management nutrizionale, al fine di evitare deficit e malnutrizione.

Bibliografia

- 1 Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature*. J Allergy Clin Immunol In Practice 2013;1:317-22.
- 2 Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. *Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome*. Curr Opin Pediatr 2012;24:739-45.
- 3 Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory*. Expert Rev Clin Immunol 2013;9:707-15.
- 4 Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. *Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome*. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1219-20.
- 5 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. *Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome*. J Pediatr 1998;133:214-9.

- 6 Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. *The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to CM: a largescale, prospective population-based study*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:647-53.
- 7 Mehr S, Kakakios A, Friith K, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience*. Pediatrics 2009;123:e459-64.
- 8 Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:679-80.
- 9 Tan J, Campbell D, Mehr S. *Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant-an uncommon entity*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:873.
- 10 Miceli Sopo S, Buonsenso D, Monaco S, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and well cooked foods: A working hypothesis*. Allergol Immunopathol 2013;41:346-8.

La desensibilizzazione orale per alimenti: a che punto siamo?

L. Caminiti, F. Chiera, G.B. Pajno

Dipartimento di Pediatria, UOS Allergologia Pediatrica. Policlinico Universitario Messina

Il trattamento delle allergie alimentari consiste nella completa esclusione dalla dieta dell'allergene offendente e nell'impiego di terapie di emergenza (adrenalina)^{1,2}. L'esclusione rigorosa dell'allergene, pur mettendo in atto una costante vigilanza e attive precauzioni, è difficile da realizzare dal momento che i più comuni allergeni alimentari sono ubiquitari nella dieta, ed alcuni ingredienti non sono chiaramente esplicitati nelle etichette degli alimenti. L'ingestione accidentale può realizzarsi anche nel paziente più attento e accompagnarsi a reazioni severe³. Ne risulta un impatto significativamente negativo sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia⁴, addirittura più severo che in molte altre malattie croniche dell'infanzia^{5,6}. Pertanto, anche alla luce della crescente prevalenza delle allergie alimentari, soprattutto delle forme persistenti è necessario sviluppare terapie sicure ed efficaci che consentano una remissione definitiva di questa patologia frequente ed in costante aumento nella popolazione pediatrica. Per tale motivo, negli ultimi decenni, è stata sperimentata la possibilità di praticare una terapia desensibilizzante orale nei soggetti con allergia alimentare. La desensibilizzazione orale per alimenti è la capacità di tollerare la sostanza allergica dopo il trattamento che consiste nella somministrazione orale, reiterata nel tempo, dell'allergene causale, partendo da dosi minime dell'alimento, che vengono progressivamente incrementate, con l'obiettivo di ottenere il miglioramento della sintomatologia clinica nel soggetto allergico. Lo scopo è quello che l'organismo "toller" l'alimento a cui è allergico. La tolleranza è la capacità del sistema immunitario di impedire una reazione allergica verso un alimento, anche se la sua assunzione viene sospesa temporaneamente⁷. Descritta per la prima volta nel 1908 da Mc Ewen⁸, l'immunoterapia orale (OIT) è attualmente il trattamento più attivamente ed ampiamente impiegato nell'ambito delle allergie alimentari persistenti IgE mediate. Esistono protocolli differenti, che di solito prevedono una fase iniziale di *induzione* più o meno rapida della dose, seguita da una fase di *mantenimento*, più lenta sino

al raggiungimento della dose desiderata. L'OIT si basa sul presupposto che l'esposizione orale/intestinale ad antigeni normalmente induca la tolleranza.

Attualmente sono utilizzate differenti vie di somministrazione dell'immunoterapia: orale (OIT), sublinguale (SLIT), Epicutanea (EPIT).

Per l'immunoterapia orale (OIT) viene utilizzato l'alimento fresco o naturale.

Nell'immunoterapia sublinguale (SLIT), l'estratto allergenico liquido del cibo viene somministrato per via sublinguale, tenuto in bocca per qualche minuto e poi sputato oppure ingerito.

La via epicutanea prevede la somministrazione dell'allergene tramite una patch epicutaneo contenente allergeni solubilizzati. Da studi preliminari la tecnica appare sicura ma sono necessari ulteriori indagini per esaminarne l'efficacia e stabilire le dosi massime impiegabili a livello epicutaneo e tollerate oralmente.

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 (fenotipo) da desensibilizzare. Dopo la pubblicazione di studi non controllati, che hanno riacceso l'interesse sulla terapia attiva dell'allergia alimentare⁹, diversi trials controllati hanno dimostrato che l'OIT con latte è efficace nel desensibilizzare pazienti con allergia al latte vaccino. Nel 2004, Meglio et al., hanno descritto un protocollo OIT, della durata di 6 mesi, in pazienti allergici al latte vaccino, con l'obiettivo di permettere ai pazienti di tollerare una dose giornaliera di 200 ml (6.700 mg) di latte vaccino¹⁰. In uno studio controllato contro placebo più ampio di Longo et al., sono stati arruolati 60 pazienti con allergia grave al latte, tutti con livelli di IgE specifiche per latte superiori a 85 kUA/L. Il protocollo consisteva in una "fase rush" della durata di 10 giorni e svolta in ospedale durante la quale venivano offerte dosi crescenti di latte diluito giornalmente. La fase a domicilio consisteva in un aumento di 1 mL ogni due giorni e l'aumento in percentuale della dose è stato personalizzato anche in base alla severità e alla frequenza di eventi avversi. In considerazione dei significativi rischi per la sicurezza del paziente si impone, soprattutto durante la fase iniziale, un attento monitoraggio clinico da parte di personale medico qualificato in ambiente protetto con possibilità di pronto ricorso a farmaci d'emergenza, che possono risultare salvavita in caso di reazioni anafilattiche severe¹¹.

Nello studio di Pajno G et al si è visto come dopo aver raggiunto la desensibilizzazione orale alle proteine del latte vaccino con l'OIT, un regime di mantenimento che prevede l'assunzione di latte due volte a settimana è risultato parimenti efficace ad un regime di assunzione giornaliera¹².

Altri studi sono stati effettuati con l'Uovo e con le Arachidi. Nello studio OIT- uovo condotto da Buchanan et al. il paziente con il più alto livello di IgE dello studio è stato desensibilizzato senza reazioni avverse¹³.

Nello studio OIT-arachidi condotto da Blumchen et al. i pazienti che non sono riusciti a raggiungere l'obiettivo di 500 mg di alimento avevano una mediana di IgE specifiche

per arachidi pari a 212 kUA/L (range: 14.3-2,071 kUA/L), mentre i pazienti che hanno tollerato 500 mg di arachide o più avevano una mediana di riferimento specifico arachidi IgE di 9,1 kUA/L (range: 2,97-27 kUA/L) (14).

Lo studio della Nadeau, il primo ad usare un anticorpo monoclonale anti IgE: omalizumab in combinazione con OIT per latte, ha dimostrato che un tale approccio di combinazione sia sicuro e fattibile, e potrebbe favorire la desensibilizzazione veloce dei pazienti con allergie alimentari, senza un aumento delle reazioni allergiche¹⁵.

L'interesse per l'immunoterapia per alimenti è dimostrato dalla pubblicazione di due meta- analisi rispettivamente per il latte e le arachidi, da revisioni degli studi sinora portati a termine¹⁶⁻¹⁸.

Criteri di inclusione per inserire un bambino nel protocollo di desensibilizzazione orale per alimenti:

- Essere sicuri che egli sia ancora allergico e non abbia già acquisito spontaneamente la tolleranza;
- Presenza di accertata Allergia IgE mediata;
- Disponibilità di assistenza di emergenza o rianimatoria di pronto intervento;
- Acquisizione del consenso informato;
- Assenza di comorbidità gravi.

L'OIT può desensibilizzare con successo un gran numero di pazienti senza gravi morbilità o mortalità. I dati sul rischio di eventi pericolosi per la vita, però, sono limitati. Un prolungato follow-up e un campione più numeroso di pazienti sono necessari prima di verificare il grado di sicurezza a lungo termine dell'immunoterapia. L'OIT potrebbe offrire una nuova terapia efficace per i pazienti con allergia alimentare IgE mediata. Futuri studi tuttavia, devono concentrarsi sullo sviluppo di un protocollo standardizzato e sicuro, e ragionevolmente facile da eseguire. Il protocollo finale dovrà formalizzare criteri specifici di inclusione, le dosi di trattamento, dosi di mantenimento e follow-up ottimale.

Bibliografia

- 1 Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl. 2):S116-S125.
- 2 Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. *Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study*. Pediatrics 2012;130:e25-e32.
- 3 Yu JW, Kagan R, Vereault N, et al. *Accidental ingestions in children with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:466-72.
- 4 Cohen BL, Noone S, Munoz-Furlong A, et al. *Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1159-63.
- 5 Gupta RS, Springston EE, Smith B, et al. *Food allergy knowledge, attitudes, and beliefs of parents with food-allergic children in the United States*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:927-34.
- 6 Cummings AJ, Kinbb RC, King RM, et al. *The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review*. Allergy 2010;65:933-45.
- 7 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.
- 8 Mc Ewen LM. *Hyposensitization*. In: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. *Food allergy and intolerance*. London: Baillier Tindall 1987, pp. 985-94.
- 9 Patriarca G, Nucera E, Roncollo C, et al. *Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results*. Aliment Pharmacol 2003;17:459-65.

- ¹⁰ Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.
- ¹¹ Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral intolerance induction in children with severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
- ¹² Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, et al. Comparison between two maintenance feeding regimens after successful cow's milk oral desensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:376-81.
- ¹³ Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
- ¹⁴ Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83-91.
- ¹⁵ Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1622-4.
- ¹⁶ Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, et al. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009014.
- ¹⁷ Yeung JP, Kloda LA, Mc DeVitt J, et al. Oral Immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009542.
- ¹⁸ Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:318-23.

Giovedì 3 aprile 2014 • ore 14,30-17,30
SALA C

Diagnostica allergologica

Moderatori
Luigi Calzone, Mara De Amici

Dal bianco al nero alle sfumature di grigio: allergici al cotto al crudo - all'uovo

B. Cuomo

È noto che la cottura modifica l'allergenicità di alcuni alimenti e in particolare riduce quella dell'uovo. I meccanismi per cui ciò accade sono complessi e dovuti a diversi fattori. Il calore altera o distrugge del tutto gli epitopi conformazionali, provoca l'aggregazione delle proteine, le rende insolubili e maggiormente aggredibili dalle proteasi gastrointestinali. La capacità delle IgE specifiche di individuare i siti di legame si riduce.

Il processo è probabilmente influenzato dal tipo di cottura (per esempio al forno piuttosto che in acqua bollente), dalla durata della stessa e dal grado di temperatura. Quando poi la cottura avviene in matrice di grano e per lungo tempo come per i prodotti da forno, le proteine dell'uovo vengono coinvolte in reazioni chimiche con i grassi e gli zuccheri e rese così meno accessibili al sistema immunitario del soggetto allergico¹.

Un ruolo centrale è anche svolto dalla capacità soggettiva di reagire verso certi tipi di proteine piuttosto che altre e di produrre IgE specifiche verso epitopi conformazionali piuttosto che lineari.

I pazienti allergici all'ovalbumina, quantitativamente il principale allergene dell'uovo, hanno maggiori probabilità di tollerare l'alimento cotto dal momento che il calore la denatura; minori probabilità hanno invece i pazienti con IgE specifiche per ovomucoide, proteina termoresistente, altamente glicosilata e dotata di tre domini resi stabili da ponti disolfuro².

In letteratura gli studi che valutano la tollerabilità dell'uovo cotto in bambini allergici all'alimento crudo sono piuttosto differenti tra loro: per il disegno (prospettici/retrospettivi) per l'età della popolazione arruolata, per il tipo di cottura (bol-

lito o cotto al forno) e per le quantità di uovo somministrate durante il Test di Provocazione Orale (da 1/6 di uovo a un uovo intero). Sono comunque tutti d'accordo nell'affermare che una discreta percentuale di soggetti allergici all'alimento crudo può assumerlo quando cotto senza problemi. Questa percentuale si aggira intorno al 50-73%³ ed aumenta quando si considerano gli studi retrospettivi (83% e 92%)^{4,5}.

Se si selezionano gli studi prospettici migliori, quelli che eseguono oltre al Test di Provocazione Orale (TPO) con uovo cotto, anche il test con uovo crudo per confermare la presenza di allergia, quelli con un dropout out inferiore al 20% e che utilizzano per il TPO una procedura in doppio cieco (DBPCFC), ci accorgiamo che in realtà la percentuale di pazienti in grado di tollerare l'alimento cotto si riduce ad un valore intorno al 40%^{6,7}. Va anche detto però che selezionando in questo modo gli studi si ottengono lavori in cui il TPO è eseguito con uovo bollito e non in matrice di grano ed è possibile che sia piuttosto il tipo di cottura a determinare una riduzione dei soggetti tolleranti.

Anche se al momento non ci sono studi in grado di stabilire l'importanza clinica dei diversi tipi di processazione, l'opinione condivisa da più autori è che la cottura al forno in matrice di grano (come ad esempio nel muffin) renda l'uovo maggiormente tollerabile rispetto ad altre modalità di cottura. Se si valutano i lavori presenti in letteratura considerando la tolleranza rispetto al tipo di cottura, indipendentemente dal disegno dello studio, la percentuale di tolleranza oscilla tra il 39 e il 67% se l'uovo utilizzato è stato bollito mentre oscilla tra il 63 e il 92% se è stato utilizzato l'uovo cotto al forno. Questo farebbe pensare che l'uovo cotto al forno sia meno allergizzante di quello bollito, anche se bisogna sottolineare che la quantità di uovo somministrata nei prodotti cotti al forno è solitamente inferiore a quella somministrata con l'uovo bollito.

Almeno al momento attuale non è possibile individuare chi, tra i bambini allergici, ha maggiori chance di superare il TPO con uovo cotto. Nessun dato relativo alla storia clinica dei pazienti è in grado di predire quali soggetti siano più probabilmente capaci di tollerare il cotto^{8,9}, ad esempio non sono predittivi dell'andamento del TPO la presenza di asma né la storia di una pregressa reazione grave^{6,10}.

Purtroppo neanche il dosaggio delle IgE specifiche o i prick test sono di aiuto in tal senso. Per quanto riguarda le IgE specifiche per albume o per le molecole allergeniche, sebbene la media dei valori appaia significativamente diversa tra i soggetti reattivi rispetto ai baked egg-tollerant, anche tenendo conto dei diversi tipi di cottura (bollitura o cottura al forno in matrice di grano) e dell'età, la letteratura ha proposto cut-off diagnostici molto diversi tra loro e nessuno di questi appare oggi consigliabile per la diagnosi della allergia all'uovo cotto. Va detto però che i cut-off delle IgE specifiche per albume proposti per l'uovo cotto sono in generale superiori a quelli proposti per l'uovo crudo (6 kU/L¹¹).

Utilizzando gli estratti commerciali per gli SPT solo due studi, quello di Dieguez¹² e quello di Bartnikas⁵ hanno proposto dei cut-off diagnostici per albume, rispettivamente di 9 mm e 25 mm e solo lo studio di Tan¹³ un cut-off diagnostico di 11 mm per Ovomucoide. Le differenze piuttosto marcate nei diametri medi del pomfo sono probabilmente causate dalla differente cottura e/o quantità di uovo somministrata. Tutto ciò non permette a oggi di proporre un cut-off diagnostico degli SPT né per albume né per le molecole allergeniche. In linea di massima tuttavia è probabile che il cut off per albume sia molto superiore a quei 7 mm dimostrati per l'assunzione di uovo crudo nei bambini di età superiore ai 2 anni¹⁴.

Concludendo tra gli allergici all'uovo vi è un'elevata percentuale di pazienti in grado di assumere l'alimento cotto. I soggetti baked egg-tollerant vanno ricercati indipendentemente dalla storia clinica e dal risultato delle IgE specifiche, eseguendo il Test di Provocazione Alimentare in ambiente protetto e sotto controllo medico per il rischio di reazioni allergiche anche severe^{8,10}.

Il vantaggio di testare la tolleranza all'uovo cotto è ovviamente legato alla possibilità successiva di liberalizzare almeno in parte la dieta in quei soggetti altrimenti costretti a seguire un'alimentazione rigorosamente priva dell'alimento, ciò determina un miglioramento della qualità di vita, un incremento dell'apporto nutrizionale e inoltre riduce nei genitori il timore di reazioni allergiche dando al bambino la percezione di condurre una vita normale.

Nel complesso la liberalizzazione della dieta verso il uovo cotto appare sostanzialmente ben tollerata ed è priva di effetti indesiderati sulla crescita, sulla permeabilità intestinale e sull'andamento clinico di altre patologie allergiche associate.

Oltre a questo, è stato osservato che l'assunzione di uovo cotto negli allergici al crudo è in grado di determinare le stesse modificazioni determinate dalla desensibilizzazione orale: si riducono in modo significativo i valori di partenza delle IgE specifiche, dei rapporti OVA ed OVM-IgE/IgG₄ e dei prick test, mentre aumentano le IgG₄¹⁵.

Bibliografia

- 1 Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, et al. *Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report*. Food Chem Toxicol 2007;45:1116-22.
- 2 Shin M, Han Y, Ahn K. *The Influence of the Time and Temperature of Heat Treatment on the Allergenicity of Egg White Proteins*. Allergy Asthma Imm Res 2013;5:96-101.
- 3 Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg*. JACI 2008;122:977-83.
- 4 Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al. *Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis gene rating observations*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:414-5.
- 5 Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, et al. *Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg*. JACI 2013;1:354-60.
- 6 Ando H, Moverare R, Kondo Y, et al. *Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy*. JACI 2008;122:583-8.
- 7 Alessandri C, Zennaro D, Scala E, et al. *Ovomucoid (Gal d1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and increase risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation*. Clinical et Experimental Allergy 2012;42:441-50.
- 8 Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, et al. *Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1682-4.
- 9 Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, et al. *Role of specific IgE and Skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg*. Allergy Asthma Proc 2012;33:275-81.
- 10 Turner PJ, Mehr S, Joshi P, et al. *Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study*. Pediatr Allergy Immunol 2013;1-6.
- 11 Sampson HA, Ho DG. *Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.
- 12 Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, et al. *Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children*. Clinical and Experimental Allergy 2009;39:1575-84.
- 13 Tan J, Campbell DE, Turner PJ, et al. *Baked egg food challenge – clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy*. Accepted for publication 10.1111/cea.12153
- 14 Nowak-Węgrzyn A, Amal H, Assa'ad AH, et al. *Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: Oral food challenge testing*. J Allergy Clin Immunol 2009;123(Suppl. 6):S365-83.
- 15 Leonard AS, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children*. JACI 2012;130:473-80.

Allergeni molecolari nella pratica clinica: quando, quali e perché nelle allergie al latex e insetti

G. Cavagni
Parma, Roma

Lattice (latex)

Il lattice di gomma deriva dalla linfa latteata dell'albero della gomma, *Hevea brasiliensis*, pianta tropicale del genere delle euforbiacee. Il suo uso sempre più frequente nella produzione di oggetti di comune utilizzo ha fatto emergere in modo crescente l'allergia a questa sostanza.

Il lattice è costituito da una miscela di sostanze che contiene: il 33% di cis-1,4 poliisoprene, di per se non allergizzante e responsabile delle proprietà fisiche della gomma; il 2% di resina; il 65% di H₂O; il 2% di proteine.

Al momento attuale sono state individuate 13 molecole proteiche come allergeni del lattice, denominate Hev b: Hev b1 (fattore di allungamento della gomma), Hev b2, Hev b3 (piccola particella proteica della gomma), Hev b5 (proteina acidica), Hev b6.01 (pro-eveina), Hev b6.02 (eveina), Hev b8 (profilina), fino a Hev b13.

La sensibilizzazione al lattice avviene al contatto con materiali sanitari come guanti di gomma, cateteri, tubi, maschere, lacci emostatici, ma anche oggetti comunemente concessi ai bambini come succhiotti, tettarelle, palloni e palloncini, adesivi. Anche materassi ad aria e alcuni tipi di tappeti e stuoie possono contenere lattice. La sensibilizzazione al lattice può manifestarsi da 6 mesi a 15 anni dall'inizio del contatto.

Le manifestazioni sono quasi sempre da contatto. Alcune volte si hanno sintomi respiratori da inalazione della polvere di lattice che si libera dall'oggetto utilizzato.

Reazioni crociate

Fonte di preoccupazione è anche l'osservazione di reazioni crociate tra questa proteina naturale e alcuni alimenti come banana e kiwi (meno frequentemente uva, albicocca, ananas, ecc.): i soggetti allergici al lattice reagiscono a questi alimenti come all'allergene, perché le rispettive proteine presentano caratteristiche simili, anche se non sono le stesse.

Le molecole con caratteristiche allergizzanti sono:

- Hev b1 (fattore di allungamento della gomma), Hev b2, Hev b3 (piccola particella proteica della gomma); Hev b5 (proteina acidica), Hev b 6.01 (pro-eveina), Hev b6.02 (eveina), Hev b8 (profilina);
- Hev b1, Hev b3, Hev b6.01 e Hev b6.02 sono gli allergeni maggiori dei soggetti con spina bifida; i pazienti positivi hanno allergia molto grave al lattice;
- Hev b5, Hev b6.01, Hev b6.02 sono gli allergeni maggiori degli operatori sanitari;
- Hev b5 può dare reazioni molto gravi anche mangiando kiwi e patata;
- Hev b6.01 può dare reazioni crociate mangiando avocado e banana;
- Hev b6.02 è associata con la cosiddetta sindrome frutta-lattice vera da allergia al lattice, ma i pazienti allergici a questa proteina possono avere reazioni mangiando banana, avocado, kiwi, castagna, patata, pomodoro, melanzana; Hev b 6.02 è una proteina termolabile, motivo per cui questi cibi perdono le loro proprietà allergiche; dopo trattamento per 15 minuti a 100° C; ciò spiega come mai la sindrome frutta-lattice sia correlata solo al consumo di frutta cruda;
- Hev b8 (profilina) non è associata con un'allergia primaria al latex. Come panallergene della famiglia delle profiline ha scarsa rilevanza clinica: infatti i soggetti reattivi a questa proteina possono, in genere, essere sottoposti a interventi chirurgici in ambiente normale (non latex free); hanno solo il rischio di sindrome orale allergica (SOA)

con altre profiline e asma per allergia crociata a graminacee e betulla.

Imenotteri

Gli allergeni principali del veleno di ape sono la fosfolipasi A2 (Api m 1), la ialuronidasi e la fosfatasi acida. Quelli principali dei Vespidi sono: la fosfolipasi A1, la ialuronidasi, che presenta circa il 50% d'identità di sequenza con il suo omologo degli Apidi 1; l'antigene 5, che è presente nel veleno di tutti i Vespidi. Generalmente i fenomeni di cross-reattività tra *Vespa*, *Vespula* e *Dolichovespula* sono molto frequenti, mentre è minore la cross-reattività tra Polistini e Vespini. Tra i Polistini la cross-reattività è frequente per le diverse specie europee.

La diagnostica tradizionale utilizza estratti naturali interi di veleno purificato, contenenti miscela standardizzata a 100 µg/mL di componenti allergeniche; mentre il ricorso a singole molecole allergeniche ricombinanti consente una maggiore specificità.

La *Component-Resolved Diagnosis* (CRD) permette di rilevare IgE specifiche a singole molecole, consentendo una diagnosi altamente specifica per ciascun paziente di un profilo di reattività individuale, distinguendo le molecole del singolo veleno causa della reazione allergica da quelle cross-reattive.

I vantaggi di utilizzare singole componenti allergeniche è quello di attuare un'accurata scelta del veleno da utilizzare per l'immunoterapia specifica, in particolare, nei casi dubbi con doppia sensibilizzazione ape/vespa.

La ialuronidasi (HYA) (Ves v 2) è stata a lungo considerata come marcatore principale dell'ape e della vespa, responsabile di doppia positività, in quanto tra i due allergeni omologhi esiste il 50% di sequenza identica.

La letteratura ha messo in evidenza come il legame tra HYA e IgE specifiche sia spesso dipendente dai cosiddetti cross-reactive carbohydrate determinants (CCD), indagando la reale positività a tale allergene in soggetti allergici unicamente al veleno di *Vespula* (*Yellow jacket*, YJ) oppure aventi una doppia positività *in vitro* per ape e *Vespula*. Infatti la YJ-HYA nell'allergia alla *Vespula*, è da considerare un allergene minore, riconosciuto solo dal 10-15% dei soggetti allergici. Al contrario l'antigene 5 (Ves v 5) e la fosfolipasi A1 (Ves v 1) sono riconosciuti da circa il 90% dei pazienti di entrambi i gruppi, ed insieme hanno identificato il 97% dei pazienti realmente sensibili a YJ. Quindi la CRD svolta con l'antigene 5 (Ves v 5) e la fosfolipasi A1 (Ves v 1) è virtualmente in grado di identificare i pazienti allergici al veleno di *Vespula*. Una doppia positività ape/vespula *in vitro* accade più frequentemente nei soggetti allergici all'ape rispetto ai soggetti sensibilizzati alla vespula; probabilmente a causa della maggior glicosilazione degli allergeni maggiori dell'ape (fosfolipasi A2, ialuronidasi, fosfatasi acida).

Una doppia positività *in vitro* per Api m1 e Ves v5 indica una reale doppia sensibilizzazione clinica e, pertanto, la necessità di una immunoterapia specifica con entrambi i veleni.

Per distinguere una sensibilizzazione a polistini piuttosto che a vespule, è necessario ricordare come gli allergeni maggiori di questi due veleni sono, seppur omologhi, notevolmente distanti a livello filogenetico. Sembra possibile dunque stabilire la reale sensibilizzazione dosando le IgE specifiche verso l'antigene 5 dei due veleni: Ves v 5 e Pol d 5.

La CRD applicata alla diagnostica allergologica per veleno di Imenotteri sembra virtualmente in grado di risolvere in modo rapido ed efficace tutti quei casi di multipla sensibilizzazione:

- l'allergene non glicosilato rApi m 1, riconosciuto dal 97% dei soggetti allergici all'ape e dal 17% degli allergici alla *Vespula*, è il marcatore specie-specifico ideale per l'allergia al veleno di ape;
- gli allergeni Ves v 1 e Ves v 5, identificati dal 97% dei

soggetti allergici alla *Vespula*, sono i marcatori primari dell'allergia alla vespa;

- la determinazione delle IgE specifiche per allergeni contenenti N-glicani, quali la bromelina, MUXF3 (epitopo glicosilato della bromelina) oppure nApi m1, identifica la presenza di anticorpi per i CCDs, responsabili di circa il 50% delle false doppie positività *in vitro* per Ape e *Vespula*.

Giovedì 3 aprile 2014 • ore 10,00-13,00

SALA D

Naso e dintorni

Moderatori

Marco Benazzo, Giovanni Felisati

Rinite: linee guida

D. Minasi*, E. Pitrolo**

* UOC Pediatria - ASP di Reggio Calabria; ** Università di Messina, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Scuola di Specializzazione in Pediatria

La rinite è una patologia comune sia nell'infanzia che nell'adolescenza. La sua prevalenza è in aumento così come i costi socio sanitari che sono rilevanti.

Pur non essendo una malattia grave la rinite rappresenta di frequente un problema, non solo per l'impatto negativo che può avere sul benessere psico-fisico del paziente e sulle prestazioni scolastiche e lavorative, ma anche per le patologie a cui può associarsi.

La rinite infatti è spesso legata all'asma e costituisce un fattore di rischio per la sua insorgenza. Oltre all'asma possono associarsi alla rinite numerose altre malattie quali la rino-sinusite, la poliposi nasale, l'otite, le alterazioni maxillo-facciali etc.

Negli ultimi 15 anni sono state sviluppate numerose linee guida sul management di questa patologia la cui divulgazione e applicazione ha contribuito a migliorare la gestione clinica dei pazienti.

La prima, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)* pubblicata nel 2001, che ha proposto una innovativa classificazione della rinite allergica in base alla persistenza ed alla severità dei sintomi, ha posto l'accento sulle co-morbidità come fattore chiave nel trattamento della rinite e sottolineato l'importanza della collaborazione di tutti gli stakeholders interessati al problema, compresi medici di base e pazienti, nell'implementazione delle linee guida.

Versioni di aggiornamento sono state pubblicate successivamente. In particolare quella del 2010, basata sul Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) in totale indipendenza da interessi privati, è stata diffusa in più di 50 nazioni.

Una più recente revisione di questo documento pubblicata nel 2012 ha tuttavia evidenziato come la classificazione

non sia pienamente corrispondente all'esigenze del paziente, che esistono ancora problemi non risolti relativi alla definizione dei diversi fenotipi della RA e dei corrispondenti meccanismi fisiopatologici, all'applicabilità globale del documento anche in setting non specialistici, alla necessità di un continuo aggiornamento delle linee guida stesse e di un confronto con altri documenti analoghi.

Una position paper sulla rinite in età pediatrica è stata invece recentemente messa a punto dall'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Taskforce on Rhinitis in Children* in considerazione della mancanza di documenti specifici nonostante la grande prevalenza della rinite nel bambino e nell'adolescente e le differenze con la rinite dell'adulto.

Il documento, che classifica la rinite del bambino in allergica, infettiva e non allergica-non infettiva, fornisce delle importanti raccomandazioni evidence-based sia sulla diagnosi che sulla terapia ma mette anche in evidenza come esistano ancora diversi punti da chiarire nella gestione globale della rinite in età pediatrica.

In particolare richiede un ulteriore approfondimento il ruolo delle infezioni virali nell'eziologia della rinite allergica, l'identificazione dei pazienti in cui la rinite progredisce in asma, il valore potenziale della component-resolved diagnosis nella valutazione dei bambini con rinite, così come sono necessari studi controllati sull'efficacia della SCIT e sul costo efficacia della SIT, sulle riniti non allergiche-non infettive e lo sviluppo di terapie efficaci per quel piccolo ma importante gruppo di bambini con rinite non controllata nonostante utilizzo di un terapia massimale.

Bibliografia

- ¹ International Rhinitis Management Working Group. *International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis*. Allergy 1994;49(suppl):1-34.
- ² Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. *Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis*. EAACI Position paper. Allergy 2000;55:116-34.

- ³ Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care*. Prim Care Respir J 2006;15:20-34.
- ⁴ Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. Allergy 2008;63(suppl):8-160.
- ⁵ Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.
- ⁶ Bousquet J. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1049-62.
- ⁷ Roberts G. *Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy 2013;68:1102-16.

Rinite, ipertrofia adenoidea ed otite: gestione interata

G. Leo

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

Introduzione

Il naso, le adenoidi (o tonsille nasofaringee) e l'orecchio sono organi appartenenti o in stretta comunicazione con le alte vie respiratorie. Il naso rappresenta il primo punto di contatto dell'organismo con le particelle presenti nell'aria inspirata, e alcune di esse possono causare effetti dannosi sulla superficie mucosale come i microorganismi e le sostanze inquinanti. L'ambiente nasofaringeo può condizionare la corretta funzione della tuba uditiva con conseguenti alterazioni dell'orecchio medio. Le adenoidi rispondono attivamente alle sostanze antigeniche che arrivano con l'aria inspirata per svolgere la loro funzione immunologica di difesa.

Cenni di anatomia e fisiologia

La mucosa nasale, ad eccezione dell'area vestibolare e di quella olfattoria, è di tipo respiratorio. È costituita da un epitelio cilindrico pseudostratificato, formato da 4 tipi di cellule: le cellule ciliate, le cellule mucipare, le cellule striate e le cellule basali. Fra esse si rilevano le ghiandole tubuloacinosi che si approfondano nella sottomucosa. Le cellule mucipare e le ghiandole tubuloacinosi secernono il muco che ricopre l'intero epitelio e in cui sono contenute le numerose sostanze dotate di attività antinfettiva. Queste, in parte prodotte dall'epitelio respiratorio e in parte provenienti dalla circolazione sanguigna, costituiscono l'immunità innata e acquisita della superficie mucosale. Le cellule maggiormente rappresentate sono quelle ciliate e le mucipare che, in condizioni normali, hanno un rapporto di 4 o 5 a 1 rispettivamente. Il muco è in grado di intrappolare le particelle inalate e il movimento delle ciglia le allontana impedendo che possano invadere gli strati profondi della mucosa respiratoria. Le adenoidi costituiscono con le tonsille palatine e le tonsille linguali la parte principale dell'anello del Waldeyer, e sono parte del sistema tissutale linfoide associato alle mucose. La loro posizione è strategica per poter venire a contatto con gli antigeni presenti nell'aria inspirata e poter svolgere la loro

funzione immunologica che è principalmente rappresentata dalla sintesi delle IgA secretorie. Le adenoidi sono presenti in tutti i bambini già dalla nascita e il loro volume aumenta progressivamente raggiungendo il massimo volume nell'età compresa fra i 7 e i 10 anni, per poi progressivamente ridursi di volume fino all'età adulta¹. Nel nasofaringe, in prossimità delle adenoidi, si evidenzia l'orificio della tuba uditiva (o tuba di Eustachio), che collega l'orecchio medio con il nasofaringe. Un perfetto funzionamento della tuba, con i suoi movimenti di apertura e chiusura, permettere di mantenere la pressione all'interno dell'orecchio medio uguale a quella atmosferica, di drenare le secrezioni verso il nasofaringe, e di proteggere l'orecchio medio da eventi dannosi come l'ingresso di materiale infetto dal nasofaringe.

Una gestione interata

Per una corretta gestione interata delle alterazioni a carico del naso, delle adenoidi e dell'orecchio medio è importante conoscerne i meccanismi fisiopatologici e individuare se le alterazioni a carico di un organo possano condizionare lo sviluppo di patologia a carico di un altro organo.

Ipertrofia adenoidea e otite

La vicinanza delle adenoidi all'orificio nasofaringeo della tuba uditiva ha fatto ritenere in passato che le adenoidi potessero causare patologie a carico dell'orecchio medio. Il razionale di tale relazione era che l'aumento di volume delle adenoidi poteva ostruire gli orifici della tuba uditiva e contribuire alla patogenesi dell'otite media cronica con effusione². D'altro canto la cronica infezione delle adenoidi è considerata un fattore di rischio per la trasmissione dell'infezione attraverso la tuba uditiva all'orecchio medio³. Alcuni autori avevano riportato che l'asportazione di adenoidi ingrossate o con cronica infezione era efficace per risolvere l'otite media con effusione in bambini di età superiore a 4 anni^{2,4}. Paradise et al. avevano trovato che l'adenoidectomia era in grado di prevenire le otiti medie ricorrenti in bambini in precedenza sottoposti a drenaggio transtimpanico⁵. Successivamente, però, altri studi non avevano confermato l'efficacia dell'adenoidectomia nella prevenzione delle otiti medie sia nei bambini di età inferiore a 4 anni⁶⁻⁸ che superiore a 4 anni⁹. Il rapporto fra l'ipertrofia adenoidea e l'otite media con effusione a tutt'oggi non è chiaro. Una recente Cochrane review riporta che l'adenoidectomia conduce a un miglioramento significativo dell'otite media con effusione, mentre il risultato sull'udito è molto lieve¹⁰. D'altra parte alcuni autori valutando i rapporti fra le dimensioni delle adenoidi e le alterazioni timpanometriche avevano riportato che non c'era alcuna correlazione significativa¹¹. Wang et al. hanno rilevato che nei bambini di età superiore a 4 anni con otite media con effusione l'espressione di IgA sulla superficie delle adenoidi era significativamente più bassa rispetto ai bambini senza otite media con effusione¹².

Ipertrofia adenoidea e rinite

I sintomi nasali ricorrenti o persistenti come la rinorrea o l'ostruzione nasale sono un'indicazione all'intervento di adenoidectomia. Una Cochrane review recente sull'argomento conclude che l'attuale evidenza riguardo gli effetti dell'a-

denoidectomia sui sintomi nasali ricorrenti o cronici o sulla sola ostruzione nasale è inconclusiva e ha un significativo rischio di bias ¹³. Alcuni autori non hanno trovato una correlazione significativa fra il grado di ipertrofia adenoidica e i sintomi di ostruzione nasale ¹⁴. Altri autori hanno rilevato che seppur le dimensioni delle adenoidi siano maggiori nei bambini che presentano disturbi respiratori del sonno rispetto ai controlli, tali differenze non sono significative; inoltre le dimensioni delle adenoidi non variavano in modo significativo fra i bambini con disturbi più lievi rispetto a quelli con forme più intense. Gli autori concludono che le dimensioni delle adenoidi e delle tonsille non hanno un valore predittivo sulla severità dei disturbi respiratori del sonno ¹⁵. In un trial randomizzato su bambini affetti da disturbi respiratori del sonno e selezionati per interventi di adenotonsillectomia, è stato valutato se l'intervento immediato offriva vantaggi rispetto all'opzione di una vigile attesa prima di eseguire l'intervento, per quanto riguarda principalmente l'analisi della capacità di attenzione e di apprendimento di bambini in età scolare. Gli autori hanno trovato che seppur i bambini selezionati per l'intervento immediato avevano un miglioramento significativo della polisonografia rispetto a quelli in vigile attesa, non si rilevava differenza significativa per quanto riguarda lo score di attenzione e apprendimento ¹⁶.

Conclusioni

La conoscenza dei rapporti anatomici e fisiopatologici fra il naso, le adenoidi e il complesso ototubarico ha aiutato a comprendere i meccanismi patogenetici responsabili delle alterazioni funzionali e infiammatorie di tali organi. Negli ultimi anni le evidenze scientifiche hanno sottolineato il ruolo immunologico delle adenoidi e riconsiderato il loro ruolo patogenetico nelle patologie infettive ricorrenti e ostruttive delle alte vie aeree, suggerendo un atteggiamento più conservativo nei riguardi dell'asportazione chirurgica, particolarmente nelle età più precoci.

Bibliografia

- ¹ Vogler RC, Li FJ, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. Clin Otolaryngol Allied Sci 2000;25:392-5.
- ² Nguyen LH, Manoukian JJ, Yoskovitch A, et al. Adenoidectomy: selection criteria for surgical cases of otitis media. Laryngoscope 2004;114:863-6.

- ³ Gates GA. Otitis media-the pharyngeal connection. JAMA 1999;282:987-9.
- ⁴ Gates GA, Avery CA, Prihoda TJ, et al. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. N Engl J Med 1987;317:1444-51.
- ⁵ Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy-tube placement. Results of parallel randomized and nonrandomized trials. JAMA 1990;263:2066-73.
- ⁶ Mattila PS, Joki-Erkkilä VP, Kilpi T, et al. Prevention of otitis media by adenoidectomy in children younger than 2 years. Arch Otolaryngol 2003;129:163-8.
- ⁷ Koivunen P, Uhari M, Luotonen J, et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. BMJ 2004;328:487.
- ⁸ Hammaren-Malmi S, Saxen H, Tarkkanen J, et al. Adenoidectomy does not significantly reduce the incidence of otitis media in conjunction with the insertion of tympanostomy tubes in children who are younger than 4 years: a randomized trial. Pediatrics 2005;116:185-9.
- ⁹ Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, et al. Adenoidectomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media: parallel randomized trials in children not previously treated with tympanostomy tubes. JAMA 1999;282:945-53.
- van den Aardweg MTA, Schilder AGM, Herkert E, et al. Adenoidectomy for otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD007810.
- ¹⁰ Toros SZ, Kiliçoğlu G, Noşeri H, et al. Does adenoid hypertrophy really have effect on tympanometry? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:365-8.
- ¹¹ Wang B, Tang X, Xu J, et al. Differential expression of Immunoglobulin A in the adenoids of children with and without exudative otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:728-30.
- ¹² van den Aardweg MTA, Schilder AGM, Herkert E, et al. Adenoidectomy for recurrent or chronic nasal symptoms in children (Review) 2010, Issue 3.
- ¹³ Toros SZ, Noşeri H, Ertugay Ç, et al. Adenotonsillar hypertrophy: Does it correlate with obstructive symptoms in children? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:1316-9.
- ¹⁴ Hwang SH, Guilleminault C, Park CS, et al. Usefulness of adenotonsillar size for prediction of severity of obstructive sleep apnea and flow limitation. Otolaryngol Head Neck Surg 2013;149:326-34.
- ¹⁵ Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. N Engl J Med 2013;368:2366-76.

Eczema e...

Moderatori

Claudio Cravidi, Elena Galli

La Marcia Atopica

N. Maiello, A. Allegorico, N. Valenti N, S. Di Prisco, C. Indolfi, A. Coronella, G. Campana, E. Alterio, F. Galdo

L'eczema atopico (EA) è una malattia infiammatoria cronica, prodotto di complesse interazioni tra ambiente, suscettibilità genetica, alterazione della barriera cutanea e disregolazione del sistema immune. Esso è, di solito, la manifestazione clinica più precoce di malattia allergica in quanto compare spesso nelle prime età della vita, in un periodo particolarmente vulnerabile per lo sviluppo di questa patologia cutanea e di atopia, causa una barriera cutanea e un sistema immune entrambi in via di maturazione. I bambini con eczema infantile spesso sviluppano asma e rinite allergica nelle successive età della vita, questo fenomeno è definito come marcia atopica ¹. In realtà per alcuni autori l'EA non è un fattore causale della marcia atopica ma è solo la prima manifestazione clinica di una risposta IgE in fenotipi in cui l'asma e la rinite allergica si manifestano in rapporto alla maturazione di un sistema immune esposto a fattori rischio di espressione di queste patologie. Esistono almeno 3 varianti cliniche di marcia atopica: a) una normale marcia allergica dall'eczema alla rinite e all'asma, b) una marcia inversa dall'asma all'eczema, c) una marcia allergica puramente respiratoria di rinite verso asma, senza passare per l'eczema. È descritta anche una possibile specificità legata al sesso maschile. Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'EA è il maggiore fattore rischio per lo sviluppo di rinite allergica e asma allergico infatti circa la metà dei soggetti affetti da EA, specie se grave, può sviluppare asma ed i 2/3 rinite allergica. Il rischio è più alto nei bambini che producono IgE vs fattori scatenanti ambientali ¹.

Gli elementi predittivi della marcia atopica in funzione dell'età sono: terreno familiare e, quindi, predisposizione genetica, inizio precoce, prima dei 2 anni e soprattutto durante il primo anno dell'EA, associazione precoce con le manifestazioni respiratorie, gravità iniziale delle manifestazioni cutanee e respiratorie, sensibilizzazione precoce IgE dipendente, una sopravvenuta bronchiolite da virus respiratorio sinciziale nel primo anno di vita, tabagismo dei genitori pre e postnatale (fattore rischio di EA, di sensibilizzazione a 4 aa di età e di asma), allergia alimentare (è un fattore rischio indipendente di asma; gravi o multiple allergie alimentari aumentano il rischio ulteriormente) ². In uno studio cross-sezionale su bambini con EA attivo ³ sono state analizzate le differenze età correlate per quanto attiene la presenza di IgE specifiche e la relazione con il wheeze. Misurati i livelli di IgE vs alimenti ed inalanti in bambini con EA attivo (range età 5 mesi-15 aa, n soggetti = 66) con o senza storia di wheeze.

Mentre le IgE vs alimenti persistono in prevalenza e in titolo nell'età pediatrica, le IgE vs inalanti aumentano bruscamente nell'adolescenza. Dalla nascita la chance di sensibilizzazione per un aeroallergene aumenta per ogni 12 mesi di incremento di età ($OR \geq 1,21$, $P < 0,01$), con gli effetti più importanti osservati per l'acaro della polvere ($OR = 1,56$, $P < 0,001$). La sensibilizzazione vs l'epitelio di gatto è, peraltro, quella più fortemente associata con il wheeze ($OR = 4,5$, $P < 0,01$). Rilevanti differenze nella sensibilizzazione al gatto e all'acaro nel gruppo di piccoli bambini con EA possono identificare, pertanto, quelli ad aumentato rischio per progressione della malattia e sviluppo di asma. Questi dati supportano la visione per la quale una infiammazione cutanea nella 1 infanzia può interferire con i meccanismi tolerogeni legati all'esposizione ad allergeni ad alto dosaggio. Il rischio di sviluppare asma nei bambini con eczema è, peraltro, parzialmente inquinato dalle infezioni virali e questo tipo di marcia può anche verificarsi in assenza di una sottostante sensibilizzazione allergica ⁴, anche se di recente è stata identificata una relazione sequenziale di sensibilizzazione allergica che porta a wheeze virale, in particolare da rinovirus ⁵.

In un recentissimo studio, Pinart et al. ⁶ hanno valutato quanto le comorbidità allergiche si manifestino nei bambini e se la comparsa di comorbidità è modificata dalla sensibilizzazione IgE. Essi hanno utilizzato i dati del progetto MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) una grossa rete europea di coorti valutate dalla nascita. Sono stati presi in considerazione i dati di 10.107 bambini seguiti fino all'età di 4 aa (range 3-5 aa) e 8 aa (range 8-10 aa). La presenza di eczema, rinite allergica e asma era accertata con questionari validati e le comorbidità erano definite come l'esistenza di 1 o più di queste malattie in un singolo bambino. La sensibilizzazione era definita in presenza di aumentate concentrazioni di IgE sieriche vs 6 comuni allergeni. Le comorbidità osservate sono superiori alle comorbidità previste partendo dal presupposto che esse siano indipendenti. L'"Absolute excess di comorbidità" era più comune nei bambini con sensibilizzazione IgE (2,6% all'età di 4 aa e 2,9% all'età di 8 aa) che nei bambini senza sensibilizzazione IgE (1,0% per entrambe le età), ma la forza dell'associazione tra comorbidità era ugualmente alta nei bambini non sensibilizzati. La presenza di alti livelli di IgE specifiche all'età di 4 aa aumenta in maniera indipendente il rischio relativo (RR) di avere comorbidità incidenti all'età di 8 aa, tuttavia, quando si operava una stratificazione per la sensibilizzazione IgE, il RR era più alto per i bambini non sensibilizzati che per quelli sensibilizzati. Solo il 38% delle comorbidità incidenti possono essere attribuite alla presenza di alte concentrazioni di IgE all'età di 4 aa. Esistono, però,

dei limiti in questo studio legati a misclassificazione (bambini sensibilizzati ad allergeni differenti da quelli valutati) o alla mancata determinazione di IgE specifiche per i superantigeni es dello stafilococco aureo, tuttavia questi dati stanno ad indicare quanto le comorbidità atopiche siano un problema importante di salute pubblica e come le attuali teorie patogenetiche sulla marcia atopica siano ultrasemplificate ⁷.

Meccanismi alla base della marcia atopica

Il meccanismo ipotizzato è collegato a un difetto della barriera epidermica che è il sito primario di sensibilizzazione cui segue una sensibilizzazione più tardiva delle vie aeree. La funzione di barriera è alterata nell'EA come conseguenza di anomalie multiple da ridotti lipidi (ceramidi e sfingosine), anormale cheratinizzazione per disfunzione della filaggrina, alterato bilanciamento per cause genetiche o acquisite del sistema proteasi/antiproteasi etc. Il difetto di barriera comporta una aumentata perdita trasdermica di acqua e la penetrazione di strutture ad alto peso molecolare come allergeni, batteri e virus. In caso di alterata barriera si verifica un aumento della perdita trasdermica di acqua (TEWL) sia nelle zone lesionate che in quelle apparentemente sane, essa è tanto maggiore quanto più l'EA è grave ¹.

Ruolo delle mutazioni della FLG nell'EA e nella marcia atopica

Studi recenti ^{8,9} hanno evidenziato una significativa associazione tra due mutazioni del gene della filaggrina (varianti R510X e 2282del4 nel gene che codifica la filaggrina), con l'asma e la rinite allergica ma questa associazione è evidenziabile solo in soggetti con coesistente EA. I pazienti con EA ad inizio precoce e mutazioni della filaggrina hanno una tendenza ad accusare una persistente malattia fino all'età adulta, in essi prevale la forma estrinseca di malattia (sensibilizzazione IgE mediata ad allergeni inalatori ed alimentari). Flohr et al. ¹⁰ di recente hanno valutato se mutazioni della filaggrina, alterazioni della barriera ed EA predispongono alla sensibilizzazione allergica vs alimenti su 619 bambini allattati esclusivamente al seno, reclutati a 3 mesi di età ed esaminati per presenza di EA, e la gravità di esso tramite SCORAD. In questo studio è stata rilevata una forte associazione tra sensibilizzazione per alimenti e gravità dell'EA, non per mutazioni della filaggrina. Questi dati suggeriscono che un intervento per migliorare la funzione di barriera, che possa ridurre la penetrazione di allergeni, può essere una misura importante per il controllo della marcia atopica. Il legame tra EA e asma potrebbe essere collegato alla produzione da parte dei cheratinociti di TSLP (linfopoietina timica stromale), una citochina simil interleuchina-7 il cui rilascio si verifica in seguito a trauma (anche da grattamento), all'azione di vari germi, stafilococco aureo (SA) in particolare e all'infiammazione il che a sua volta dà il via a/o accentua l'infiammazione allergica. Inoltre i Superantigeni secreti dallo SA nella cute con EA stimolano ulteriormente i cheratinociti a produrre TSLP ed inducono una attivazione policlonale delle T cellule via legame diretto alla catena β ($\nu\beta$) dei recettori delle T cellule il che porta ad una esagerata risposta infiammatoria Th2 che peggiora l'EA e può promuovere risposte sistemiche Th2 e allergia respiratoria ¹¹. In modelli murini è stato evidenziato che la sensibilizzazione

epicutanea su cute con alterata barriera cutanea si associa con l'accumulo di basofili TSLP stimolati. L'asse TSLP-basofili promuove risposte citochiniche Th2, livelli sierici sistemici di IgE antigene specifiche e accumulo di mastcellule intestinali che legano IgE il che promuove lo sviluppo di allergia intestinale IgE mediata ¹².

Quando gli allergeni passano attraverso la difettosa barriera peculiare dell'EA, essi sono catturati e processati dalle cellule di Langerhans, che migrano nei linfonodi di drenaggio ed interagiscono con T cellule naïve promuovendo una immunità Th2 che porta ad allergie sistemiche.

La cute, quindi, può essere un importante sito di sensibilizzazione sistemica vs certi allergeni, essa può, se danneggiata, promuovere la sensibilizzazione, l'asma e le allergie alimentari quindi sarebbe un fattore "iniziale" di queste patologie. Prevenzione della marcia atopica

Nell'ambito della prevenzione primaria della marcia atopica sono in corso studi di intervento focalizzati sull'alterata permeabilità della barriera cutanea in soggetti non ancora sensibilizzati, tali studi si avvalgono dell'uso di emollienti e riparatori di barriera. Ancora si sta sperimentando l'uso di probiotici o prebiotici sistemici in gravidanza e nelle primissime età della vita ².

Controverso è l'intervento dietetico su madre in gravidanza e nel lattante come pure merita un avallo ulteriore la modifica del timing di svezzamento nei bambini atopici e con EA. Molto interesse sta suscitando il ruolo della vitamina D, ma anche in questo caso non abbiamo studi di intervento decisivi. Ancora più controversa è, al momento, la prevenzione secondaria della marcia atopica con qualche studio che suggerisce l'impiego della terapia antinfiammatoria proattiva con steroidi topici o inibitori della calcineurina come approccio terapeutico volto a ridurre l'infiammazione e il secondario danno di barriera, e, quindi, la sensibilizzazione IgE ¹³. Quello che è certo è che le comorbidità atopiche sono un grosso problema di salute pubblica con alti costi sociali diretti e indiretti, esse richiedono interventi terapeutici precisi e mirati probabilmente al fenotipo che, purtroppo, sono ancora tutti da mettere a punto.

Bibliografia

- 1 Spergel JM. *Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children*. Immunol Allergy Clin North Am 2010;30:269-80.
- 2 Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. *Atopic dermatitis and the atopic march revisited*. Allergy 2014;69:17-27.
- 3 Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. *Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis*. Clinical Experimental Allergy 2013;43:1160-70.
- 4 Khan SH, Park SS, Sirajuddin IA, et al. *Respiratory virus and asthma: the role of immunoglobulin E*. Clin Ther 2008;30:1017-24.
- 5 Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. *Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life*. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:281-5.
- 6 Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. *Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study*. Lancet Respir Med 2014;2:131-40.
- 7 Holguin F. *The atopic march: IgE is not the only road*. Lancet Respir Med 2014;2:88-90.

- ⁸ 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.
- ⁹ Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, et al. *An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:911-6.
- ¹⁰ Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. *Atopic Dermatitis and Disease Severity Are the Main Risk Factors for Food Sensitization in Exclusively Breastfed Infants*. J Invest Dermatol 2014;134:345-50.
- ¹¹ Han H, Xu W, Headley MB, et al. *Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma*. Mucosal Immunol 2012;5:342-51.
- ¹² Noti M, Kim BS, Siracusa MC, et al. *Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis*. J Allergy Clin Immunol 2014. [Epub ahead of print]
- ¹³ Fukuie T, Nomura I, Horimukai K. *Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2010;163:1127-9.

Eczema e terapie topiche

G. Ricci, F. Cipriani

Negli ultimi due decenni l'identificazione di alcuni nuovi meccanismi patogenetici ha influenzato significativamente la terapia per il controllo della dermatite atopica (DA). La cute, non più considerata barriera "impermeabile", appare un organo estremamente complesso che partecipa in modo rilevante all'equilibrio dell'organismo e che influenza in maniera rilevante la funzione del sistema immunitario. Limitandosi alle problematiche fisiopatologiche legate alla DA, una prima considerazione può derivare dall'analisi della struttura e delle proprietà degli strati più esterni della cute, specie lo strato corneo. A questo livello, l'assetto architettonico è costituito da cellule appiattite, i corneociti, immerse in una matrice cellulare. Questa struttura definita dagli autori anglosassoni "*bricks and mortar*", cioè *mattoni e calce*, rappresenta una barriera perfetta ed efficace nella protezione dagli insulti esterni, ma soprattutto nel mantenere in equilibrio il bilancio idrico dell'organismo, regolando e permettendo una perdita di liquidi endogeni minima e compensata¹. Nei pazienti con DA, dove è già da tempo dimostrata una perdita eccessiva di liquidi, definita *trans epidermal water loss* (TEWL), si assiste ad una alterazione di entità variabile di questo equilibrio. Studi iniziali sulla genetica della filaggrina, una proteina aggregante i filamenti di cheratina, in particolare del gruppo di Palmer et al.², hanno evidenziato una alterazione o carenza di questa proteina in circa un terzo dei pazienti con DA; successive osservazioni relative ad altre proteine costituenti la barriera cutanea e appartenenti a quello che viene definito *complesso di differenziazione epidermica*, nonché alla loro possibilità di modulazione, hanno fornito un importante contributo al tentativo di mettere a fuoco il rapporto tra alterazioni genetiche e i diversi fenotipi clinici della DA³⁻⁶. La filaggrina, oltre a svolgere la funzione di aggregazione delle fibre di cheratina, è coinvolta anche nel mantenimento della idratazione cutanea: durante il suo processo di degradazione, infatti, subisce una

degradazione enzimatica che produce aminoacidi liberi e acido transurocanico, elementi che insieme costituiscono il fattore di idratazione naturale della cute⁷.

L'altro elemento che ha destato l'interesse nella comprensione della patogenesi della DA è la matrice cellulare. Costituita da tre tipi di lipidi (ceramici, acidi grassi liberi e colesterolo in percentuale definita, in proporzione 3:1:1), sembrerebbe in apparenza una componente amorfa; in realtà gli studi più recenti stanno evidenziando la presenza di un'architettura molto raffinata costituita da lamelle distribuite prevalentemente, in condizioni fisiologiche, secondo una disposizione ortorombica, condizione che consente maggiore densità. Nella DA è stata osservata anche un'alterazione nella disposizione di tali lamelle, prevalentemente esagonale, meno densa, oppure caotica e disordinata, come si osserva nella forma liquida¹. È evidente che le cellule rappresentano la struttura di sostegno, ma la matrice cellulare svolge una altrettanto importante azione di chiusura funzionale tra interno ed esterno. Un sovvertimento di questa matrice extracellulare indebolisce l'integrità della barriera cutanea innescando i meccanismi patogenetici che vediamo riflessi nelle manifestazioni cliniche della DA.

In questo panorama, l'inquadramento delle varie opzioni terapeutiche nella DA può essere schematizzata in diversi capitoli: terapia farmacologica, locale o sistemica, misure di prevenzione per il microhabitat cutaneo (come ad esempio evitare fibre irritanti come lana o tessuti sintetici, evitare e ridurre l'esposizione agli acari della polvere), ma anche indicazioni legate all'ambiente circostante, come favorire il soggiorno marino⁸. Non da ultimo, andrebbe considerata per alcuni pazienti la possibilità di un approccio psicologico, che offre vantaggi soprattutto per il controllo dei sintomi, specie del prurito.

La terapia locale della DA si può a sua volta suddividere in due modalità principali, con diverso razionale ed impiego: la terapia antinfiammatoria e la terapia emolliente. La prima è diretta a contrastare l'infiammazione nelle fasi attive della DA, la seconda invece è rivolta al ripristino della barriera cutanea, superata la fase acuta infiammatoria, e mantenerla il più possibile integra.

Nella fase infiammatoria, i farmaci di scelta sono i corticosteroidi topici; vi è un lungo elenco di questi farmaci, suddivisi a seconda del grado di potenza in classi. Le indicazioni più recenti raccomandano l'utilizzo in modo prevalente di steroidi che abbiano una attività di media potenza, specie quelli di più recente formulazione che, essendo poco assorbiti, hanno minori effetti indesiderati. Fra questi possono essere annoverati il fluticasone dipropionato, il mometasone furoato, il metilprednisolone aceponato, il prednicarbato. La terapia steroidea topica deve essere utilizzata tenendo attentamente in considerazione lo spessore della cute nei diversi distretti corporei, che comporta un diverso assorbimento del farmaco: nelle palpebre e nello scroto abbiamo un altissimo coefficiente di assorbimento, fino a 200 volte superiore rispetto alla superficie plantare dei piedi. Per meglio definire e quantificare la dose di prodotto da impiegare per una determinata superficie, bisogna far riferimento a quella che è definita *unità di falangetta*, ossia la quantità di prodotto che può essere disposta sull'ultima falangetta. Con

una *unità di falangetta* in un bimbo di pochi mesi si può trattare una superficie pari ad un arto compreso la mano, o la superficie del volto e collo. La quantità cambia per un bimbo di 3-5 anni: l'arto superiore compresa la mano necessita di due unità di falangetta; un dettaglio per conoscere, a seconda dell'età e della superficie da trattare, la quantità ottimale di topico da utilizzare è disponibile nelle linee guida NICE⁸. Un altro aspetto rilevante da conoscere quando si effettua una terapia topica è il tipo di formulazione del prodotto; l'emulsione è una formulazione con una composizione in cui è maggiore la componente di acqua, nella crema ma ancor più nell'unguento la componente lipidica incrementa. La scelta del tipo di veicolo è prevalentemente legata al tipo di lesione che si osserva e che si vuole trattare, ma anche alla sua estensione: in una lesione essudante è preferibile una crema, ma se la superficie è molto estesa può essere opportuno prescrivere un'emulsione.

Se vi è la necessità di ridurre o sostituire la terapia locale steroidea, può essere considerata una valida alternativa terapeutica l'impiego degli inibitori delle calcineurine (tacrolimus e pimecrolimus); questi prodotti trovano impiego quando le lesioni sono cronicizzate e vi sarebbe la necessità di un utilizzo prolungato dello steroide, oppure in aree con elevato assorbimento come palpebre e superficie perioculare⁹. Anche se la FDA americana mantiene l'avvertimento, non è stato dimostrato per queste molecole un chiaro rischio di incremento di linfomi cutanei conseguente al loro utilizzo¹⁰. L'elemento più innovativo emerso dagli studi più recenti per la terapia antinfiammatoria della DA è quello di usare questi farmaci, specie gli steroidi, non alla dose minima efficace per ridurre l'infiammazione, ma inizialmente in modo aggressivo cercando di ottenere una completa risoluzione dei segni di infiammazione, per poi ripetere il trattamento a breve distanza per due giorni la settimana per 3-4 settimane (come, ad esempio, secondo la modalità definita *weekend therapy*); questa modalità d'impiego, conosciuta anche come *proactive therapy*, sembrerebbe ridurre il rischio di recidive in quanto permette al ciclo di rigenerazione cellulare, che di solito si esplica in un tempo di 3-4 settimane, di avvenire senza insulti infiammatori¹¹.

Una volta controllata la flogosi entra in gioco la terapia emolliente, non semplice operazione cosmetica, ma una vera e propria terapia che dovrebbe agire per riportare la barriera cutanea verso la condizione di normalità. Anche per i topici emollienti vale l'indicazione di utilizzare il veicolo a seconda del tipo di cute da trattare, ma anche del periodo dell'anno; se la cute è estremamente secca, in inverno o se si vuole ottenere un effetto barriera maggiore, si può ricorrere ad un veicolo con maggiore quantità di lipidi, mentre nel periodo estivo, quando si suda o se la superficie da trattare è estesa, è preferibile un veicolo molto ricco di acqua. Un'altra accortezza da seguire è quella di idratare

la cute pochi minuti dopo il bagno, facilitando la penetrazione della crema e la permanenza dell'idratazione legata al bagno. Quest'ultimo deve essere di breve durata, importante è anche l'utilizzo di detergenti delicati, meglio se oleosi, proprio per evitare di produrre un'ulteriore "aggressione" ad una barriera cutanea già alterata¹².

La scelta del prodotto, quando si scende nel campo degli emollienti è molto ampia, le formulazioni sono numerosissime, con composizioni molto variabili¹³, ma purtroppo anche con costi non irrilevanti, considerato che vengono usati come terapia base prolungata nel tempo e non c'è alcun riconoscimento economico da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Bibliografia

- Janssens M, Mulder AA, van Smeden J et al. *Electron diffraction study of lipids in non-lesional stratum corneum of atopic eczema patients*. Biochim et Biophys Acta 2013;1828:1814-21.
- 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.
- Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. *Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema*. Nat Genet 2007;39:650-4.
- Howell MD, Kim BE, Gao P et al. *Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:150-5.
- Leisten S, Oyoshi MK, Galand C et al. *Development of skin lesions in filaggrin-deficient mice is dependent on adaptive immunity*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1247-50.
- Pellerin L, Henry J, Hsu CY et al. *Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1094-102.
- Hon KL, Leung ACK. *Use of ceramides and related products for childhood-onset eczema*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2013;7:12-9.
- Maiello N, Longo G, Baviera G et al. *[inserire titolo]*. RIAIP 2011;5:2-27.
- Yin Z, Xu J, Luo D. *Efficacy and tolerance of tacrolimus and pimecrolimus for atopic dermatitis: a meta-analysis*. J Biomed Res 2011;25:385-91.
- Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. *Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors*. Br J Dermatol 2011;165:465-73.
- Schmitt J, Von Kobyletzki L, Svensson A, et al. *Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Br J Dermatol 2010;164:415-28.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I*. JEADV 2012;26:1045-60.
- Hon KL, Leung KC. *Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview*. Am J Clin Dermatol 2013;14:389-99.

Sessione SIAIP-EAACI

Presidente
Lucio Armenio

Moderatori
Roberto Bernardini, Nikolaos G. Papadopoulos

L'immunoterapia orale per il trattamento dell'allergia alimentare: dagli studi controllati alla pratica clinica

G.B. Pajno, G. Crisafulli, L. Caminiti, C. Pajno, V. Ramistella, R. Vadalà

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

L'immunoterapia allergene specifica (Its), rappresenta l'unica terapia eziologica per le malattie respiratorie IgE mediate: asma e rinite. Essa è in grado di modificare il corso delle allergie respiratorie e può essere associata alla terapia farmacologica^{1,2}.

L'Its, nell'ultimo decennio, è stata sperimentata per il trattamento delle allergie non respiratorie, in particolare per l'allergia alimentare³. Il trattamento dell'allergia alimentare IgE mediata consiste, attualmente, nella dieta e nell'utilizzo di farmaci d'emergenza come l'Adrenalina, i Corticosteroidi, gli Antistaminici in caso di necessità dopo una esposizione accidentale ad un determinato trofoallergene.

Essa rappresenta una malattia abbastanza comune in età pediatrica ed è in grado di alterare in maniera significativa la qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie⁴. L'allergia alimentare, come altre malattie allergiche, è in costante aumento in Europa e in Usa; nelle sue varie forme può interessare fino all'8% della popolazione generale. Pertanto nell'ultimo decennio è stata sperimentata una vera e propria terapia attiva dell'allergia alimentare: l'immunoterapia orale (OIT).

Dopo Patriarca⁵, nel 2004 Meglio⁶ ha descritto un protocollo efficace e sicuro per il trattamento dell'allergia alimentare causata dal latte vaccino. In seguito numerosi studi controllati sono stati pubblicati in letteratura, molti di questi sono stati condotti in età pediatrica.

Gli studi clinici

Attualmente gli studi sono stati fatti utilizzando la via orale (OIT), la via sublinguale (SLIT), la via Epicutanea (EPIT); sono stati trattati, in particolare, pazienti allergici al latte vaccino, all'uovo, alle arachidi. Inoltre, articoli di revisione^{7,9} e 4 meta-analisi¹⁰⁻¹³, hanno analizzato i risultati delle sperimentazioni cliniche. Questi studi hanno evidenziato differenze di dose iniziale dell'alimento utilizzato, del periodo di induzione, della dose di mantenimento, della severità delle patologie trattate. Tuttavia, questa diversità negli schemi di trattamento è legata al fatto che i bambini arruolati negli studi avevano differenti forme e severità dell'allergia alimentare. La percentuale di successo dell'OIT, secondo gli studi, varia

dal 36% al 90%: sono stati individuati 4 "modelli" in base ai risultati ottenuti: 1) Soggetti che hanno raggiunto la tolleranza per un determinato alimento (la storia naturale dell'allergia al latte e all'uovo, contribuisce a questo risultato). 2) Soggetti desensibilizzati, che tuttavia necessitano di una assunzione giornaliera dell'alimento in precedenza non tollerato. 3) Soggetti parzialmente desensibilizzati che tollerano quantità variabili di un determinato alimento, specialmente se contenuto in altri cibi oppure se cotto al forno. 4) Soggetti che hanno dovuto interrompere l'immunoterapia in quanto non hanno tollerato il regime di desensibilizzazione¹⁴.

Alcuni studi sono stati condotti con la via sublinguale (SLIT) per la Nocciola, Arachide, Latte, Pesca. Quando la SLIT è stata comparata con l'OIT, quest'ultima è risultata più efficace anche se con una percentuale superiore di effetti indesiderati rispetto alla SLIT¹⁵. La qualità degli estratti allergenici è importante sia per la diagnosi che per il trattamento dell'allergia alimentare. I prodotti per la SLIT utilizzati specialmente negli Usa sono preparati in modo sperimentale da alcune ditte farmaceutiche oppure dalle farmacie degli ospedali: e attualmente non sono adeguatamente standardizzati. Pertanto l'utilizzo di alimenti freschi oppure naturali, per adesso, rappresenta la scelta più idonea con l'obiettivo dell'efficacia dell'immunoterapia per alimenti.

La desensibilizzazione e la tolleranza

L'immunoterapia allergene specifica consiste nella somministrazione o nell'assunzione graduale di dosi di un determinato allergene con lo scopo di ridurre i sintomi causati dalla naturale esposizione e di provocare cambiamenti immunologici (riduzione delle IgE, aumento delle IgG4, rapporto Th1/Th2, amplificazione dell'attività delle cellule T regolatrici – Treg)¹⁶.

Il risultato dell'OIT alla fine del percorso terapeutico, potrebbe essere l'acquisizione dello stato di *tolleranza*. In questo modo, nel caso della allergia alimentare, una vera tolleranza è caratterizzata dalla possibilità che un alimento possa essere assunto, dopo l'OIT, senza la comparsa di sintomi, nonostante una esclusione temporanea dalla dieta. Invece il termine *desensibilizzazione* è riferito a uno stato clinico reversibile, che necessita di una assunzione molto frequente o giornaliera, dell'alimento precedentemente tollerato. È probabile che la desensibilizzazione rappresenti il primo passaggio per l'acquisizione della tolleranza. Come per altri tipi di immunoterapia (ITS per gli allergeni inalanti) la sua durata potrebbe rappresentare un fattore decisivo per la comparsa della tolleranza. Comunque, in Europa e negli Usa, dopo l'OIT, la continua o frequente ingestione di ali-

menti come latte e uovo rappresenta un obiettivo possibile, in quanto questi due alimenti sono molto diffusi nella dieta e spesso contenuti in altri cibi. In tal modo i pazienti possono acquisire più facilmente la tolleranza (Tab. I).

Inoltre, di recente, uno studio effettuato con il latte vaccino¹⁷ ha evidenziato come l'efficacia dell'OIT e quindi la tolleranza, possano essere entrambe mantenute senza la necessità di una assunzione giornaliera di questo alimento e senza particolari problemi di gestione terapeutica da parte dei pazienti e delle loro famiglie.

Tab. I. Attuali conoscenze sull'Immunoterapia Orale (OIT).

- L'immunoterapia orale OIT rappresenta la nuova terapia attiva dell'allergia alimentare;
- IgE mediata;
- attualmente viene praticata principalmente con il latte vaccino, l'uovo, l'arachide;
- il decorso spontaneo dell'allergia alimentare, per alcuni alimenti come latte e uovo;
- può contribuire all'acquisizione della tolleranza, dopo l'OIT;
- l'OIT praticata con l'alimento naturale è risultata più efficace rispetto alla SLIT.

La transizione dell'Immunoterapia orale nella pratica clinica L'allergia alimentare IgE mediata rappresenta un promettente campo di applicazione per l'immunoterapia allergene specifica. Gli studi clinici assieme alle metanalisi hanno confermato che l'OIT è in grado di offrire ai pazienti e alle loro famiglie una possibilità di cura reale con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita. Tuttavia, la procedura richiede un tempo prolungato e non è priva di effetti indesiderati; mentre è accertato che la maggioranza dei bambini possono sviluppare una tolleranza ad un determinato alimento, nel corso della prima infanzia¹⁸. Per questi soggetti aspettare il naturale decorso della storia dell'allergia alimentare, prima di iniziare l'OIT, può rappresentare una opzione razionale ed adeguata anche dal punto di vista etico. Per l'allergia al latte e all'uovo il raggiungimento dell'età di 3 anni potrebbe rappresentare "un margine" idoneo prima di iniziare l'OIT. La selezione dei pazienti da sottoporre all'OIT, basata sulla storia clinica, i parametri di laboratorio, la riesposizione orale, non può essere considerata una condizione sufficiente per l'efficacia di questa terapia. Infatti i bambini e le loro famiglie devono aderire e partecipare in maniera adeguata al programma terapeutico, in quanto la durata dell'OIT potrebbe essere prolungata.

Inoltre la possibilità di effetti indesiderati durante la fase d'induzione dell'immunoterapia deve essere sempre considerata. Nonostante tutte queste problematiche, a nostro parere, la transizione dell'OIT nella pratica clinica è una possibilità

realistica. Essa dovrà essere praticata in centri specialistici e sotto supervisione medica.

Bibliografia

- 1 Bousquet J, Lockey R, Mailland HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.* J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.
- 2 Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. *Allergen immunotherapy: a practice parameter third update.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:S1-S55.
- 3 Pajno G, Caminiti L, Crisafulli G, et al. *Recent advances in immunotherapy: the active treatment of food allergy on the horizon.* Expert Rev Clin Immunol 2013;9:891-3.
- 4 Rudders SA, Banerij, Vassallo MF, et al. *Trends in pediatric emergency department visit for food-induced anaphylaxis.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:385-8.
- 5 Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. *Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization.* Hepatogastroenterology 1998;45:52-8.
- 6 Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE mediated cow's milk allergy.* Allergy 2004;59:980-7.
- 7 Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. *Future therapies for food allergies.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:558-73.
- 8 Ismail IH, Tang ML. *Oral immunotherapy for the treatment of food allergy.* Isr Med Assoc 2012;14:63-9.
- 9 Passalacqua G, Landi M, Pajno GB. *Oral immunotherapy for cow's milk allergy.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:271-7.
- 10 Fisher HR, Du Toit TG, Lack G. *Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitization more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs.* Arch Dis Child 2011;259-64.
- 11 Brozek JL, Terraciano L, Hsu J, et al. *Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systemic review and meta-analysis.* Clin Exp Allergy 2012;42:363-74.
- 12 Nurmatov U, Venderbosch, Devereux G, et al. *Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy.* Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD009014.
- 13 Yeung JP, Kloda LA, Mc DeVitt J, et al. *Oral immunotherapy for milk allergy.* Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD009542.
- 14 Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns reaction.* Allergy 2007;62:1261-9.
- 15 Keet CA, Frischmeyer-Guerriero PA, Tyagarajan A, et al. *The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:448-55.
- 16 Jones SM, Burks AW, Dupont C. *State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous.* J Allergy Clin Immunol 2014;133:318-23.
- 17 Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, et al. *Comparison between two maintenance feeding regimens after successful cow's milk oral desensitization.* Pediatr Allergy Immunol 2013;24:376-81.
- 18 Sampson HA. *Peanut oral immunotherapy: is it ready for clinical practice?* J Allergy Clin Immunol 2013;115:21.

Allergologia

Presidente
Enrica Riva

Moderatori
Giorgio W. Canonica, Alberto Vierucci

Allergia e infiammazione

V. Ragazzo, C. Cioni, R. Cervone, N. Battiglia, P. Catania, R. Bernardini

UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Azienda USL 11, Empoli

Introduzione

Il termine "allergia" fu coniato nel 1906 da Clemens von Pirquet per indicare tutte le reazioni anomale che coinvolgevano il sistema immunitario. Successivamente il termine allergia è stato utilizzato per le sole reazioni abnormi del sistema immunitario in cui l'esposizione a determinate sostanze (allergeni), innocue per la maggior parte dei soggetti, determina la formazione di elevate quantità di IgE ed un'espansione di popolazioni di cellule T allergene-specifiche (Th2).

Le patologie allergiche più note comprendono la rinite allergica, la dermatite atopica, l'asma bronchiale allergica e le allergie alimentari.

Secondo la classificazione di Gell e Coombs le reazioni IgE-mediate sono quelle definite di tipo I e determinano più spesso sintomi immediati dopo il contatto con l'allergene ma anche sintomi più tardivi, dopo ore dal contatto con l'allergene. Alcuni soggetti, infatti, sviluppano una reazione allergica sistemica potenzialmente fatale (anafilassi) pochi secondi o minuti dopo l'esposizione all'allergene. Tuttavia negli anni si è chiarito che il peso maggiore delle malattie allergiche è legato alle conseguenze a lungo termine dell'infiammazione cronica che si instaura a livello degli organi esposti in maniera ripetuta agli allergeni. Questa consapevolezza ha portato a rinnovare gli sforzi per definire nuovi obiettivi terapeutici per le malattie allergiche, elaborando strategie per indurre una tolleranza immunologica e cercando di modificare la risposta immunitaria per prevenire lo sviluppo delle patologie allergiche.

Molte caratteristiche dell'infiammazione allergica sono simili a quelle della flogosi derivante dalla risposta immunitaria alle infezioni da elminti intestinali o dalle reazioni cutanee alle punture di ectoparassiti. Infatti, sia la risposta immunitaria ai parassiti sia quella agli allergeni sono caratterizzate dal coinvolgimento delle cellule Th2 e dalla formazione di IgE antigene-specifiche. Per tale motivo è stato ipotizzato che nelle patologie allergiche il sistema immunitario reagisca ad allergeni innocui confondendoli con segnali derivanti da elminti enterici o ectoparassiti. L'orientamento Th2 del sistema immunitario potenzia meccanismi che contribuiscono all'eliminazione del parassita e, in caso di infezione cronica, attiva meccanismi immunologici che riducono l'infiammazione ed il danno tissutale. I me-

canismi protettivi dipendono in larga parte dallo sviluppo di cellule T regolatorie che secernono IL-10, che ha effetti immunosoppressivi ed antinfiammatori. Si ritiene che nelle malattie allergiche questi meccanismi anti-infiammatori non si sviluppino adeguatamente o siano sopraffatti da meccanismi pro-infiammatori.

Queste osservazioni supportano l'ipotesi igienica, secondo cui negli ambienti di vita moderni una ridotta esposizione alle infezioni parassitarie e ad altri microrganismi potrebbe favorire, in individui geneticamente predisposti, l'insorgenza di risposte di tipo Th2 ad allergeni ambientali comuni.

Le infezioni sarebbero, infatti, in grado di promuovere un corretto sviluppo delle risposte immunitarie (con un orientamento verso le cellule Th1) e di favorire un adeguato controllo delle risposte immunitarie potenzialmente nocive attraverso numerose popolazioni di cellule T regolatorie. A tal proposito è da sottolineare il ruolo chiave dell'interazione tra esposizione ambientale e predisposizione genetica nell'insorgenza delle malattie allergiche.

La sensibilizzazione allergica

La sensibilizzazione a un allergene riflette la capacità dell'allergene di innescare un'amplificazione della risposta Th2, con produzione di numerose citochine quali IL-4 ed IL-13, che sono responsabili dello switch isotipico B linfocitario con produzione di IgE.

Molti sono i fattori che influenzano la probabilità di sviluppare una sensibilizzazione allergica: il genotipo, il tipo di allergene, la sua concentrazione, la presenza contemporanea di altri agenti in grado di favorire la sensibilizzazione. Questi agenti includono alcuni ligandi dei recettori Toll-like, come le endotossine, che possono promuovere risposte Th1 (come proposto nell'ipotesi igienica) e in determinate circostanze (per esempio quando in concentrazioni appropriate insieme ad un allergene) potrebbero essere in grado di favorire lo sviluppo di risposte Th2. Altri agenti che possono aumentare la sensibilizzazione allergica sono gli inquinanti ambientali e la chitina, che si trova in molti organismi (alcuni dei quali sono importanti fonti allergeniche).

Un altro aspetto importante nello sviluppo della sensibilizzazione è la modalità con cui avviene il contatto fra l'allergene e il sistema immunitario: la quantità, la frequenza, la via di esposizione agli allergeni, il tipo e le caratteristiche fenotipiche delle cellule dendritiche che partecipano alla risposta. La modalità di contatto può determinare una forte risposta Th2 (con insorgenza di allergia clinicamente evidente), oppure una risposta Th2 che è tenuta sotto controllo da linfociti T regolatori IL10 secernenti, o una risposta Th2 modificata

che si traduce in alte concentrazioni di IgG4 allergene-specifiche (o altre forme di tolleranza immunologica).

I fattori genetici o ambientali che modificano la permeabilità dell'epitelio agli allergeni possono favorire il successivo sviluppo di una risposta Th2. Per esempio alcune mutazioni del gene che codifica la filaggrina diminuiscono la funzione barriera della pelle e determinano l'insorgenza di ittiosi volgare. Tali mutazioni del gene FLG sono presenti nel 50% circa dei pazienti che sviluppano la dermatite atopica e questi pazienti presentano un rischio nettamente maggiore di sviluppare asma, sebbene l'espressione della proteina filaggrina non sia stata dimostrata a livello polmonare. Questo suggerisce che un difetto nella funzione di barriera cutanea, con aumento della sensibilizzazione agli allergeni attraverso la pelle, possa contribuire allo sviluppo di risposte immunitarie sistemiche, con manifestazioni allergiche anche in altri organi esposti a tali allergeni. Numerosi sono i geni candidati espressi nelle popolazioni di cellule epiteliali le cui mutazioni sono in grado di alterare la normale funzione di barriera epiteliale e che potrebbero quindi contribuire allo sviluppo delle allergie e dell'infiammazione allergica. Inoltre, sebbene la maggior parte degli allergeni siano proteine, molti (e tra questi il principale allergene dell'acaro della polvere, Der p1) sono proteasi. Alcune di queste proteasi possono direttamente compromettere la funzione di barriera epiteliale o idrolizzare i substrati che partecipano allo sviluppo delle risposte Th2 (ad esempio CD23, CD25, CD40 e DC-SIGN).

L'infiammazione allergica

L'infiammazione allergica è schematicamente classificata in tre fasi temporali. Le reazioni della fase precoce insorgono da pochi secondi ad alcuni minuti dopo l'esposizione all'allergene, quelle della fase tardiva si verificano entro alcune ore. Infine l'infiammazione allergica cronica è quell'infiammazione persistente che si realizza nei siti di esposizione ripetuta all'allergene. L'immunoflogosi che si instaura a livello degli organi bersaglio in seguito all'esposizione agli allergeni deriva dall'interazione ben orchestrata fra elementi cellulari e fattori solubili (citochine, chemochine, fattori di crescita, etc).

La fase precoce

Le reazioni della fase precoce (ipersensibilità immediata) si verificano entro pochi minuti dall'esposizione agli allergeni e riflettono principalmente il rilascio di numerosi mediatori dai mastociti a livello del sito interessato. Nei soggetti sensibilizzati i mastociti hanno già IgE allergene-specifiche legate alla loro superficie attraverso i recettori per le IgE ad alta affinità (FcεRI). Quando si verifica il crosslinking di molecole di IgE adiacenti su un allergene bivalente o multivalente, FcεRI innescano un complesso processo di segnali intracellulari che porta alla secrezione di tre classi di prodotti biologicamente attivi: quelli immagazzinati nei granuli citoplasmatici (amine biogene, proteoglicani, proteasi, citochine), i mediatori derivati dai fosfolipidi (prostaglandine, leucotrieni, tromboxani) ed i prodotti di nuova sintesi (citochine, chemochine, fattori di crescita).

La secrezione dei mediatori preformati si verifica quando la membrana dei granuli citoplasmatici si fonde con la mem-

brana plasmatica dei mastociti (degranulazione) con rilascio del contenuto dei granuli nell'ambiente esterno. I mediatori rilasciati sono costituiti da amine biogene (istamina), proteoglicani (eparina, condroitinsolfato), serin-proteasi (triptasi, chimasi, carbossipeptidasi), vari altri enzimi ed alcune citochine e fattori di crescita (TNF-α, VEGFA).

I mastociti attivati dall'aggregazione di FcεRI rilasciano anche mediatori derivati dal metabolismo dei fosfolipidi. L'acido arachidonico viene metabolizzato attraverso le cicloossigenasi e lipossigenasi, con conseguente rilascio di prostaglandine (PGD₂), leucotriene B₄ (LTB₄) e cisteinil-leucotrieni (in particolare LTC₄). Alcuni mastociti attivati possono rilasciare anche il fattore attivante le piastrine (PAF). Il rilascio dei mediatori preformati e dei derivati dei fosfolipidi determina l'insorgenza dei segni e dei sintomi acuti caratteristici della fase precoce. Questi segni e sintomi variano a seconda della sede della reazione e sono caratterizzati da vasodilatazione (eritema cutaneo, iperemia congiuntivale), aumento della permeabilità vascolare (edema tissutale, lacrimazione), contrazione della muscolatura liscia bronchiale (ostruzione extraluminale delle vie aeree, dispnea), aumento della secrezione di muco (ostruzione intraluminale delle vie aeree, gocciolamento nasale). Questi mediatori possono anche stimolare i nocicettori dei nervi sensoriali (fibre C, fibre Aδ) a livello di naso, pelle e vie respiratorie, causando starnuti, prurito e tosse. Quando tali mediatori vengono rilasciati localmente ne deriva una reazione locale. Al contrario, il rilascio rapido e sistemico di tali mediatori da parte di mastociti e basofili (che esprimono FcεRI e sono in grado di rilasciare mediatori simili a quelli dei mastociti) costituisce la patogenesi delle reazioni di anafilassi.

La fase tardiva

In risposta al legame tra allergene ed IgE i mastociti formano anche una vasta gamma di citochine di nuova sintesi, chemochine e fattori di crescita, e questi prodotti vengono rilasciati più lentamente rispetto ai mediatori preformati. Tuttavia alcune popolazioni di mastociti possono secernere più rapidamente alcuni di questi prodotti, ad esempio il TNF-α da depositi preformati.

Alcuni prodotti mastocitari sono in grado di reclutare nuove cellule immunitarie direttamente o indirettamente (TNF-α, LTB₄, IL-8, CCL2 e molte altre chemochine), attivando cellule immunitarie innate (TNF-α, IL-5), influenzando molti aspetti della biologia di cellule dendritiche, cellule T e cellule B (IL-10, TNF-α, TGF-β, istamina). Al contrario, alcuni prodotti secreti dai mastociti attivati (ad esempio IL-10 e TGF-β) possono avere funzioni anti-infiammatorie o immunosoppressive. Altri prodotti mastocitari possono influenzare anche cellule strutturali quali cellule endoteliali, cellule epiteliali, fibroblasti, cellule muscolari lisce e cellule nervose.

Altri mediatori che partecipano alla fase tardiva derivano da cellule T che riconoscono peptidi allergene-derivati; le cellule T possono essere già residenti o possono essere reclutate nella fase precoce a livello del sito di esposizione dell'allergene.

La reazione infiammatoria tardiva si realizza per l'azione coordinata di mediatori rilasciati dai mastociti attivati durante la fase precoce e di cellule T attivate dagli antigeni; le

caratteristiche cliniche delle reazioni tardive riflettono quindi sia l'attività delle cellule residenti che dei leucociti circolanti reclutati a livello dell'organo bersaglio.

La reazione flogistica tardiva si sviluppa tipicamente 2-6 ore dopo l'esposizione all'allergene e spesso presenta un picco dopo 6-9 ore. Non è ancora chiaro il motivo per cui la fase tardiva non si sviluppi in tutti i soggetti sensibilizzati né si conosce bene il limite preciso tra la fine della fase precoce e l'inizio della fase tardiva.

A livello cutaneo i leucociti reclutati nella fase tardiva sono costituiti da cellule T (Th2 nelle fasi iniziali, Th1 nelle fasi tardive), granulociti eosinofili (in misura minore neutrofili e basofili) e monociti. Un pattern cellulare analogo è quello che caratterizza la flogosi tardiva a livello delle vie aeree inferiori nei pazienti con asma allergico.

L'infiammazione cronica

Quando l'esposizione agli allergeni è continua o ripetuta l'infiammazione persiste e molte cellule dell'immunità innata ed adattativa si localizzano nei tessuti degli organi esposti agli allergeni. La persistenza del quadro flogistico conduce a cambiamenti strutturali ed alterazioni funzionali degli organi colpiti.

Nell'asma bronchiale allergica la flogosi cronica coinvolge tutti gli strati della parete bronchiale ed è caratterizzata da alterazioni dell'epitelio bronchiale con aumento del numero di cellule caliciformi, aumento della produzione di citochine e chemochine da parte delle cellule epiteliali, presenza di lesioni epiteliali, infiammazione della sottomucosa con deposizione di molecole della matrice extracellulare a livello della lamina, alterazioni dei fibroblasti con incremento dei miofibroblasti, aumentata vascolarizzazione, incremento dello spessore dello strato muscolare con ipertrofia e iperplasia delle cellule muscolari lisce. Si realizza inoltre un quadro di "infiammazione neurogena" per la produzione di tachichinine da parte delle cellule del sistema immunitario. Il rimodellamento polmonare legato all'infiammazione cronica delle vie aeree sembra essere regolato dalle complesse interazioni tra cellule epiteliali e cellule mesenchimali sottostanti (unità trofica epitelio-mesenchimale). Nei pazienti con asma sembra rivestire un ruolo molto importante l'incremento dei mastociti a livello della muscolatura liscia delle vie aeree, potendo influenzare la funzione delle cellule muscolari lisce attraverso l'azione di numerosi e potenti mediatori. Questo può contribuire allo sviluppo dell'iperreattività aspecifica ad agonisti quali istamina, Cys-LT e metacolina, tipica dell'asma bronchiale.

Nei soggetti con asma le infezioni da virus respiratori comuni (rinovirus, virus influenzali e virus respiratorio sinciziale) sono in grado di determinare gravi esacerbazioni cliniche e, sebbene i meccanismi non siano ancora del tutto noti, un fattore importante sembra essere costituito dall'influenza che i virus esercitano sulla funzione delle cellule epiteliali bronchiali. Inoltre prodotti virali sono in grado di attivare attraverso i recettori Toll-like i mastociti che nei pazienti asmatici si ritrovano nell'epitelio delle vie aeree.

Anche nella rinite allergica e nella dermatite atopica l'infiammazione allergica cronica è associata a rimodellamento tissutale. In molti pazienti con rinite allergica i cambiamenti

strutturali comprendono lo sviluppo di polipi nasali; inoltre l'alterata funzione di barriera delle vie aeree superiori può contribuire all'incremento di infezioni croniche dei seni paranasali. Nella dermatite atopica il cattivo funzionamento della barriera cutanea si associa ad un aumentato rischio di infezioni e colonizzazioni da *Staphylococcus aureus*.

La marcia allergica, le IgE e l'amplificazione della flogosi allergica

Molti pazienti che inizialmente presentano un'unica patologia allergica, come la dermatite atopica, tendono a sviluppare nel tempo altre patologie, come la rinite allergica e l'asma allergica, fenomeno noto come "marcia allergica". Questo processo può essere giustificato, almeno in parte, da un circolo vizioso in cui l'infiammazione allergica stessa è in grado di ridurre la funzione della barriera epiteliale. Per tale motivo si realizzerebbe un incremento dell'esposizione agli allergeni (originali e ulteriori) e le IgE specifiche già presenti contribuirebbero alla sensibilizzazione verso nuovi allergeni. In questo schema, infatti, le cellule presentanti l'antigene (APC), che esprimono sulla superficie FcεRI e/o FcεRII (recettore a bassa affinità per le IgE, CD23), catturano gli allergeni legandoli alle IgE allergene-specifiche presenti sulla superficie cellulare e nella processazione degli antigeni possono determinare lo sviluppo di risposte Th2 verso altri epitopi dell'allergene o verso nuovi allergeni. Questo meccanismo è alla base del cosiddetto fenomeno dello "epitope spreading". Secondo questo modello, l'acquisizione di reattività immunologica IgE-dipendente verso un numero sempre maggiore di allergeni avverrebbe in parallelo all'espansione clonale di cellule T effettrici rivolte verso qualsiasi gruppo di peptidi derivati dagli allergeni. Tuttavia, numerosi sono i fattori genetici e ambientali che possono influenzare la risposta infiammatoria allergica. L'aumento dei livelli di IgE osservato in molti soggetti allergici può determinare un'amplificazione dei disturbi allergici attraverso un altro meccanismo. Con l'aumento delle concentrazioni locali o circolanti di IgE, i mastociti e i basofili esprimono un maggior numero di FcεRI sulla loro superficie e questo aumenta la risposta IgE-dipendente. Inoltre, alcune molecole IgE sembrano essere in grado di aggregazione antigene-indipendente dopo il legame con FcεRI, provocando così la secrezione di mediatori mastocitari anche in assenza di antigeni specifici.

Alcuni studi hanno dimostrato che lo switch di classe delle immunoglobuline può avvenire anche localmente nei tessuti affetti da infiammazione allergica con conseguente produzione locale di IgE, meccanismo che può spiegare come nei siti bersaglio i mastociti possano essere saturi di IgE anche quando le IgE circolanti sono relativamente basse. Sono stati anche evidenziati meccanismi IgE-dipendenti di attivazione delle cellule effettrici che potrebbero contribuire allo sviluppo ed al mantenimento dello stato flogistico. Infine, diversi meccanismi effettrici IgE indipendenti contribuiscono all'infiammazione allergica ed in particolare i mastociti hanno il potenziale per sostenere uno stato infiammatorio allergico IgE indipendente. L'infiammazione allergica cronica è dunque il risultato di vie effettrici complesse e ridondanti che coinvolgono interazioni tra mastociti, cellule T, eosinofili, basofili, neutrofili, monociti-macrofagi, piastrine, cellule natural

killer ed un grande numero di citochine (IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-15, IL-25, IL-33). L'importanza relativa di ciascuna di queste interazioni varia nelle diverse malattie e nei diversi pazienti, e alcune di queste non possono essere significativamente influenzate dalle IgE.

La risoluzione spontanea dell'infiammazione allergica

I fattori che regolano la risoluzione dell'infiammazione allergica sono poco conosciuti. Il meccanismo più noto è costituito dalla cessazione dello stimolo allergenico, evento che si verifica al termine della stagione dei pollini nei pazienti sensibilizzati ai pollini.

Tuttavia anche altri meccanismi possono essere responsabili della soppressione della flogosi allergica. Alcune cellule effettrici possono andare incontro ad apoptosi per la diminuzione locale di citochine che ne sostengono la sopravvivenza; altre cellule, come i mastociti, possono ridurre la loro differenziazione, la maturazione e la proliferazione; altre ancora migrano e si allontanano dal sito interessato.

Numerose cellule immunitarie innate e adattative che si ritrovano negli organi bersaglio dell'infiammazione allergica (eosinofili, cellule T regolatorie) possono produrre mediatori, citochine, chemochine e fattori di crescita in grado di ridurre l'infiammazione e promuovere la riparazione tissutale. Tali prodotti comprendono resolvina, protectina, IL-4, TGF- β , TGF- α , IL-10 e IL-35. Inoltre un ruolo rilevante nel limitare la flogosi allergica è rivestito dalle cellule T regolatorie (con meccanismi IL-10 e TGF- β -dipendenti).

Conclusioni

I sempre maggiori progressi nella comprensione dei fattori genetici, ambientali e immunologici alla base dell'infiammazione allergica permetteranno nuovi e più efficaci approcci per la cura e la prevenzione delle malattie allergiche.

Bibliografia

- Naik SR, Wala SM. *Inflammation, allergy and asthma, complex immune origin diseases: mechanisms and therapeutic agents*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2013;7:62-95.
- von Gunten S, Cortinas-Elizondo F, Kollarik M, et al. *Mechanisms and potential therapeutic targets in allergic inflammation: recent insights*. Allergy 2013;68:1487-98.
- Shukla S, Shukla H, Kumar S, et al. *Allergy and inflammation: an immunological and therapeutic approach*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2013;7:135-50.
- Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, et al. *Mechanisms of immune tolerance to allergens in children*. Korean J Pediatr 2013;56:505-13.
- Deppong CM, Green JM. *Experimental advances in understanding allergic airway inflammation*. Front Biosci (Schol Ed) 2013;5:167-80.
- Medzhitov R. *Inflammation 2010: new adventures of an old flame*. Cell 2010;140:771-6.

I fenotipi della rinite allergica

M. Miraglia del Giudice, A. Allegorico, N. Valenti, M. Tamaro, S. Di Prisco, L.R. Caggiano, A. Coronella, G. Campana, F. Galdo, E. Alterio, L. Perrone

Dipartimento della donna del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Seconda Università di Napoli

Come per tutte le patologie allergiche anche la prevalenza della rinite allergica in età pediatrica è aumentata in modo significativo negli ultimi trent'anni. Secondo diversi studi epidemiologici si calcola che la malattia colpisca oltre il 10% dei bambini nei primi 14 anni di età e fino al 20-30% degli adolescenti e dei giovani adulti.

La "rinite allergica" è una malattia respiratoria causata da un processo infiammatorio conseguente a una reazione mediata da IgE rivolte verso allergeni nei confronti del quale il soggetto è sensibilizzato. I sintomi tipici e caratteristici della rinite allergica sono rappresentati da scolo di muco acquoso dal naso, starnutazioni, prurito e ostruzione nasale. È inoltre frequente la presenza contestuale di sintomi oculari: lacrimazione, prurito e arrossamento della congiuntiva configurando il quadro dell'oculo-rinite allergica. Classicamente la rinite allergica viene distinta in perenne e stagionale; vanno poi considerate alcune forme definite "episodiche" legate all'esposizione occasionale a un determinato allergene. Recentemente è stata proposta da parte di un comitato internazionale di esperti una nuova classificazione della rinite allergica che si basa sulla durata e la gravità della sintomatologia clinica. In base a questa classificazione la rinite allergica viene suddivisa in una forma intermittente e una forma persistente, a loro volta distinguibili per gravità della sintomatologia, in lieve e moderata-severa. Questa classificazione tiene anche conto della qualità di vita del paziente valutando le eventuali ripercussioni della sintomatologia oculo-rinitica sull'attività scolastica, lavorativa e ludica del soggetto. Questa classificazione è stata pubblicata in un documento redatto sotto l'egida dell'OMS chiamato con l'acronimo ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma). L'obiettivo di questa iniziativa e cioè la gestione integrata delle vie respiratorie nel loro insieme dal naso ai bronchi.

Infatti la rinite allergica non è una patologia isolata: l'infiammazione presente a livello della mucosa nasale coinvolge anche la mucosa oculare, i seni paranasali, l'orecchio e si ripercuote anche sulle basse vie aeree; spesso infatti, nello stesso soggetto, coesistono sintomi rinitici e asmatici.

La diagnosi di rinite allergica

Dal punto di vista anamnestico è particolarmente importante indagare la familiarità per atopia (in considerazione della componente genetica delle allergopatie), le caratteristiche della sintomatologia con particolare riferimento alle sue variazioni giornaliere e stagionali e in relazione a particolari situazioni ambientali domestiche, scolastiche e climatiche. Anche l'età di insorgenza è importante; le riniti causate da pollini tendono infatti a manifestarsi nella gran parte dei pazienti dopo i 10 anni di vita, i sintomi clinici si presentano tipicamente nel periodo della fioritura e si caratterizzano per un peggioramento della sintomatologia in seguito alla permanenza all'aria aperta, soprattutto in giornate ventose. I sintomi della rinite da allergeni perenni (come i dermatofagoidi e i derivati animali) tendono invece a manifestarsi precocemente in età prescolare, l'andamento è di tipo subacuto-cronico e i sintomi sono spesso acuiti dal soggiorno in ambienti chiusi e caldo umidi e, di regola, hanno la massi-

ma espressività clinica al risveglio mattutino dopo il prolungato e stretto contatto notturno con gli acari che popolano il materasso e il cuscino.

Le manifestazioni cliniche della rinite allergica stagionale si caratterizzano principalmente per la presenza di prurito nasale, starnutazioni, scolo di muco acquoso e, nel caso di interessamento oculare, prurito e arrossamento congiuntivale, lacrimazione, senso di corpo estraneo nell'occhio, fastidio all'esposizione alla luce ed edema palpebrale. Il prurito coinvolge spesso anche il palato e i condotti uditivi esterni. La rinite allergica da allergeni perenni ha invece nell'ostruzione nasale il sintomo prevalente e sono meno espressi i sintomi irritativi, congiuntivali o extranasali. L'ostruzione è la conseguenza dell'infiammazione persistente che mediante l'edema della mucosa nasale e delle strutture adiacenti riduce il passaggio dell'aria e la respirazione nasale. All'ostruzione nasale sono riconducibili, peraltro, un ampio e variegato spettro di manifestazioni cliniche. Non è infrequente infatti che il bambino possa lamentare mal di gola per la scarsa umidificazione delle mucose in conseguenza della respirazione orale obbligata, tosse irritativa da scolo retro nasale di muco, cefalea in conseguenza dell'edema infiammatorio della mucosa del naso e dei seni paranasali, ridotta funzione uditiva da disfunzione tubarica.

All'ostruzione nasale è anche riconducibile il riscontro di frequenti risvegli e crisi di apnea che peggiorano la qualità del sonno. Va rimarcato a questo proposito che vi sono studi clinici controllati che hanno dimostrato nei bambini con rinite allergica, non correttamente curata, una significativa difficoltà di concentrazione in grado di condizionare l'attenzione nel corso delle attività ricreative e scolastiche.

All'esame obiettivo del bambino con rinite allergica spesso si notano vistose occhiaie che disegnano un alone violaceo a livello delle palpebre inferiori e che sono la conseguenza della stasi venosa conseguente all'edema della mucosa del naso e dei seni paranasali. Nel caso di contemporaneo interessamento oculare la congiuntiva si presenterà arrossata ed edematosa. Nei bambini con forme di lunga durata il ricorrente strofinamento della punta del naso, nel tentativo di alleviare il senso di fastidio locale (definito come "saluto allergico"), è talora responsabile di una plica cutanea a livello del naso. Sempre nei soggetti con forme ad andamento subacuto-cronico e con necessità, pertanto, di respirare obbligatoriamente con la bocca, è frequente la presenza di mal occlusione dentale, palato ogivale e *facies* adenoidea.

L'esame obiettivo deve comprendere anche l'esame della membrana timpanica; va sottolineato che bambini con rinite allergica possono presentare un'aumentata suscettibilità ad andare incontro a otiti ricorrenti o a otite media con effusione a causa del possibile malfunzionamento della tuba di Eustachio in conseguenza dell'edema generalizzato della mucosa nasofaringea. Infine, in relazione a quanto è già stato puntualizzato circa la stretta correlazione fra le alte e le basse vie respiratorie, l'esame obiettivo deve sempre prevedere un'attenta valutazione della funzione respiratoria.

Quali accertamenti eseguire nella rinite allergica

Tra gli esami di laboratorio e strumentali i test cutanei (prick

test) devono essere considerati indagini diagnostiche di primo livello per la facile applicabilità, sensibilità e specificità, immediatezza del risultato e costo economico contenuto. Nel bambino il numero degli allergeni da considerare è molto limitato. Nell'età prescolare gli allergeni fondamentali da considerare sono essenzialmente due: gli acari e l'epitelio di gatto (o di cane a seconda dell'esposizione prevalente). Crescendo assumono una rilevanza clinica crescente i pollini delle graminacee, della parietaria, degli alberi del gruppo nocciolo/betulla e frassino/olivo e le muffe in particolare l'*alternaria*. Altri eventuali allergeni (*artemisia*, cipresso, epiteli vari, altre muffe eccetera) andranno considerati soltanto in rapporto a specifiche condizioni cliniche. Va ricordato che se la positività dei test cutanei concorda con l'anamnesi e il quadro clinico la diagnostica allergologica si può considerare virtualmente esaurita.

La ricerca delle IgE specifiche su siero potrà essere indicata in casi particolari di eventuale discordanza tra anamnesi e test cutanei, nei bambini con dermatite atopica estesa o marcato dermatografismo o ancora in quelli che stanno assumendo farmaci (in particolare gli antistaminici) che alterando la reazione cutanea all'estratto allergenico inficiano l'attendibilità dell'esame. Nel pannello di esami strumentali andrà sempre prevista l'esecuzione di un esame spirometrico per i frequenti rapporti tra rinite e asma. Indagini di più stretta competenza otorinolaringoiatrica sono l'endoscopia nasale, la valutazione della funzione olfattiva, la rinomanometria, e l'esame audiometrico e impedanzimetrico.

La gestione del bambino con rinite allergica

Le misure da attuare per la cura del bambino con rinite allergica sono diverse e si basano principalmente sulla prevenzione ambientale, nell'obiettivo di evitare, per quanto possibile, il contatto della mucosa nasale con l'allergene o gli allergeni in causa e con eventuali fattori irritativi specifici, sull'impostazione di una corretta e adeguata terapia farmacologica e, in casi selezionati, sull'immunoterapia specifica.

Va sottolineato che tali misure vanno adattate e integrate fra di loro, caso per caso, sulla base dell'età del bambino, degli allergeni causali, dell'espressività temporale e della gravità delle manifestazioni cliniche. Lo scopo della terapia non è solo quello di ottenere la risoluzione dei sintomi della rinite, ma anche prevenire e curare potenziali complicanze a carico di strutture adiacenti alle cavità nasali, nonché il coinvolgimento delle basse vie aeree. Sempre nell'ambito di una gestione integrata della rinite l'approccio terapeutico al bambino con rinite allergica può comunque richiedere la necessità di curare eventuali complicanze o condizioni associate con terapie mediche o prevedere il ricorso alle competenze del chirurgo otorino e dell'ortodontista.

Conclusione

La rinite allergica è una patologia che va correttamente diagnosticata e trattata in quanto questa frequente patologia può incidere negativamente sulle *performances* scolastiche e in generale sulla qualità della vita dei bambini e, di riflesso, dei loro genitori.

Qualità della vita nel bambino allergico

L. Indinnimeo, V. De Vittori, T. Melengu, M. Duse
Dipartimento di Pediatria Università degli Studi di Roma "Sapienza"

La Qualità della Vita (QdV) è una misura multidimensionale che comprende aspetti fisici, psicologici e sociali. Indica gli effetti della malattia e del suo trattamento sulla vita quotidiana del bambino e della sua famiglia e come i soggetti si adattano alla propria malattia. L'utilizzo del termine QdV nel linguaggio sanitario comune si fa risalire convenzionalmente al 1948 anno in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità definì la salute come "uno stato di completo benessere psichico, fisico e sociale e non semplice assenza di malattia". Può avere un valore predittivo del successo terapeutico ed è un importante fattore prognostico; per questi motivi le più aggiornate Linee Guida tendono a integrare ai parametri oggettivi, la QdV come parametro soggettivo¹. Poiché questo approccio integrato si è dimostrato tanto utile nella gestione malattie croniche, negli ultimi anni sono stati sviluppati questionari sempre più dettagliati allo scopo di valutare l'impatto delle malattie croniche sulla vita quotidiana dei pazienti^{2,4}.

La valutazione della QdV nelle malattie croniche è importante perché, se mantenuta a livelli ottimali, può facilitare i percorsi clinici di guarigione e accettazione della malattia; può inoltre essere utilizzata nella scelta tra percorsi terapeutici alternativi, quando non ci sono implicazioni per la sopravvivenza del bambino. La QdV può rappresentare un utile strumento di screening per identificare precocemente i bambini e le famiglie con particolari difficoltà. Ad esempio un'attenzione particolare dovrebbe essere rivolta ai bambini in età scolare e agli adolescenti, per i quali lo sviluppo psico-sociale è basato sui rapporti con la famiglia e con i coetanei ed è importante non sentirsi "diversi" dagli altri bambini⁵⁻⁶.

Qualità della Vita e Allergia alimentare

L'allergia alimentare e le restrizioni alimentari che ne conseguono, influiscono sulla stabilità e sul benessere dei bambini allergici e della loro famiglie. Pochi studi fino ad oggi si sono occupati dell'impatto delle allergie alimentari sulla QdV. Una ricerca del 2003⁷ ha indagato come l'allergia alimentare influisca sulla quotidianità del bambino allergico, comparando la QdV dei bambini affetti da grave allergia alle arachidi con quella dei bambini affetti da diabete mellito insulino-dipendente (IDDM), entrambe patologie che richiedono una vigilanza sull'alimentazione ed il rispetto di una dieta rigorosa. I risultati hanno evidenziato una differenza significativa tra i due gruppi sia per quanto riguarda il management della patologia ($p < 0,001$) sia per quanto concerne l'ansia e la preoccupazione correlate all'alimentazione ($p < 0,001$); i bambini con allergia sono più spaventati dalla possibile ingestione accidentale dell'alimento, si sentono più limitati nelle attività fisiche e sono più preoccupati quando si trovano lontani da casa. Pertanto la loro QdV è più compromessa rispetto ai bambini affetti da IDDM. Questi risultati non sorprendono se si considera l'elevato rischio di anafilassi (potenzialmente fatale) tra i bambini con allergia alle arachidi.

In un altro studio Bollinger ME⁸ ha analizzato l'impatto dell'allergia alimentare su 87 famiglie di bambini con allergia alimentare, così come percepito dai genitori: in più del 60% delle famiglie l'allergia alimentare influenzava profondamente la preparazione dei cibi, nel 50% dei casi limitava le attività sociali, nel 41% aumentava i livelli di stress e nel 31% influiva sulla frequenza scolastica.

Nel nostro studio⁹ abbiamo valutato la QdV in bambini con allergia alimentare di età < 12 anni che eseguivano una o più diete di esclusione; è il primo studio italiano ad aver valutato l'impatto della dieta di esclusione sulla QdV dei pazienti e delle loro famiglie. Lo strumento utilizzato è stato il *Food Allergy Quality of Life Questionnaire* (FAQLQ-PF) tradotto e validato in Italiano.

Come già riportato in altri studi^{10,11}, i bambini che hanno avuto un'esperienza di anafilassi ed i loro genitori hanno ottenuto punteggi significativamente peggiori riguardo all'ansia correlata al cibo e conseguentemente sulla QdV in generale. Questi bambini temono nuove reazioni avverse, a rischio di vita, in seguito a riesposizione accidentale all'alimento e di rivivere il grave trauma già sperimentato in precedenza. Coerentemente a quanto già riportato¹², l'età è un'altra variabile che influenza la QdV: i bambini di età < 3 anni, interamente guidati dai genitori nell'alimentazione hanno meno limitazioni sociali e sono meno coinvolti dalle restrizioni della dieta di esclusione. La maggiore consapevolezza ed indipendenza acquisite nell'età scolare e nell'adolescenza causano un maggiore impatto emozionale ed una aumentata ansia per il cibo con il conseguente deterioramento della QdV. Infine, l'esclusione degli alimenti dall'alimentazione danneggia differenzialmente la QdV a seconda della durata della dieta. Per quanto riguarda il latte vaccino, più lunga è la dieta di esclusione maggiore è il livello di stress e il deterioramento della QdV dei bambini e dei loro genitori, considerata l'ampia diffusione di tale alimento nella nostra alimentazione (Fig. 1).

Come dimostrano i dati, la dieta di esclusione nei bambini con allergia alimentare non è priva di effetti collaterali, può significativamente incidere sulla QdV e andrebbe eseguita per il periodo di tempo strettamente necessario. Valutare con strumenti specifici e mantenere alti livelli di QdV, specialmente nei gruppi a rischio, potrebbe favorire il processo di guarigione e accettazione della malattia nonché permettere di identificare presto i bambini con particolari necessità potendo fornire loro aiuto e supporto.

Qualità della Vita e Asma

L'Asma è la più comune malattia cronica dell'infanzia. Fino ad oggi nella pratica clinica gli obiettivi del trattamento della Rinite e dell'Asma sono stati principalmente il controllo dei sintomi, il miglioramento della funzione polmonare e la riduzione della richiesta dei farmaci broncodilatatori. Minore attenzione, anche se con interesse sempre crescente¹³ è stata rivolta all'impatto emotivo e alle limitazioni sociali sperimentati quotidianamente dai bambini affetti da Rinite ed Asma. Questi aspetti vengono analizzati nella valutazione della QdV, che è utile per stabilire come e quanto queste malattie influiscano sulla vita dei pazienti e per monitorare l'efficacia del trattamento secondo la percezione dei bambini e delle famiglie.

Variable	Total QoL (mean ± D S)	Emotional impact (mean ± D S)	Food related anxiety (mean ± D S)	Social limitations (mean ± D S)
Gender				
Male	2.02 (± 1.35)	1.88 (± 1.44)	1.98 (± 1.64)	2.46 (± 1.63)
Female	1.80 (± 1.62)	1.77 (± 1.52)	1.69 (± 1.75)	2.20 (± 1.77)
p	ns	ns	ns	ns
Age (y)**				
≤3	1.42 (± 1.36)	1.30 (± 1.37)	1.44 (± 1.72)	2.08 (± 1.59)
>3-6	2.35 (± 1.48)	2.25 (± 1.47)	2.25 (± 1.47)	2.73 (± 1.77)
<6-12	2.37 (± 1.28)	2.34 (± 1.29)	2.53 (± 1.41)	2.25 (± 1.65)
p	F ± 4.3; p < 0.007	F ± 5.80; p < 0.005	F ± 3.0; p < 0.05	ns
Anaphylaxis*				
Yes	2.55 (± 1.39)	2.23 (± 1.37)	2.89 (± 1.65)	2.72 (± 1.64)
No	1.73 (± 1.43)	1.71 (± 1.49)	1.53 (± 1.56)	2.24 (± 1.69)
p	<0.02 t ± 2.5; p < 0.02	ns	<0.001 t ± 3.6; p < 0.001	ns
n. of diets**				
1	1.82 (± 1.46)	1.80 (± 1.43)	1.62 (± 1.52)	2.25 (± 1.80)
2	1.94 (± 1.51)	1.72 (± 1.58)	2.17 (± 1.93)	2.40 (± 1.48)
3	2.54 (± 1.20)	2.42 (± 1.29)	2.37 (± 1.65)	2.82 (± 1.60)
p	ns	ns	ns	ns
2-24	1.24 (± 1.09)	1.11 (± 1.00)	1.11 (± 1.34)	1.97 (± 1.49)
25-48	2.03 (± 1.43)	1.88 (± 1.42)	2.05 (± 1.78)	2.42 (± 1.59)
49-120	2.67 (± 1.46)	2.66 (± 1.53)	2.50 (± 1.53)	2.86 (± 1.91)
p	<0.001 F ± 6.1; p < 0.001	<0.001 F ± 6.5; p < 0.001	<0.0006 F ± 7.2; p < 0.0006	ns
Egg free diet** (length, months)				
2-24	1.73 (± 1.71)	1.55 (± 1.79)	1.86 (± 2.09)	2.20 (± 1.70)
25-48	2.20 (± 1.57)	1.80 (± 1.52)	2.25 (± 1.94)	2.70 (± 1.80)
49-120	2.07 (± 1.00)	2.17 (± 1.08)	2.00 (± 1.03)	2.60 (± 1.54)
p	ns	ns	ns	ns

Fig. 1.

Nel nostro studio ¹⁴ abbiamo analizzato fattori che potenzialmente possono influire sulla QdV in bambini affetti da Asma intermittente, persistente lieve o persistente moderato, di età compresa tra i 6 e i 14 anni. I pazienti hanno compilato il Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ); sulla base dei risultati del questionario i bambini sono stati suddivisi nei gruppi "Higher QoL" e "Lower QoL". I bambini e le mamme della categoria Higher, con una migliore QdV, avevano un'età media più alta, avevano presentato un numero inferiore di esacerbazioni di Asma sia durante il mese che durante l'anno precedente allo studio (Fig. 2) e mostravano un valore medio più alto di FEV1 rispetto ai bambini della categoria Lower.

Anche questi risultati ci ricordano l'importanza di valutare la QdV attraverso strumenti affidabili e specifici all'interno del management terapeutico, per consentire ai medici di identificare i pazienti esposti a maggior rischio di avere una peg-

giore QdV e fornire loro la più efficace assistenza medica e il supporto psicologico per garantire il completo benessere.

Bibliografia

- Shipper H, Clinch J, Powell V. *Definitions and conceptual issues*. In: Spliker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996, pp. 11-23.
- Eiser C, Morse R. *The measurement of quality of life in children: past and future perspectives*. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 2001;22:248-56.
- Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, et al. *Development and Validation of a Questionnaire to Assess Asthma Control in Pediatrics*. *Pediatric Pulmonology* 2009;44:54-63.
- Małgorzata F, Władysław P, Grzegorz B, et al. *Quality of life protocol in the early asthma diagnosis in children*. *Pediatric Pulmonology* 2010;45:1095-102.
- Carpenter DM, Ayala GX, Williams DM, et al. *The relationship between patient-provider communication and quality of*

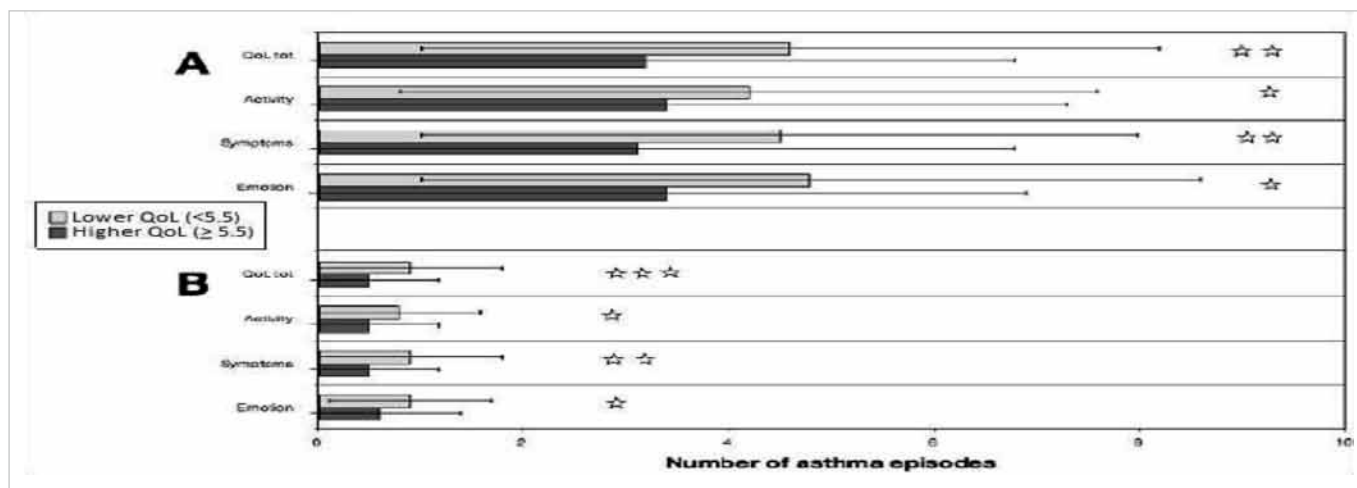


Fig. 2.

- life for children with asthma and their caregivers. *J Asthma* 2013;50:791-8.
- ⁶ Parsons JP, Craig TJ, Stoloff SW, et al. Impact of exercise-related respiratory symptoms in adults with asthma: Exercise-Induced Bronchospasm Landmark National Survey. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:431.
 - ⁷ Avery NJ. Assessment of Quality of Life in children with peanut allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003;14:378-82.
 - ⁸ Indinnimeo L, Baldini L, De Vittori V, et al. Duration of a cow milk exclusion diet worsens parents' perception of Quality of Life in children with food allergies. *BMC Pediatr* 2013;13:203.
 - ⁹ Ostblom E, Egmar AC, Gardulf A. The impact of food hypersensitivity reported in 9-year-old by their parents on health related quality of life. *Allergy* 2008;63:211-8.
 - ¹⁰ Wassemberg J, Cochard M, Dunn-Galvin A. Parent perceived quality of life is age dependent in children with food-allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:412-9.
 - ¹¹ Potter PC. Current guidelines for the management of asthma in young children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:1-13.
 - ¹² Schultz A, Martin AC. Outpatient Management of Asthma in Children. *Clin Med Insights Pediatr* 2013;7:13-24.
 - ¹³ Passalacqua G, Canonica GW, Baiardini I. Rhinitis, rhinosinusitis and quality of life in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2007;18(Suppl):40-5.
 - ¹⁴ Indinnimeo L, et al. Risk Factors Affecting Quality Of Life In A Group Of Italian Children With Asthma. In Press.

Sessione congiunta SIAIP-SIMRI

Presidente
Roberto Bernardini

Moderatori
Umberto Pelosi, Alberto F. Podestà

La Bronchite Batterica Protratta

A.R. Cappiello², M.F. Mastrototaro², I. Chinellato³, F. Di Domenico¹, M. Pignatelli¹, G. Piccolo¹, F. Cardinale¹

¹ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Servizio di Pneumologia e Immuno-allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari; ² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari; ³ Unità Operativa di Pediatria e Fibrosi Cistica, Ospedale "Tatarella", Cerignola (FG)

La tosse cronica è un sintomo comune nella popolazione pediatrica, sebbene la sua reale prevalenza resti difficile da definire, rappresentando uno dei più comuni motivi di consulto medico. Benché così frequente pochi studi sono stati condotti volti a stabilire l'eziologia, il percorso diagnostico più appropriato e il management di tale sintomatologia^{1,2}. In un recente lavoro Australiano, gli autori enfatizzano l'importanza di stabilire una corretta diagnosi, individuando nella bronchite batterica protratta (BBP) una delle cause più frequenti di tosse^{2,3}.

La BBP è una entità clinica che solo recentemente è stata caratterizzata dal punto di vista clinico, sebbene nota già da tempo in pneumologia pediatrica. È definita da: a) presenza di tosse cronica (durata > 4 settimane) a impronta produttiva, b) risoluzione della tosse dopo adeguata terapia antibiotica, c) assenza di "specific pointers" suggestivi di una causa alternativa di tosse⁴.

Marchant et al. in uno studio prospettico condotto su 108 bambini volto a indagare le cause di tosse individuava nella infezione bronchiale batterica persistente la causa più frequente (40%). Nello stesso lavoro, inoltre, gli autori dimostravano che i patogeni più frequentemente coinvolti erano *H. influenzae*, *M. catharralis* e *S. pneumoniae*¹.

Risultati simili sono emersi nello studio retrospettivo condotto da Zgherea su 197 bambini sottoposti a fibrobroncosopia per tosse cronica produttiva non responsiva alle comuni terapie. Gli autori dimostravano la presenza di una bronchite purulenta nel 56% dei casi con un BAL caratterizzato da neutrofilia (91% dei pazienti con bronchite purulenta) e positività colturale simile a quella già dimostrata nel lavoro di Marchant⁵.

Dal punto di vista clinico la BBP esordisce più frequentemente in età prescolare, sebbene possa interessare pazienti di qualsiasi età. L'anamnesi dei pazienti con BBP nelle fasi iniziali può essere simile a quella dei pazienti con asma e caratterizzata dalla presenza di tosse notturna, dispnea da sforzo, rumore respiratorio e riacacerbazioni della tosse con le infezioni respiratorie⁶. Viene quindi spesso posta

diagnosi di asma, d'altro canto poiché i pazienti affetti da BBP spesso non rispondono alle comuni terapie per l'asma spesso vengono inquadrati come affetti da asma severo^{2,4,7}. Tuttavia la tosse nella BBP è produttiva, diversa dalla tosse stizzosa dell'asma, e può presentarsi in forme lievi con sintomi che tendono a peggiorare con i cambiamenti posturali, in particolare al risveglio al mattino e quando il bambino viene posto a letto, oppure in forme più severe con tosse sia diurna che notturna, seguita raramente da espettorazione^{6,7}.

I genitori, inoltre, spesso riferiscono la presenza di un rumore respiratorio, che spesso può essere confuso con il wheezing caratteristico dei pazienti asmatici e che gli autori, che hanno descritto per primi questa patologia, definiscono "rattle", un rumore grossolano determinato dalla presenza di secrezioni mucose nelle vie aeree^{4,6}. Talvolta si accompagna a sintomi sistemici di lieve entità, quali astenia e affaticabilità, attribuibili al sonno disturbato e alla presenza di infezione cronica, che, tuttavia, tendono a migliorare se viene iniziata una terapia antibiotica efficace^{4,7}. L'Rx del torace è generalmente negativo o possono essere presenti alterazioni peribronchiali o note di iperinsufflazione pneumica⁴.

La diagnosi di BBP è clinica e si basa sulla presenza dei criteri precedentemente esposti. L'esame dirimente per la diagnosi, sebbene invasivo, è rappresentato dalla fibrobroncosopia con esecuzione del BAL, che andrebbe considerata in tutti i casi di BBP di lunga durata (es. > 6 mesi) o recidivante (es. > 3 episodi/anno) o non responsiva alla terapia antibiotica e in tutti i casi in cui venga sospettata la presenza di altre patologie delle vie aeree incluse le patologie malformative^{4,6}.

Criteri diagnostici per BBP alla broncosopia sono rappresentati dalla presenza di aspetti di bronchite purulenta con BAL caratterizzato da neutrofilia (in alcuni lavori è stato adoperato il cut-off di > 6,5% delle cellule totali) e positività colturale (carica batterica > 10⁵ UFC/ml, ma in altri lavori è stato adoperato il cut-off di > 10⁴ UFC/ml)¹.

Sebbene spesso confusa con l'asma, la BBP può coesistere con questa patologia, rendendo ancora più difficile la diagnosi. Le riacacerbazioni asmatiche nell'infanzia, infatti, sono spesso innescate da infezioni virali^{4,8}. In tali circostanze la tosse può essere produttiva. Tuttavia quando la tosse si protrae per più di 4 settimane è probabile che sia presente la BBP. Va detto che, sebbene la presenza di tosse catarrale non escluda la diagnosi di asma, come afferma la Chang, nella maggior parte dei bambini la tosse cronica produttiva non è sinonimo di asma⁴.

È noto, d'altra parte, che l'asma di per sé predispone alla BBP, specialmente se scarsamente controllata⁶. È stato, infat-

ti, dimostrato che i pazienti affetti da asma presentano una clearance muco-ciliare alterata⁹ così come una ridotta risposta immunitaria nei confronti delle infezioni virali e batteriche¹⁰⁻¹². D'altro canto, è anche vero che la colonizzazione delle vie aeree da parte dei patogeni responsabili della BBP contribuisce in maniera importante allo sviluppo di sintomi di wheezing¹³.

Mentre i rapporti tra asma e BBP restano ancora da definire, una più chiara associazione con la tracheo/broncomalacia è stata invece dimostrata.

De Baets et al. hanno dimostrato, infatti, in un gruppo di 124 bambini con sintomi respiratori (tosse produttiva e wheezing) resistenti a terapia per asma la presenza di malformazione delle vie aeree nel 46% dei pazienti studiati, e in due terzi di questi la presenza di infiammazione della mucosa delle vie aeree con BAL positivo per esame colturale batterico¹⁴.

Kompare et al. in uno studio retrospettivo condotto su 70 bambini con sintomi di tosse protratta, wheezing e/o rumore respiratorio e BAL positivo dimostrava che ben 74% di questi pazienti presentava una tracheo/broncomalacia. In questi pazienti, inoltre, si dimostrava la risoluzione dei sintomi dopo trattamento antibiotico adeguato¹⁵.

I meccanismi patogenetici alla base della BBP sono solo in parte conosciuti, ma emerge chiaramente da quanto detto sinora, come la colonizzazione bronchiale batterica sia favorita, con meccanismi differenti, da un gruppo di condizioni cliniche eterogenee⁷.

Infatti, oltre che a fattori predisponenti anatomici, la colonizzazione batterica è spesso secondaria a meccanismi che interferiscono con il normale riflesso della tosse quali ad esempio, malattie neuromuscolari, o alla presenza di tappi di muco, come si verifica nei pazienti asmatici, o al danno mucosale secondario a fenomeni di aspirazione⁴.

È stato, inoltre, provato che un sottogruppo di questi pazienti presenta deficit dell'immunità innata o dell'immunità adattativa⁴. Griessel et al. hanno, infatti, dimostrato in un gruppo di bambini che la tosse cronica e la presenza di colonizzazione batterica delle vie aeree era associata a flogosi neutrofila e ridotta espressione sia del TLR-4 che del gene TAC1 che codifica per la sostanza P, una proteina con funzione defensina-simile. Il suo deficit potrebbe spiegare la persistenza delle infezioni batteriche^{4,16}. È stata inoltre dimostrata l'iper-espressione del gene che codifica per IL-8R, che sarebbe responsabile in questi pazienti della chemotassi neutrofila. La neutrofilia nelle forme di BBP non trattata potrebbe, a sua volta, essere responsabile della distruzione delle vie aeree, causando la formazione di bronchiectasie⁴, secondo quella che viene definita "vicious circle hypothesis"¹⁷. Secondo questa teoria l'indebolimento dei normali meccanismi di difesa polmonari permetterebbe all'infezione di persistere e determinerebbe il rimaneggiamento delle pareti bronchiali con conseguente sviluppo di bronchiectasie⁴. D'altro canto l'aumentata presenza di muco, il danno epiteliale presente nelle bronchiectasie sembrerebbe predisporre alla BBP².

Oltre che per fattori predisponenti legati all'ospite, la BBP è possibile che venga determinata anche dalla particolare capacità dei batteri responsabili di questa patologia di produrre un "biofilm" che gli consente di permanere a lungo

nel sito di infezione⁶. Il "biofilm" è costituito da colonie organizzate di batteri che producono una pseudomatrice, costituita da sostanze polimeriche¹⁸, che favorisce l'adesione batterica, facilita l'accesso dei nutrienti e riduce la capacità degli antibiotici di penetrare, rendendo difficile l'eradicazione dell'infezione con terapie antibiotiche di normale durata^{6,19}.

Per tale motivo ancora non è stato raggiunto un accordo sul trattamento da effettuare in questi pazienti.

Per quanto riguarda la terapia della BBP, uno studio condotto in doppio cieco effettuato su 50 bambini affetti da tosse cronica produttiva dimostrava un maggiore tasso di risoluzione dei sintomi (48%) nei pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico (22,5 mg/kg/dose) per due settimane rispetto ai bambini trattati con placebo (16%)²⁰.

Un ciclo di terapia con amoxicillina/acido clavulanico (40 mg/kg/day) protratto per due settimane è generalmente sufficiente a determinare remissione dei sintomi clinici, ma le recidive sono spesso frequenti, perciò alcuni autori consigliano di protrarre il trattamento fino ad arrivare persino a 6-8 settimane, tempo sufficiente a consentire l'eradicazione dell'infezione e la riparazione dell'epitelio danneggiato⁶. Sebbene meglio caratterizzata negli ultimi anni, ulteriori studi sulla BBP sono necessari per chiarire il ruolo patogenetico di questa patologia nella formazione delle bronchiectasie, i suoi rapporti con altre patologie quali asma e tracheo/broncomalacia e il corretto iter diagnostico e terapeutico da porre in atto.

Bibliografia

- 1 Marchant JM, Masters B, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006;129:1132-41.
- 2 Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. Thorax 2007;62:80-4.
- 3 Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children*. Thorax 2006;61:694-8.
- 4 Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2008;43:519-3.
- 5 Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al. *Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough*. Pediatrics 2012;129:e364-9.
- 6 Craven V, Everard ML. *Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease*. Arch Dis Child 2013;98:72-6.
- 7 Ragazzo V, Fontana I, Aralla R. *La bronchite batterica protratta*. Pneumologia Pediatrica 2013;50:22-5.
- 8 Johnston NW, Sears MR. *Asthma exacerbations. 1: epidemiology*. Thorax 2006;61:722-8.
- 9 Thomas B, Rutman A, Hirst RA, et al. *Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:722-9.e2.
- 10 Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. *Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations*. Nat Med 2006;12:1023-6.
- 11 Hales BJ, Chai LY, Elliot CE, et al. *Antibacterial antibody responses associated with the development of asthma in house dust mite-sensitized and non-sensitized children*. Thorax 2012;67:321-7.
- 12 Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. *Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease*. N Engl J Med 2005;352:2082-90.

- ¹³ Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. *Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates*. Engl J Med 2007;357:1487-95.
- ¹⁴ De Baets F, De Schutter I, Aarts C, et al. *Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms*. Eur Respir J 2012;39:392-5.
- ¹⁵ Kompare M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. J Pediatr 2012;160:88-92.
- ¹⁶ Grissell T, Chang AB, Gibson PG. *Impaired toll-like receptor 4 and substance P gene expression is linked to airway bacterial colonisation in children*. Pediatr Pulmonol 2007;42:380-5.
- ¹⁷ Cole PJ. *Inflammation: a two edged sword. The model of bronchiectasis*. Eur J Respir Dis Suppl 1986;147:6-15.
- ¹⁸ Marks LR, Parameswaran GI, Hakansson AP. *Pneumococcal interactions with epithelial cells are crucial for optimal biofilm formation and colonization in vitro and in vivo*. Infect Immun 2012;80:2744-60.
- ¹⁹ Stewart PS. *Mechanism of antibiotic resistance in bacterial biofilms*. Int J Med Microbiol 2002;292:107-13.
- ²⁰ Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. *Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough*. Thorax 2012;67:689-93.

Sabato 5 aprile 2014 • ore 11,00-13,00

SALA PLENARIA

Sessione congiunta SIAIP-SINUPE

Presidente

Marcello Giovannini

Moderatori

Michele Miraglia del Giudice, Fabio Mosca

Il latte materno nella prevenzione

G. Banderali

U.O. Neonatologia e Patologia Neonatale Ospedale San Paolo, Università di Milano

Il latte materno, con la ricchezza dei suoi componenti, non solo nutrizionali, ma anche funzionali, costituisce un vero e proprio "sistema biologico", che, secondo le attuali conoscenze, si associa non solo a migliori parametri di crescita, ma esita anche in un miglior sviluppo neuro-comportamentale e nella prevenzione di varie patologie acute e croniche. In particolare, l'allattamento al seno svolge un ruolo preventivo insostituibile nei confronti di infezioni della prima infanzia¹, di obesità e di patologie ad essa correlata¹, di patologie metaboliche quali ipercolesterolemia¹, di patologie immunomediate quali celiachia¹ e di ipertensione in età adulta¹. Il latte materno può essere dunque considerato un alimento che, introdotto nelle fasi precoci della vita, apporterebbe modificazioni adattative influenzando diversi aspetti evolutivi dell'individuo e garantendo alcuni importanti vantaggi sia a breve che a lungo termine.

In virtù delle numerose evidenze che dimostrano che l'allattamento al seno è un modello preventivo di riferimento, la comunità scientifica sta cercando di indagare e chiarire il suo ruolo per altre patologie con un trend di morbilità ed impatto economico e sociale sempre più crescente. Tra queste si annoverano le patologie allergiche per le quali il campo della prevenzione risulta essere in continua espansione al fine di identificare precocemente i soggetti a rischio.

Una recentissima Review appena pubblicata su Allergy², dopo aver analizzato 74 studi, conclude che ci sono evidenze non ancora completamente concordanti in merito al ruolo preventivo dell'allattamento al seno nei confronti delle

allergie sia nei soggetti ad alto rischio (intesi come soggetti con familiarità per allergia o atopia) che nei soggetti a rischio normale, tuttavia uno studio pubblicato su Pediatrics nel 2013³ ribadisce l'importanza di un allattamento al seno esclusivo per i primi 4-6 mesi di vita e, al fine di ridurre l'incidenza di allergopatie, la prosecuzione dell'allattamento al seno almeno per tutto il periodo di introduzione dei cibi solidi nella dieta.

Sempre la Review su Allergy² dimostra inoltre che non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare ad una donna in gravidanza o durante l'allattamento al seno di modificare o supplementare la sua dieta al fine di prevenire patologie allergiche anche in caso di bambini ad alto rischio.

Dai risultati degli studi scientifici che supportano un'associazione tra allattamento al seno e ridotto rischio di allergie o di sensibilizzazione alimentare in età infantile, si evince che il latte materno sembra rivestire un importante ruolo nello sviluppo della tolleranza orale proprio per il suo contenuto di sostanze immunologicamente attive e di fattori in grado di incidere positivamente sulla composizione del microbiota intestinale.

In particolare si è visto che alcune sostanze come ad esempio le immunoglobuline allergene-specifiche³, la glicoproteina solubile CD14³, l'interleuchina 12³ e il TGF-β2⁴ presenti nel latte materno possono promuovere alcuni meccanismi di tolleranza. Secondo altri studi, il latte materno sarebbe inoltre in grado di indurre tolleranza immunologica stimolando la risposta delle cellule T regolatrici (Treg), in particolare di cellule Treg che esprimono Foxp3^{5,6}. In questo modo, alcune citochine, tra cui il TGF-β, prodotte dalle cellule T regolatrici potrebbero modulare le risposte dei linfociti Th1 e Th2 mantenendo l'omeostasi immunologica.

Lo stato attuale dell'arte molto probabilmente riflette la complessità inerente lo studio e la patogenesi della sindrome allergica per cui sono necessarie ulteriori evidenze sulla prevenzione delle patologie allergiche, in particolare sul ruolo del latte materno considerando anche, come è stato fatto in un lavoro del 2011 pubblicato su *Journal of Allergy and Clinical Immunology*⁷, la relazione tra allattamento al seno e polimorfismi genetici predisponenti ad allergie alimentari.

Bibliografia

- ¹ ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. *Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009;49:112-25.
- ² De Silva D, Geromi M, Halcken S, et al. *Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review*. *Allergy* 2014 Jan 16. [Epub ahead of print].
- ³ Grimshaw KEC, Maskell J, Oliver EM, et al. *Introduction of complementary foods and the relationship to food allergy*. *Pediatrics* 2013;132:e1529.
- ⁴ Rautava S, Lu L, Nanthakumar NN, et al. *TGF- β 2 induces maturation of immature human intestinal epithelial cells and inhibits inflammatory cytokine responses induced via the NF- κ B pathway*. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 2012;54:630-8.
- ⁵ Agua-Doce A, Graca L. *Regulatory T cells and the control of the allergic response*. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:948901.
- ⁶ Mosconi E, Reikma A, Seitz-Polski B, et al. *Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development*. *Mucosal Immunology* 2010;3:461-74.
- ⁷ Hong X, Wang G, Liu X, et al. *Gene polymorphisms, breast-feeding, and development of food sensitization in early childhood*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128:374-81.e2.

Sabato 5 aprile 2014 • ore 09,00-11,00

SALA A

Tubercolosi: una malattia riemergente

Moderatori

Angelo F. Capristo, Massimo Pifferi

I test immunologici per la diagnosi di tubercolosi in età pediatrica

E. Chiappini

Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze

La tubercolosi (TB) rappresenta oggi un'importante patologia riemergente in Italia e in altri Paesi occidentali e costituisce una rilevante causa di decesso nei Paesi a risorse limitate. In base ai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), aggiornati al 2012, si stima che un terzo della popolazione mondiale abbia contratto l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, che vi siano 9 milioni di nuovi casi di TB all'anno e 1,6 milioni decessi, dei quali più di 450.000 in età pediatrica.

In Italia la tubercolosi è tornata a essere una patologia diffusa. In Toscana, ad esempio, negli ultimi vent'anni abbiamo assistito a un incremento importante della sua incidenza in età pediatrica. Dal 1997 al 2011 globalmente sono stati ricoverati 10.744 pazienti con TB, dei quali 10.260 adulti (95,5%) e 484 bambini (4,5%). L'incidenza è aumentata significativamente nei bambini passando da 7,6 a 12,5 per 100.000. In particolare, nei bambini sotto i 5 anni di età l'incidenza ha raggiunto 13,35 per 100.000 nel 2011.

I bambini sono maggiormente suscettibili a sviluppare la malattia rispetto agli adulti, in modo inversamente proporzionale all'età. Il rischio di evoluzione in malattia attiva in bambini non trattati, infatti, è del 43% in quelli al di sotto di un anno di età, del 24% in quelli dai 2 ai 4 anni e del 15% negli

adolescenti. È evidente quindi, che diagnosticare e trattare precocemente infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* nel bambino è di fondamentale importanza.

Il test cutaneo alla tubercolina (*tuberculin skin test*, TST) è stato per oltre un secolo l'indagine diagnostica di riferimento per rilevare l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. Esso presenta tuttavia alcuni limiti: è un test operatore-dipendente, necessita per la sua esecuzione e lettura di almeno due accessi alla struttura sanitaria da parte del paziente ed il risultato è gravato da possibili falsi positivi e falsi negativi. La possibilità che si verifichino falsi positivi è dovuta alla cross-reattività degli antigeni in esso contenuti con quelli di altri micobatteri, inclusi quelli contenuti nel vaccino di *Bacille Calmette-Guérin* (BCG). Un'altra possibile causa di falsa positività è data dall'effetto booster, determinato dalla ripetizione del test in più occasioni. I risultati falsi negativi sono invece possibili nel soggetto immunodepresso ma anche in alcuni casi di TB attiva (ad esempio pleuriti e nelle forme miliari). I test immunologici per la diagnosi di tubercolosi (*interferon- γ release assays* o IGRAs), si basano sulla misurazione di INF- γ rilasciato dai linfociti T del paziente in risposta alla stimolazione *in vitro* con antigeni specifici del *Mycobacterium tuberculosis*. I test attualmente disponibili in commercio sono vari: il T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK), utilizza la metodica ELISPOT (*Enzyme-Linked ImmunoSpot*); il QuantiFERON-TB GOLD (QFT-G, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia), utilizza invece la metodica ELISA. Gli antigeni utilizzati in questi test sono peptidi sintetici che simulano le proteine ESAT 6 (*early secre-*

Tab. I. Sensibilità e specificità dei test immunologici *in vitro* e del test cutaneo alla tubercolina (TST) per la diagnosi di tubercolosi riportati in varie meta-analisi.

	TST	QuantiferON-Gold In Tube	T-SPOT.TB	Popolazione	Autore, anno di pubblicazione
Sensibilità	0,70 (0,67-0,72)	0,81 (0,78-0,83)	0,87 (0,85-0,90)	Adulti e bambini	Diel, 2010
	0,77 (0,71-0,82)	0,78 (0,73-0,82)	0,90 (0,86-0,93)	Adulti e bambini	Pai, 2008
	0,65 (0,61-0,68)	0,80 (0,75-0,91)	0,81 (0,78-0,84)	Adulti e bambini	Sester, 2010
	0,80 (0,70-0,90)	0,83 (0,75-0,92)	0,84 (0,63-1,00)	Bambini	Mandalakas, 2011
	0,71 (0,67-0,75)	0,70 (0,65-0,75)	0,62 (0,57-0,67)	Bambini	Sun, 2011
	0,82 (0,72-0,93)	0,79 (0,70-0,89)	0,74 (0,59-0,90)	Bambini	Chiappini, 2012
		0,77 (0,64-0,73)		Adulti e bambini	Dheda, 2009
		0,66 (0,53-0,78)		Bambini	Machingaidze, 2011
	0,71 (0,65-0,74)	0,76 (0,70-0,83)	0,88 (0,81-0,95)	Adulti e bambini	Menzies, 2007
Specificità		0,99 (0,98-1,00)	0,86 (0,81-0,90)	Adulti e bambini	Diel, 2010
	0,59 (0,46-0,73)	0,98 (0,96-0,99)	0,93 (0,86-1,00)	Adulti e bambini	Pai, 2008
	0,75 (0,72-0,78)	0,79 (0,75-0,82)	0,59 (0,56-0,62)	Adulti e bambini	Sester, 2010
	0,85 (0,69-1,00)	0,91 (0,78-1,00)	0,94 (0,87-1,00)	Bambini	Mandalakas, 2011
	0,56 (0,50-0,61)	1,00 (0,84-1,00)	0,90 (0,86-0,93)	Bambini	Sun, 2011
	0,83 (0,74-0,92)	0,95 (0,93-0,97)	0,96 (0,95-1,00)	Bambini	Chiappini, 2012
	0,66 (0,46-0,86)	0,97 (0,96-0,99)	0,92 (0,88-0,95)	Adulti e bambini	Menzies, 2007

Nota: fra parentesi sono indicati gli intervalli di confidenza al 95%

ted antigenic target 6-kDa) e CFP-10 (*culture filtrate protein 10-kDa*) del *Mycobacterium tuberculosis*. Tali antigeni sono codificati nel segmento genomico RD1 (*region of difference 1*) del *Mycobacterium tuberculosis*, assente in tutti i ceppi del BCG e nella maggior parte dei micobatteri non tubercolari. Questi test risultano pertanto maggiormente specifici rispetto al TST. Il QFT-G *In Tube*, una versione semplificata del QFT-G, include anche un terzo antigene denominato TB7.7 (Rv2654). Essendo gli IGRAs test *in vitro*, essi non sono operatore-dipendente, non richiedono un secondo accesso alla struttura sanitaria e possono essere ripetuti più volte senza causare effetto *booster*. Evidenze sulla *performance* di questi test sono state riportate ormai in numerosissimi studi ed esistono diverse *review* sistematiche che hanno riportato risultati contrastanti sulla sensibilità e specificità nelle varie popolazioni, riportate in Tabella I. In generale, nei Paesi occidentali, nell'adulto gli IGRA sono risultati sensibili almeno quanto TST ma maggiormente specifici. Occorre ricordare, tuttavia, che, come TST, gli IGRAs non sono in grado di distinguere la malattia tubercolare attiva dalla infezione latente e che la loro *performance* nel soggetto immunodepresso sembra essere subottimale. Nei Paesi a risorse limitate, inoltre, la *performance* degli IGRAs sembra non essere superiore a quella di TST. Una recente meta-analisi ha evidenziato differenze nella sensibilità dei test IGRA rispetto al TST in base al tasso di incidenza della malattia tubercolare nelle varie regioni geografiche, dimostrando una ridotta sensibilità degli IGRAs per la diagnosi di TB attiva nelle zone ad alta incidenza di malattia tubercolare (55%; IC 95%: 37%-73%) rispetto alle zone a bassa incidenza (70%; IC 95%: 53%-84%). Nel bambino la sensibilità degli IGRA per

la diagnosi di TB attiva riportata in vari studi varia tra il 62 % e il 89 % per T-SPOT.TB e il 66 % e il 83 % per QFT-G-IT. Nel 2010, Bamford, in uno studio condotto su 333 bambini nel Regno Unito, ha evidenziato una sensibilità del 78% per il QFT-GIT, del 66% per il T-SPOT.TB e dell'82% per il TST. Per gli stessi autori l'uso combinato di un test IGRA con TST permetterebbe di raggiungere una sensibilità del 96% utilizzando il QFT-G IT e del 91% impiegando T-SPOT.TB. Le linee guida della *American Academy of Pediatrics* sottolineano che i bambini con IGRA positivo devono essere considerati infetti, mentre in caso di risultato IGRA negativo o indeterminato non è possibile escludere l'infezione con certezza. Inoltre gli IGRA non sono raccomandati nei bambini al di sotto dei 5 anni per mancanza di dati univoci e nei bambini immunocompromessi.

Bibliografia

- Bamford AR, Crook AM, Clark JE, et al. *Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study*. Arch Dis Child 2010;95:180-6.
- Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR, et al. *Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immunocompromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low*. J Clin Microbiol 2009;47:2355-7.
- Chiappini E, Bonsignori F, Mangone G, et al. *Serial T-SPOT.TB and quantiferON-TB-Gold In-Tube assays to monitor response to antitubercular treatment in Italian children with active or latent tuberculosis infection*. Pediatr Infect Dis J 2012;31:974-7.
- Chiappini E, Bonsignori F, Orlandini E, et al. *Increasing incidence of tuberculosis in Tuscan youth, 1997 to 2011*. Pediatr Infect Dis J 2013;32:1289-91.

Chiappini E, Della Bella C, Bonsignori F, et al. *Potential role of M. tuberculosis specific IFN- γ and IL-2 ELISPOT assays in discriminating children with active or latent tuberculosis.* PlosONE 2012;7:e46041.

Debord C, De Lauzanne A, Gourguillon N, et al. *Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children.* Pediatr Infect Dis J 2011;30:995-7.

Ling DI, Nicol MP, Pai M, et al. *Incremental value of T-SPOT.TB*

for diagnosis of active pulmonary tuberculosis in children in a high-burden setting: a multivariable analysis. Thorax 2013;68:860-6.

Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselink AC, et al. *Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis.* Int J Tuberc Lung Dis 2011;15:1018-32.

Pollockhttp://ep.bmj.com/content/98/3/99.long - aff-1 L, Basu Roy R, Kampmann B. *How to use: interferon γ release assays for tuberculosis.* Arch Dis Child Educ Pract Ed 2013;98:99-105.

Sabato 5 aprile 2014 • ore 09,00-11,00
SALA B

Hot topics and junior members SIAIP

Moderatori
Iolanda Chinellato, Mariangela Cisternino

Utilità dei test allergologici nella dermatite atopica e nell'orticaria

A. Dondi

UO Pediatria, Azienda USL di Modena, Ospedale Ramazzini di Carpi

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica cutanea tipica dell'infanzia caratterizzata da fasi di remissione e successive riacutizzazioni e con importanti ricadute sulla qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie. Studi recenti indicano che, nella patogenesi di questa malattia, rivestono un ruolo importante sia alterazioni strutturali della barriera cutanea sia una disregolazione del sistema immunitario. È noto, infatti, che la DA rappresenta spesso il primo passo della marcia atopica, essendo seguita in molti soggetti dall'insorgenza di asma e/o rinite allergica.

Il ruolo esatto dell'allergia ad alimenti e inalanti nella patogenesi della DA è tuttora controverso. Molti pazienti presentano un aumento delle IgE totali e/o una sensibilizzazione per allergeni, ma il significato clinico di questi dati non è chiaro: la positività per un certo allergene ai test *in vivo* e/o *in vitro* non indica necessariamente un nesso causale.

L'allergia alimentare può indurre riacutizzazioni della DA in un discreto numero di bambini, soprattutto nei più piccoli e in quelli con forme moderato-severe. In alcuni casi, inoltre, il collegamento fra l'assunzione di un cibo e il *flare* dell'eczema è evidente. In questi gruppi di pazienti è sicuramente utile eseguire i test allergologici per confermare o escludere il ruolo degli alimenti nella patogenesi della malattia, ricordando comunque che il *gold standard* per la diagnosi di allergia alimentare è rappresentato dal test di provocazione orale. È invece meno evidente l'utilità di sottoporre a una valutazione allergologica per alimenti quei pazienti con una DA lieve e senza una chiara storia di ipersensibilità alimentare. Il rischio, infatti, è quello che il paziente venga sottoposto a diete inutili e potenzialmente dannose (perdita di tolleranza, deficit nutrizionali...), oltre al fatto che l'esecuzione di test e visite non necessari aumenta la spesa sanitaria.

Anche il ruolo degli aeroallergeni nella DA è controverso. In alcuni soggetti, certi allergeni inalanti, in particolare gli acari della polvere, le muffe, gli epiteli di animali o i pollini, possono indurre delle riacutizzazioni. Quando la storia suggerisce un possibile nesso causale, l'identificazione della sensibilizzazione a tali sostanze consente di attuare specifiche misure di profilassi che possono migliorare i sintomi di DA.

Il termine orticaria racchiude un gruppo eterogeneo di malattie che hanno in comune la comparsa improvvisa di pomfi e/o angioedema.

Un pomfo è una lesione cutanea caratterizzata da: 1) tumefazione centrale di dimensioni variabili, quasi sempre circondata da area eritematosa; 2) prurito o sensazione di bruciore; 3) andamento fugace con risoluzione in genere nell'arco di 1-24 ore.

L'angioedema è caratterizzato da: 1) improvvisa e pronunciata tumefazione del derma inferiore e del sottocute; 2) talora dolore, raramente prurito; 3) coinvolgimento frequente delle mucose; 4) risoluzione più lenta dei pomfi e che può richiedere fino a 72 ore.

La classificazione più recente della World Allergy Organization suddivide l'orticaria in 3 principali categorie, a loro volta comprendenti dei sottogruppi:

- a orticaria spontanea: acuta se di durata <6 settimane, cronica se >6 settimane;
- b orticaria fisica: da freddo, pressoria, da calore, solare, faticia/da dermografismo, vibratoria;
- c altri tipi di orticaria: acquagenica, colinergica, da contatto, orticaria/anafilassi da esercizio fisico.

In generale, è sconsigliato sottoporre il paziente a numerosi e costosi test diagnostici, che vanno orientati in base alla tipologia di orticaria del soggetto.

Le reazioni allergiche di tipo I sono solo raramente la causa di orticaria spontanea, sia acuta che cronica. I test allergologici sono considerati utili nei seguenti casi:

- 1 orticaria acuta spontanea con una chiara correlazione con un allergene;

- 2 orticaria cronica spontanea: in caso di sintomi persistenti sono più probabili reazioni di ipersensibilità non allergica ad alimenti o additivi alimentari, mentre un'allergia di tipo I è più verosimile nei casi in cui i sintomi abbiano un andamento intermittente;
- 3 orticaria/anafilassi da esercizio fisico: in questo caso vanno escluse reazioni ad alimenti sia allergiche sia non allergiche (soprattutto a grano, gliadina e bevande alcoliche).

Bibliografia

- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years*. London: NICE 2007.
- Watson W, Kapur S. *Atopic dermatitis*. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7(Suppl. 1):S4.
- Caffarelli C, Dondi A, Povesi Dascola C, et al. *Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons*. Ital J Pediatr 2013;39:48.
- Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. WAO Journal 2012;5:S1-S5.

La gestione pratica dell'anafilassi

M. Bosoni

L'anafilassi è una reazione sistemica acuta potenzialmente mortale, caratterizzata da una rapida evoluzione di alterazioni a carico delle vie aeree e del sistema cardiopolmonare, spesso associate ad alterazioni a carico di cute e mucose. La principali cause di anafilassi nei bambini è data dall'ingestione di alimenti (prevalentemente latte, uovo e frutta secca), meno frequenti gli episodi causati da assunzione di farmaci e da punture di insetti.

Per porre diagnosi di anafilassi deve essere soddisfatto uno dei seguenti criteri:

- insorgenza acuta (minuti o alcune ore) di sintomatologia con coinvolgimento di pelle e/o mucose più almeno uno tra:
 - Compromissione respiratoria;
 - Compromissione cardiovascolare;
- due o più dei seguenti sintomi, che insorgono rapidamente dopo l'esposizione a un *allergene probabile*:
 - coinvolgimento di cute e/o mucose;
 - compromissione respiratoria;
 - compromissione cardiovascolare;
 - sintomi gastrointestinali persistenti;
- ipotensione che insorge dopo l'esposizione a un *allergene certo*.

Le manifestazioni cliniche di anafilassi nel bambino sono caratterizzate prevalentemente da sintomi respiratori e cutanei, per quanto concerne le alterazioni cardiovascolari è da sottolineare come nel bambino la prima manifestazione di shock sia più frequentemente la tachicardia rispetto all'ipotensione, come invece accade nell'adulto.

La gestione dell'anafilassi si basa sul pronto riconoscimento della sintomatologia, la rimozione dell'allergene trigger e il rapido intervento terapeutico. La terapia di scelta per l'anafilassi è l'adrenalina, somministrata per via intramuscolare (con idoneo ago da intramuscolo) a livello della faccia laterale della coscia (muscolo vasto laterale) alla dose di

0,01 mg/kg pari a 0,01 ml/kg (max 0,5 ml) di soluzione 1:1000 (1 mg/1 ml). La dose può eventualmente essere ripetuta dopo 5-10 min in caso di persistenza della sintomatologia. Terapie adiuvanti, che non devono però mai ritardare la somministrazione dell'adrenalina, sono ossigeno, terapia infusiva, corticosteroidi, broncodilatatori inalatori e antistaminici, a seconda della sintomatologia presentata.

Per il trattamento dell'anafilassi sul territorio sono disponibili autoiniettori predosati da 150 mcg (pazienti da 7,5 a 25 Kg) e da 300 (pazienti oltre i 25 Kg) mentre non sono disponibili autoiniettori specifici per i bambini più piccoli. Sono stati recentemente prodotti autoiniettori (Auvi-Q, non ancora disponibili in Italia), in cui un voce registrata guida il paziente nelle tappe da seguire per una corretta somministrazione del farmaco.

Per indirizzare la decisione dell'allergologo su quando prescrivere adrenalina autoiniettabile l'EAACI ha fornito le seguenti indicazioni:

- indicazioni assolute:
 - pregressa reazione anafilattica scatenata da alimenti, lattice o aeroallergeni;
 - anafilassi indotta da esercizio fisico;
 - anafilassi idiopatica;
 - asma, specie se non controllato, associato ad allergia alimentare;
 - allergia a veleni in adulti con reazioni sistemiche non in corso di ITS e in bambini con sintomi più severi di reazioni cutaneo/mucosali sistemiche;
 - sottostanti disordini mastocitari o triptasi sierica basale elevata con qualsiasi precedente reazioni sistemiche a puntura di insetto, anche se in corso di ITS;
- indicazioni relative:
 - reazione lieve/moderata (no SOA) ad arachidi e frutta a guscio;
 - allergia (no SOA) a qualsiasi alimento in soggetti adolescenti o giovani adulti;
 - lontananza dell'abitazione da un ospedale e pregressa reazione lieve/moderata scatenata da alimenti, veleno, lattice o aeroallergeni;
 - reazione lieve/moderata (no SOA) a quantità molto piccole di alimento.

La prescrizione domiciliare di adrenalina dovrebbe essere corredata da un adeguato training del paziente, dei genitori e di chi accudisce il bambino per chiarire quando e come somministrare il farmaco, anche utilizzando appositi simulatori. Le principali indicazioni pratiche devono inoltre essere riassunte in un action plan scritto che deve essere consegnato alla famiglia. Importante inoltre istruire paziente e famiglia sulle modalità di prevenzione dell'anafilassi, in particolare:

- insegnare ai genitori e al bambino a identificare l'allergene a cui è allergico;
- in merito all'anafilassi da alimenti: illustrare cosa si intende per allergeni nascosti e crossreattività e consigliare di prestare particolare attenzione a particolari situazioni in cui è minore la possibilità di controllo sugli alimenti consumati (scuola, casa di amici e parenti, ristorante);
- in merito all'anafilassi da punture di insetto: evitare abiti di colori brillanti, consumare cibi e bevande dolci all'aperto. immunoterapia (solo personale esperto e con stretta osservazione);

- in merito all'anafilassi da farmaci: evitare i farmaci specifici e quelli affini;
- in merito all'anafilassi da lattice: attenzione in caso di chirurgia o trattamenti odontoiatrici. cross reattività con banana, avocado, kiwi e castagne;
- in merito all'anafilassi indotta da esercizio: evitare il cibo causale nelle 4 ore prima dell'esercizio. se il cibo non è stato identificato fare esercizio a stomaco vuoto.

Nonostante si stimi che in più della metà delle scuole ci sia almeno un bambino a rischio anafilassi, e che un quarto dei bambini con anafilassi ha avuto il primo episodio a scuola, le scuole sono generalmente poco preparate alla gestione di casi di anafilassi, sia perché spesso non ricevono dai genitori la comunicazione dell'allergia del bambino, sia perché quando gli allergologi forniscono un action plan questo non è adeguatamente implementato dalla scuola, soprattutto in occasione di gite e vacanze: spesso i farmaci non sono disponibili e gli insegnanti non in grado di somministrarli. La task force EAACI sulla gestione del bambino allergico a scuola ha prodotto un documento che pone delle chiare indicazioni sul come le scuole debbano essere preparate nella gestione di un bambino con anafilassi. Il documento sottolinea come la scuola debba ricevere da parte del medico curante del bambino un certificato scritto per ogni nuova diagnosi di anafilassi e di conseguenza adottare un piano scritto per la gestione dell'emergenza. Devono essere disponibili dei kit per ogni singolo paziente contenenti il piano di gestione, l'autoiniettore di adrenalina e la terapia antistaminica orale. Tutto il personale della scuola deve essere a conoscenza della localizzazione dei kit di emergenza e deve essere addestrato sull'evitamento degli allergeni, il riconoscimento e il trattamento dell'anafilassi, prevedendo retraining annuali. I farmaci di emergenza devono essere somministrati dal personale scolastico addestrato, o autosomministrati dai bambini più grandi.

Bibliografia

- Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology [draft]*
- Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology*. Allergy 2007;62:857-71.
- Muraro, 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.
- Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *SIAIP anaphylaxis study group. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:813-9.
- Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, et al. *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base*. Int Arch Allergy Immunol 2013;162:193-204.

I difetti dell'immunità innata

A. Licari

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Le immunodeficienze primitive rappresentano un settore della pediatria in cui vi è stata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime due decadi, grazie all'identificazio-

ne di nuovi fenotipi e all'utilizzo di tecniche di diagnostica molecolare d'avanguardia. Basti pensare che dall'ultima e recente classificazione dell'Unione Internazionale delle Società di Immunologia, pubblicata alla fine dell'anno 2011, sono state descritte in letteratura almeno altre 20 immunodeficienze di cui è stato identificato il gene causativo. Anche l'immunità innata è stata oggetto di rivisitazione critica, grazie soprattutto alla scoperta dei *Toll-like receptors* (TLRs) e al ruolo fondamentale che questo sistema svolge nelle difese antimicrobiche e nella polarizzazione dell'immunità adattativa verso gli antigeni *non self*.

Un capitolo nuovo e di assoluto interesse in questo ambito è rappresentato dai difetti dell'immunità innata. Queste "nuove" patologie hanno delle caratteristiche peculiari: assenza di rilevanti alterazioni immuno-fenotipiche (livelli di immunoglobuline e immunofenotipo linfocitario), interessamento non esclusivo da parte del deficit del comparto emolinfopoietico e spettro di suscettibilità alle infezioni piuttosto ristretto. È rilevante segnalare come in molti casi questi deficit dell'immunità innata si possano manifestare come un'unica infezione *life-time* o con poche infezioni, spesso severe, e tendano al miglioramento spontaneo, grazie probabilmente all'affinamento dei meccanismi dell'immunità adattativa e al subentrare quindi in quest'ambito di meccanismi vicarianti e/o di compenso.

Il primo esempio di queste immunodeficienze primitive a carico dell'immunità innata è rappresentato dal deficit di IRAK-4, una chinasi intracellulare implicata nella trasduzione del segnale MyD88-dipendente a valle dei TLR1-6 e TLR9, caratterizzato da un'abnorme suscettibilità nei confronti dei germi Gram+ (soprattutto *Streptococcus pneumoniae*), con tendenza a sviluppare infezioni invasive associate ad una risposta infiammatoria molto attenuata.

In letteratura sono segnalati anche casi di pazienti apparentemente immunocompetenti con infezioni recidivanti invasive e talvolta letali da pneumococco non attribuibili a mutazioni di IRAK-4 ma a mutazioni a carico proprio di MyD-88, con conseguente difetto della produzione di TNF-alfa, IL-6, IL-8, IFN-beta e lambda.

Un altro esempio rilevante è rappresentato dalle mutazioni a carico di TLR3 e UNC-93B che, causando un deficit di produzione di IFN-alfa, beta e lambda, determinano una predisposizione a sviluppare encefalite da *Herpes simplex*. Nel caso della mutazione a carico di UNC-93B, il difetto di IFN è stato osservato anche a carico dei fibroblasti, in risposta ad agonisti dei TLR3, a dimostrazione del fatto che i deficit dell'immunità innata possono manifestarsi anche in linee cellulari non emopoietiche. Più recentemente, nel 2010, è stato dimostrato che anche mutazioni a carico di TRAF6, una molecola implicata anch'essa nel meccanismo di segnalazione a valle di TLR3, si associano all'encefalite erpetica.

Anche specifiche anomalie a carico della cute e degli annessi cutanei possono rappresentare un campanello d'allarme per immunodeficienza che coinvolge il compartimento dell'immunità innata. Mutazioni a carico di molecole coinvolte nel *pathway* di NF-κB e in particolare a carico del gene *NEMO* (*NF-κB Essential Modulator*) sono responsabili di forme di displasia ectodermica con immunodeficienza, anche se alcune mutazioni di *NEMO* sono responsabili di

immunodeficienze diverse come la sindrome da Iper-IgM. La Displasia Ectodermica Anidrotica con Immunodeficit (EDA-ID) è un'immunodeficienza ben codificata, nella quale le anomalie della cute, degli annessi cutanei e dei denti, tipiche delle displasie ipodrotiche, si associano ad una compromissione del sistema immunitario con aumentata suscettibilità delle infezioni. Le mutazioni di *NEMO* sono responsabili di un'alterazione del segnale indotto dai TLR, che si manifesta con la mancata produzione di IL-6 in risposta alla stimolazione cellulare con agonisti dei TLR *in vitro* e con un'aumentata suscettibilità ad infezioni invasive da batteri piogeni *in vivo*. Recentemente inoltre a difetti dell'immunità innata è stata attribuita un'aumentata suscettibilità ad infezioni fungine; *Candida albicans*, un micete commensale facente parte della normale flora del nostro organismo, rappresenta il microrganismo opportunisto più frequentemente responsabile nei soggetti con immunodeficienze primitive sia di infezioni ricorrenti e persistenti a carico di cute e mucose, la cosiddetta candidiasi mucocutanea cronica (CMC), che di infezioni sistemiche invasive spesso fatali. La CMC è stata oggetto di notevole interesse scientifico, che ha portato alla identificazione di numerose e distinte alterazioni molecolari associate. In particolare un ruolo patogeneticamente rilevante sembra rivestito dall'alterazione della risposta immunitaria mediata dalle IL-17 e 22 da essi prodotte, cruciali nella difesa mucocutanea contro le diverse specie di *Candida*: il deficit di IL-17F a trasmissione autosomica dominante, il deficit della catena alfa del recettore per IL-17 (IL-17RA) a trasmissione autosomica recessiva, la mutazione del gene *STAT1* a trasmissione autosomica dominante, nonché mutazioni in omozigosi nei geni codificanti per le molecole *DECTIN1* (recettore per i beta-glucani, PAMPs specifici per i miceti) e *CARD9* (caspase recruitment domain-containing protein 9) sottendono tutti un fenotipo clinico sovrapponibile caratterizzato da maggiore suscettibilità alla CMC in bambini altrimenti sani.

Infine, nel panorama dei difetti congeniti dell'immunità in-

nata, bisogna ricordare quelli a carico dei fagociti (granulociti neutrofili, monociti e macrofagi), che costituiscono la prima linea di difesa contro le infezioni batteriche e fungine, esplicando funzioni diverse, ordinatamente concatenate e perfettamente integrate con quelle del sistema linfocitario, e rappresentano per questo le cellule che meglio esprimono la complessità delle interazioni tra immunità innata e adattativa. Difetti numerici di queste linee cellulari o delle loro funzioni biologiche si traducono clinicamente in un'aumentata suscettibilità alle infezioni con spiccata tendenza alla cronicizzazione e che spesso si rivelano scarsamente sensibili all'antibioticoterapia. Le infezioni si localizzano a livello di cute, mucose e linfonodi, che costituiscono le prime barriere anatomiche all'invasione microbica: da qui poi possono diffondersi a tutti gli altri organi. I difetti a carico delle cellule fagocitarie possono essere di tipo quantitativo o funzionale, riguardare cioè la capacità di raggiungere il focolaio d'infezione (chemiotassi), di fagocitare il microrganismo (fagocitosi) o di eliminarlo attraverso il proprio corredo enzimatico (killing batterico). Attualmente sono noti 29 difetti congeniti diversi della funzione e del numero dei fagociti. In questo gruppo di patologie sono compresi: difetti del numero dei granulociti neutrofili; difetti dei meccanismi antimicrobici non ossidativi come il deficit dei granuli specifici; i difetti dell'attività antimicrobica di tipo ossidativo tra cui le varie forme di malattia granulomatosa cronica, il deficit di mieloperossidasi e la suscettibilità mendeliana alle infezioni da micobatteri (MSDM) e i difetti della chemiotassi, che includono i deficit di adesione leucocitaria (LAD I, LAD II e LAD III).

Bibliografia

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency*. Front Immunol 2011;2:54.

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al. *Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:314-24.

Sabato 5 aprile 2014 • ore 11,00-13,00

SALA B

La ricerca in immunoallergologia

Moderatori

Elio Novembre, Cristina Pietrogrande

Inquinamento ambientale ed allergie

G. Ferrante*, V. Malizia*, R. Antona*, L. Montalbano*, S. La Grutta**

* Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ** Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) "A. Monroy", Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che oggi il 23% delle morti nel mondo sono attribuibili a fattori ambientali e che circa il 24% di tutte le malattie e il 33% delle malattie dei bambini di età < 5 anni è da imputare a fattori ambientali¹. In particolare, l'aumentata prevalenza in tutto il mondo di patologie allergiche in età pediatrica è stata correlata all'aumentata esposizione a inquinanti ambientali e ai processi di urbanizzazione, soprattutto nei

paesi industrializzati. Infatti oltre il 90% dei soggetti residenti in aree urbane risulta essere esposto a livelli di inquinanti eccedenti quelli indicati dalle Linee Guida dell'OMS nel 2005². L'età evolutiva si caratterizza per la presenza di un'immaturità strutturale e funzionale del polmone e del sistema immunitario, nonché per una minore efficienza dei meccanismi di detossificazione del danno ossidativo indotto dagli inquinanti¹. Va ricordato inoltre che la maggiore o minore suscettibilità agli effetti degli inquinanti sulla salute è determinata anche dallo specifico assetto genetico dell'individuo e dalla presenza/assenza di polimorfismi "protettivi", nonché da eventuali carenze vitaminiche (bassi livelli di vitamine C ed E) conseguenti a regimi dietetici squilibrati. I bambini, infine, presentano una maggiore frequenza respiratoria rispetto agli adulti e tendono a trascorrere molto tempo sia all'aperto che all'interno di ambienti confinati, dove sono generalmente molto attivi².

L'associazione tra esposizione a inquinanti ambientali esterni e disturbi respiratori allergici nel bambino è stata riportata da numerosi studi epidemiologici pubblicati in letteratura. Gli inquinanti *outdoor* (ossidi di azoto-NO_x, particolato-PM, monossido di carbonio-CO e anidride carbonica-CO₂, ozono-O₃, biossido di zolfo-SO₂) sono in grado di indurre danni citotossici e funzionali a livello delle vie aeree verosimilmente legati a meccanismi di stress ossidativo e ai conseguenti fenomeni infiammatori². Inoltre, essi sono in grado di interagire con gli allergeni trasportati dai granuli pollinici e possono aumentare il rischio di sensibilizzazione e sintomi nei soggetti allergici. In questo contesto è doveroso tuttavia considerare anche gli effetti derivanti dalle variazioni climatiche, capaci di modificare le concentrazioni di allergeni e di inquinanti atmosferici. I cambiamenti climatici possono infatti influenzare i livelli di inquinamento ambientale modulando il regime climatico (cambiamento del pattern dei venti e della quantità e intensità delle precipitazioni, aumento della temperatura) e le emissioni di inquinanti generati dall'uomo (ad esempio, incremento del consumo di energia per riscaldamento degli ambienti). L'aumento delle temperature registrato negli ultimi anni è responsabile dell'anticipo della stagione pollinica primaverile, del prolungamento del periodo di fioritura, dell'aumentata produzione di pollini e del cambiamento delle aree di diffusione delle principali specie di piante, con effetti importanti sulla salute, specie nei soggetti affetti da pollinosi³. L'incremento progressivo della frequenza dei casi di pollinosi verificatosi nelle ultime decadi è dunque correlabile in parte all'esposizione a pollini di alberi a fioritura precoce e alla diffusione in alcune regioni del nostro Paese di nuove specie di piante ad alta potenzialità allergenica (es. Ambrosia). Nelle ultime decadi l'inquinamento atmosferico si è modificato con una netta riduzione di inquinanti di tipo "industriale" ed un notevole incremento della concentrazione di inquinanti da traffico veicolare, derivante dal crescente numero di veicoli a motore nelle aree urbane. Studi epidemiologici recenti hanno dimostrato che il traffico veicolare costituisce la principale sorgente di inquinamento ambientale esterno.

L'inquinamento degli ambienti *indoor* rappresenta un determinante importante per la salute della popolazione generale, specialmente per gruppi di popolazione suscettibili, quali

bambini e adolescenti, che trascorrono la maggior parte del loro tempo in ambienti confinati. La qualità dell'aria interna (*Indoor Air Quality*) è condizionata da sorgenti di inquinamento sia esterne sia interne. Queste ultime possono derivare da processi di combustione (es. biossido di azoto, NO₂) o possono essere emesse da materiali di costruzione, mobili e prodotti di uso comune per la pulizia degli ambienti domestici (es. composti organici volatili, COV). Inoltre, gli inquinanti esterni possono penetrare all'interno degli edifici attraverso i sistemi di ventilazione che rappresentano a loro volta uno degli elementi principali nel definire la qualità dell'aria negli ambienti confinati. L'ambiente *indoor* contribuisce quindi in maniera determinante all'esposizione totale agli inquinanti, molti dei quali hanno concentrazione maggiore all'interno. Tra gli inquinanti ambientali interni il fumo di tabacco (*Environmental Tobacco Smoke*, ETS)⁴, i miceti e l'umidità, gli allergeni domestici (acari della polvere, alternaria, blattella e derivati epiteliali di cane e gatto) rappresentano i principali fattori di rischio per asma in età pediatrica. Studi epidemiologici hanno recentemente evidenziato il ruolo degli inquinanti *indoor* come fattori di rischio determinanti per la comparsa di sensibilizzazione allergica². Un ambiente *indoor* di particolare interesse in età pediatrica è costituito dalle scuole, dove i bambini trascorrono la maggior parte del loro tempo e gli inquinanti possono raggiungere concentrazioni molto elevate. Gli ambienti scolastici rappresentano infatti luoghi ad alta densità di popolazione in cui possono essere introdotte diverse tipologie di allergeni che possono permanere a lungo, se non si interviene con una bonifica ambientale adeguata.

L'estrema complessità del funzionamento del sistema immunitario e della patogenesi delle malattie allergiche sottende alla necessità di attuare un intervento di prevenzione globale multifattoriale, volto ad evitare i principali fattori di rischio ambientali nei bambini ad alto rischio di sviluppare malattie allergiche⁵. Tale strategia di intervento presuppone tuttavia un'adeguata diffusione delle conoscenze dei rapporti tra inquinamento e salute nell'opinione pubblica. Appare dunque necessario sensibilizzare i rappresentanti delle Istituzioni pubbliche all'attivazione di piani di azione volti a ridurre i rischi ambientali per la salute dei bambini e a favorire lo sviluppo di sistemi di monitoraggio e informazione sul tema ambiente e salute.

Bibliografia

- 1 La Grutta S, Cibella F, Marchese S, et al. *Effetti respiratori degli inquinanti ambientali degli ambienti esterni ed interni nell'età infantile*. In: D'Amato G, ed. *Inquinamento atmosferico, variazioni climatiche e patologie respiratorie*. Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011, pp. 131-50.
- 2 La Grutta S, Indinnimeo L, di Coste A, et al. *Environmental risk factors and lung diseases in children: from guidelines to health effects*. *Early Hum Dev* 2013;89(Suppl. 3):S59-62.
- 3 Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, et al. *Climate change and respiratory disease. European Respiratory Society position Paper*. *Eur Respir J* 2009;34:295-302.
- 4 Ferrante G, Simoni M, Cibella F, et al. *Third-hand smoke exposure and health hazards in children*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013;79:38-43.
- 5 Hatzler L, Hofmaier S, Papadopoulos NG. *Allergic airway diseases in childhood marching from epidemiology to novel concepts of prevention*. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:616-22.

La composizione del latte materno, aspetti immunologici

Di. Peroni, F. Minniti, P. Comberiati, M. Piazza, R. Pigozzi
Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università di Verona, Verona, Italia

Il latte materno è l'alimento fondamentale per il nostro sviluppo psichico, fisico, immunitario. Il ruolo dell'allattamento al seno nella prevenzione delle malattie allergiche è stato studiato fin dal 1930. Nonostante permangano delle controversie, l'importanza che esso assume nello sviluppo del sistema immunitario e della barriera mucosa intestinale del neonato è sicuramente cruciale.

Ciò che ancora viene discusso è la durata ottimale dell'allattamento al seno e la tempistica dello svezzamento, in rapporto alla prevenzione delle malattie allergiche. La WHO e lo UK Dept. of Health raccomandano l'allattamento esclusivo per 6 mesi, mentre la maggior parte delle organizzazioni Europee per 4 mesi. Una ridotta durata del periodo di allattamento al seno e uno svezzamento troppo precoce (prima dei 4 mesi) sono in grado di aumentare la probabilità di sviluppo di allergie.

La composizione del latte materno e del colostro in termini di sostanze immunomodulanti sembra essere di fondamentale importanza per comprenderne il ruolo nella prevenzione o nell'insorgenza delle malattie allergiche.

L'allattamento al seno è in grado di creare il microambiente ottimale per la corretta maturazione dell'intestino del neonato: è stato dimostrato come sezioni intestinali di bambini allattati al seno mostrino un maggior quantitativo di enterociti e di tessuto linfoide. Inoltre, rapportando enterociti incubati con colostro ad enterociti incubati con latte maturo, si evidenzia come i primi presentino una maggiore proliferazione, attribuibile a maggiori livelli di fattori immunologicamente attivi.

Il latte materno ha un ruolo importante nella maturazione del sistema immunitario del neonato grazie al corretto equilibrio tra fattori immunostimolanti ed immunosoppressori. Esso contiene anticorpi prevalentemente di classe sIgA, oligosaccaridi, antiossidanti, acidi grassi, ormoni, lattoferrina, fattori di crescita, citochine, cellule, nutrienti. Fattori ambientali come la dieta, il consumo di probiotici, il tipo di parto, possono a loro volta influire sulla sua composizione.

sIgA

Il latte materno è in grado di fornire il corretto apporto di questo tipo di anticorpi per le prime settimane di vita del neonato, che è in grado di produrle dai 30 giorni di vita. Garantiscono protezione nei confronti degli allergeni alimentari, ambientali e dei patogeni. Prevengono inoltre il passaggio eccessivo di allergeni attraverso la mucosa, diminuendo il rischio di sensibilizzazione allergica. Savilhati et al hanno dimostrato come bassi livelli di sIgA in bambini allattati al seno senza familiarità di atopia possono incrementare il rischio di sviluppare malattie allergiche anche se non mancano risultati contrastanti.

TGF-beta

La citochina TGF-beta presenta un ruolo anti-infiammatorio ed è importante nell'induzione della tolleranza. Sono pre-

senti tre isoforme di TGF-beta nel latte materno: 1, 2 e 3. TGF-beta1 è in grado di produrre IgA specifiche e di inibire l'attivazione dei linfociti T. I dati sulla diversa quantità di TGF-beta2 nel colostro rispetto al latte maturo sono contrastanti.

Uno studio ha dimostrato come le concentrazioni di TGF-beta1 fossero più basse nel latte di mamme allergiche a partire dai primi giorni di vita del neonato, con livelli ancor più bassi nel latte maturo raccolto ad un mese dalla nascita dalle stesse donne. Burch et al non hanno trovato differenze nei livelli di questa citochina nel colostro rispetto al latte maturo, tuttavia i tempi di raccolta differiscono dallo studio menzionato in precedenza (campioni raccolti a 2 settimane di vita). Non è stata trovata differenza nei livelli di TGF-beta2 tra colostro e latte maturo.

sCD14

sCD14 è un recettore batterico adibito al riconoscimento di componenti della parete cellulare batterica dei batteri gram negativi, come il Lipopolisaccaride (LPS). È il componente solubile del Toll-like receptor 4, partecipa alla trasduzione del segnale con un aumento della secrezione di IL-12. Il colostro presenta livelli superiori di sCD14 rispetto al latte maturo, mentre il neonato presenta livelli sierici di sCD14 più bassi, che devono quindi essere a lui forniti tramite l'allattamento. sCD14 è in grado di mediare le risposte Th1 e di ridurre la produzione di IgE, è perciò importante nel prevenire l'insorgenza di allergie. È inoltre in grado di attivare la risposta immunitaria nei confronti dei patogeni. L'ipotesi igiene potrebbe spiegare il nesso tra le funzioni di questa molecola menzionate in precedenza: l'esposizione precoce al LPS potrebbe provocare uno shift nella risposta dei linfociti T-helper da Th2 a Th1. Elevati livelli di sCD14 sarebbero in grado di prevenire l'insorgenza delle malattie allergiche. Rothenbacher et al hanno evidenziato come elevati livelli di sCD14 sarebbero in grado di ridurre il rischio di asma nella prima infanzia, soprattutto in bambini nati da madri non allergiche. Savilhati et al, seguendo un gruppo di neonati a termine fino all'età di 4 anni ha dimostrato l'associazione tra bassi livelli di sCD14 nel colostro ed insorgenza di manifestazioni atopiche e sensibilizzazione. IL-12 presenta le stesse funzioni di sCD14, con bassi livelli di IL-12 associati allo stato di atopia.

IL10

Citochina anti-infiammatoria ed anti-allergica, un difetto nella produzione di IL-10 porta ad una prolungata risposta infiammatoria delle vie aeree dei soggetti asmatici. Non è stata ritrovata alcuna differenza nei livelli di IL-10 in mamme allergiche rispetto alle non allergiche.

IL-4, IL-5, IL-13 e IFN-gamma

Sono considerate le citochine chiave nella risposta Th-2 mediata: IL-4 induce lo switching isotipico dei linfociti B ad IgE, IL-5 media la proliferazione e la differenziazione degli eosinofili, IL-13 incrementa la produzione di muco ed induce lo switching isotipico ad IgE. Prokesova et al hanno quantificato i livelli di IL-10, IL-4 e IL-5 nel colostro e nel latte maturo di mamme allergiche e non allergiche ad 1 anno di età.

Hanno evidenziato che non vi sono differenze nella quantità di IL-5 ed IL-10 tra mamme allergiche e non allergiche, tuttavia il livello di IL-4 risulta più alto nel colostro delle mamme allergiche. Inoltre, i livelli di IL-5 non variano tra colostro e latte maturo ad 1 anno di età, mentre i livelli di IL-4 ed IL-10 risultano più alti nel latte maturo delle mamme allergiche a tre mesi di vita, con un successivo decremento. Hardy et al hanno dimostrato come cellule del colostro di mamme allergiche presentano un'espressione genica aumentata delle citochine di classe Th2 IL-4 ed IL-13, ma una diminuita espressione genica di IFN-gamma. IFN-gamma promuove le risposte infiammatorie mediate dai macrofagi ed inibisce le reazioni mediate dagli eosinofili. I livelli di IFN-gamma avrebbero una correlazione inversa con lo sviluppo delle malattie allergiche.

Componenti cellulari

Il colostro e il latte materno sono in grado di mediare il complesso equilibrio tra barriera di mucosa, sistema nervoso enterico e sistema immunitario mucosale grazie ad elementi cellulari e solubili. I linfociti sarebbero in grado di garantire protezione nei confronti di malattie infiammatorie e/o autoimmuni. Il colostro è ricco in macrofagi e polimorfonucleati (entrambi circa 40-50%), mentre i linfociti rappresentano meno del 10% del totale delle cellule del colostro. I monociti sono in grado di regolare le funzioni dei linfociti T e B del neonato, mentre i neutrofili conferiscono protezione alla madre. Il colostro contiene sia linfociti T-helper/T-induttori CD3+/CD4+ sia linfociti T-citotossici/T-suppressori CD3+/CD8+, con un rapporto CD4+/CD8+ simile a quello del sangue periferico. I linfociti CD3+ sono in grado di intervenire nella risposta immunitaria cellulo-mediata e coadiuvano i linfociti B nella produzione di anticorpi. Uno studio condotto presso il nostro Istituto ha analizzato la composizione del colostro e del sangue periferico di alcune mamme, valutando i diversi sottotipi linfocitari. In questo studio il colostro presentava livelli più alti di CD19+ CD5+ linfociti B, CD45RA+/CD27- linfociti T effettori, e DI cellule della memoria CD45RA-/CD27-. La proporzione di cellule T-NK CD3+ e CD56+ e/o CD16+ era più alta nel colostro rispetto al sangue periferico. Le cellule della memoria CD19+ CD27+ tendevano ad aumentare nel colostro, senza raggiungere tuttavia significatività statistica. I linfociti B CD19+, le cellule B convenzionali CD19+CD5- e le cellule B di transizione CD19+CD23+, i linfociti T naive CD45RA+/CD27+ erano più bassi nel colostro rispetto al sangue periferico.

Conclusione

Il latte materno rappresenterebbe quindi un sito extra-linfoidale, dove migrano e si accumulano i linfociti T effettori, in grado di garantire una valida difesa immunitaria per il neonato.

Evidenze scientifiche mostrerebbero come l'ambiente nella sua totalità possa influenzare i livelli di citochine e l'outcome sviluppo di allergie. I bambini che vivono in ambiente rurale sarebbero più protetti nei confronti delle allergie rispetto a bambini che vivono in ambiente cittadino. I livelli di TGF-beta1 ed IL-10 risultavano più alti nel colostro e nel latte maturo di mamme che abitavano in ambiente rurale; diminuivano

invece i livelli di TGF-beta1 nel latte maturo del gruppo di mamme allergiche che vivevano in ambiente cittadino.

Il latte materno è una risorsa fondamentale per il neonato: la composizione di citochine nel latte è in grado di garantire protezione mediante molecole quali TGF-beta, IL-10, sCD14, IFN-gamma, sIgA, ed IL-12. Citochine di tipo Th2 come IL-4, IL-5, IL-13 sono invece in grado di aumentare la probabilità di essere predisposti ad atopia.

Studi futuri in merito potranno chiarire ulteriormente il ruolo di questo importante alimento, per meglio comprendere la patogenesi delle malattie allergiche ed eventualmente arricchire i latti formulati di fattori protettivi.

Bibliografia

- 1 Duchén K, Casas R, Fagerås-Böttcher M, et al. *Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy*. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:29-39.
- 2 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas*. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
- 3 Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. *Promotion of Breastfeeding Intervention Trial [PROBIT] Study Group: Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial*. *BMJ* 2007;335:815.
- 4 Hoppu U, Kalliomäki M, Laiho K, et al. *Breast milk-immunomodulatory signals against allergic diseases*. *Allergy* 2001;56:23-6.
- 5 Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, et al. *Breastfeeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life [KOALA study]*. *J. Pediatr* 2007;151:347-51.
- 6 Iyengar SR, Walker WA. *Immune factors in breastmilk and the development of atopic disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:641-7.
- 7 Walker A. *Breast milk as the gold standard for protective nutrients*. *J Pediatr* 2010;156:S3-S7.
- 8 Tomici S, Johansson G, Voor T, et al. *Breast milk cytokine and IgA composition differ in Estonian and Swedish mothers-relationship to microbial pressure and infant allergy*. *Pediatr Res* 2010;68:330-4.
- 9 Savilahti E, Siltanen M, Kajosaari M, et al. *IgA antibodies, TGF-beta1 and -beta2, and soluble CD14 in the colostrum and development of atopy by age 4*. *Pediatr Res* 2005;58:1300-5.
- 10 Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, et al. *ISAAC Phase Two Study Group: Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood [ISAAC] Phase Two*. *Br J Dermatol* 2011;165:1280-9.
- 11 Morales E, García-Esteban R, Guxens M, et al. *Effects of prolonged breastfeeding and colostrum fatty acids*. *Clin Exp Allergy* 2012;42:918-28.
- 12 Joneja JM. *Infant food allergy: where are we now?* *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:49S-55S.
- 13 Soto-Ramírez N, Karmaus W, Zhang H, et al. *Fatty acids in breast milk associated with asthma-like symptoms and atopy in infancy: a longitudinal study*. *J Asthma* 2012;49:926-34.
- 14 Järvinen KM, Laine ST, Järvenpää AL, et al. *Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy?* *Pediatric Res* 2000;48:457-62.
- 15 Pesonen M, Kallio MJ, Siimes MA, et al. *Serum immunoglobulin A concentration in infancy, but not human milk immunoglobulin A, is associated with subsequent atopic manifestations in*

- children and adolescents: a 20-year prospective follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:688-96.
- 16 Matson AP, Thrall RS, Rafti E, et al. IgG transmitted from allergic mothers decreases allergic sensitization in breastfed offspring. *Clin Mol Allergy* 2010;8:9.
 - 17 Oddy WH, Pal S, Kusel MM, et al. Atopy, eczema and breast milk fatty acids in a high-risk cohort of children followed from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:4-10.
 - 18 Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119-21.
 - 19 Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:47-59.
 - 20 Rigotti E, Piacentini GL, Ressa M, et al. Transforming growth factor-beta and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants. *Clin Exp Allergy* 2006;36:614-8.
 - 21 Chow L, Munblit D, Dissanayake S, et al. Soluble CD14 and hepatocyte growth factor in human colostrum of atopic and non-atopic mothers. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1815-62.
 - 22 Rothenbacher D, Weyermann M, Beermann C, et al. Breast-feeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1014-21.
 - 23 Jones CA, Holloway JA, Popplewell EJ, et al. Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. *J Allergy Clin Immunol* 2009;109:858-66.
 - 24 Snijders BE, Damoiseaux JG, Penders J, et al. Cytokines and soluble CD14 in breast milk in relation with atopic manifestations in mother and infant [KOALA Study]. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1609-15.
 - 25 Snijders BE, Damoiseaux JG, Penders J, et al. Cytokines and soluble CD14 in breast milk in relation with atopic manifestations in mother and infant [KOALA Study]. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1609-15.
 - 26 Peroni DG, Pescolliderung L, Piacentini GL, et al. Immune regulatory cytokines in the milk of lactating women from farming and urban environments. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:977-82.
 - 27 Agarwal S, Karmaus W, Davis S, et al. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations. *J Hum Lact* 2011;27:171-86.
 - 28 Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol* 2008;20:288-94.
 - 29 Hrdy J, Novotná O, Kocourková I, et al. Cytokine expression in the colostrum cells of healthy and allergic mothers. *Folia Microbiol* 2012;57:215-9.
 - 30 Prokesová L, Lodinová-Zádníková R, Zizka J, et al. Cytokine levels in healthy and allergic mothers and their children during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:175-83.
 - 31 Peroni DG, Chirumbolo S, Veneri D, et al. Colostrum-derived B and T cells as an extra-lymphoid compartment of effector cell populations in humans. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:137-42.
 - 32 Wirt DP, Adkins LT, Palkowetz KH, et al. Activated and memory T lymphocytes in human milk. *Cytometry* 1992;13:282-90.
 - 33 Soto-Ramírez N, Karmaus W, Yousefi M, et al. Maternal immune markers in serum during gestation and in breast milk and the risk of asthma-like symptoms at ages 6 and 12 months: a longitudinal study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:11.
 - 34 Higashi T, Shimojo N, Suzuki S, et al. Coenzyme A contained in mothers' milk is associated with the potential to induce atopic dermatitis. *Int Immunol* 2011;23:741-9.
 - 35 Verhasselt V. Neonatal Tolerance under Breastfeeding Influence: The Presence of Allergen and Transforming Growth Factor-β in Breast Milk Protects the Progeny from Allergic Asthma. *J Pediatr* 2010;156:S16-S20.
 - 36 Sansotta N, Piacentini GL, Mazzei F, et al. Timing of introduction of solid food and risk of allergic disease development: Understanding the evidence. *Allergol Immunopathol* 2013;41:337-45.

Prevalenza dell'asma e severità della rinite in una popolazione pediatrica con sensibilizzazione agli acari e alla parietaria

M. Aloe, C. Giancotta, S. Perrone, N. Severini, E. Anastasio
Cattedra di Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro

Introduzione. La rinite allergica (AR) è una patologia della mucosa nasale indotta da una infiammazione IgE-mediata conseguente all'esposizione allergenica. Spesso l'asma e la rinite sono aspetti clinici differenti di un unico disordine immuno-mediato dell'apparato respiratorio.

Scopo. Valutare la prevalenza di asma nei pazienti con rinite allergica sensibilizzata agli acari o alla parietaria e analizzare le caratteristiche sia dell'asma che della rinite in ciascuno dei due gruppi selezionati.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 150 bambini di età compresa tra i 4 e i 17 anni giunti alla nostra osservazione per rinite allergica confermata da un prick test cutaneo positivo e dalla sintomatologia contributiva specificatamente riconducibile ai dermatophagoides o alla Parietaria judaica. Tutti i pazienti sono stati classificati secondo le linee guida ARIA per la rinite e le linee guida GINA per l'asma.

Risultati. Dei 150 bambini reclutati 56 sono stati esclusi dallo studio per la concomitante sensibilizzazione ad acari e parietaria. Dei 94 bambini rimanenti, 36 avevano come allergene maggiore la parietaria e 58 l'acaro (38% vs 62%). Inoltre, 54 su 94 (57,4%) presentavano una AR lieve-intermittente, 28 (29,8%) lieve-persistente, 3 (3,3%) intermittente-moderato/grave, 9 (9,6%) persistente-moderato/grave.

Il 48,9% (46 bb) dei bambini reclutati presentava asma: 28,7% intermittente (32,9% gruppo con acaro vs 14,3 con parietaria), 11,7% lieve persistente (11% acaro vs 14,3 parietaria), 8,5% moderato persistente (9,6 vs 4,8). Nel gruppo dei bambini in cui l'allergene maggiore era la parietaria, il 66,7% aveva solo rinite; nel gruppo dei bambini in cui l'allergene maggiore era l'acaro tale percentuale scendeva al 46,3%. In base ai criteri ARIA abbiamo riscontrato una rinite più severa e persistente nei pazienti con parietaria rispetto a quelli con acaro: 19% con rinite persistente-moderato/grave contro il 6,9%.

Conclusioni. I nostri dati, in accordo con altri studi, riportano una minore prevalenza di asma nei pazienti sensibilizzati alla parietaria che invece presentano una rinite più severa rispetto a quella causata da acari. È da considerare inoltre che in alcune regioni come la Calabria la parietaria è ritenuta un allergene perenne al pari degli acari.

Interleukin-17, interleukin-23, and interleukin-10 serum levels and clinical severity in children with Atopic eczema/dermatitis syndrome

T. Alterio, S. Manti, C. Pidone, L. Colavita, G. Morabito, C. Cuppari, C. Salpietro

UOC Genetica e Immunologia Pediatrica, AOU G. Martino, Messina

Background. Atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) is

a chronic inflammatory skin disease sustained by a complex cytokine network¹⁻³. Depending on the association or not to IgE sensitization, AEDS may be defined as atopic or non-atopic⁴. The two forms are clinically similar but show differences regarding the type of cells and cytokine involved⁵. The immunological characteristics of the two form in children are limited.

Objective. This study firstly compared the serum levels of IL-23, IL-17 and IL-10 in atopic and non-atopic AEDS children and healthy controls and we investigated their correlation with the clinical severity.

Methods. 83 children (39 females, 44 males) with atopic AEDS, 62 children (26 females, 36 males) with non-atopic AEDS and 75 healthy children (34 females, 41 males) were evaluated. Their ages ranged between one and 12 years (mean = 8.31 ± 3.21 years). We checked the SCORAD index, the skin prick test for common aero- and foods allergens, total IgE and interleukin (IL)-17, IL-23 and IL-10 serum levels.

Results. The serum IL-17 and IL-23 levels were significantly higher in children with atopic then non-atopic AEDS and healthy group ($p < 0.001$). Children with severe symptoms had the highest IL-17 and IL-23 levels. IL-10 serum levels were significantly lower in AEDS children as compared to healthy ($p < 0.001$). Children with severe symptoms showed the lowest levels. There was significant correlation between SCORAD index and IL-23, IL-17 and IL-10.

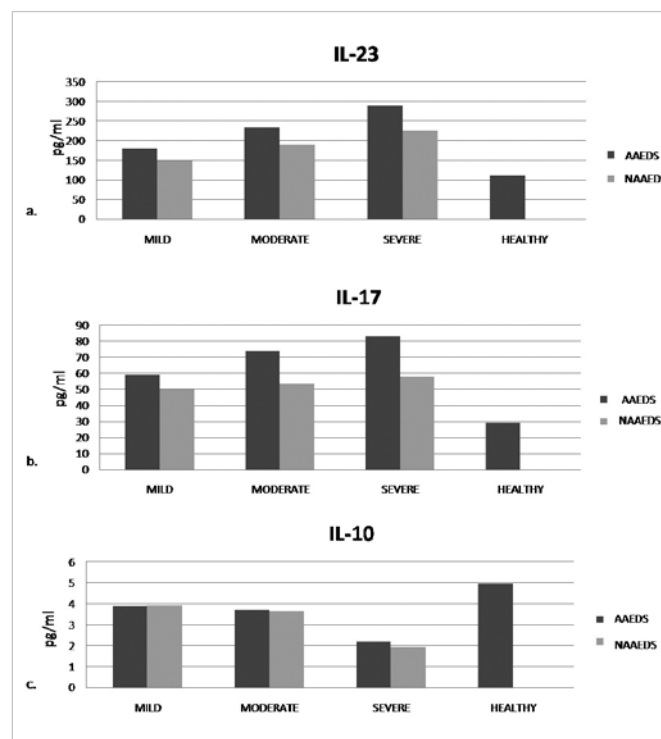


Fig. 1. IL-23 (a.), IL-17 (b.) and IL-10 (c.) serum levels in healthy and in children with mild, moderate, and severe aAD and naAD.

Conclusion. These findings might have clinical relevance to support future therapeutic strategies with drugs aimed at blocking the release or the activity of IL-23 or IL-17 for treating AEDS.

References

- 1 Leung DY, Bonguniewicz M, Howell MD, et al. *New insights into atopic dermatitis*. J Clin Invest 2004;113:651-7.
- 2 Bieber T. *Atopic dermatitis*. N Engl J Med 2008;358:1483-94.
- 3 Leung DY, Bieber T. *Atopic dermatitis*. Lancet 2003;361:151-60.
- 4 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.
- 5 Akdis CA, Akdis M, Simon D, et al. *Role of T cells and cytokines in the intrinsic form of atopic dermatitis*. Curr Probl Dermatol 1999;28:37-44.

Difetti immunologici severi nella Sindrome di Dubowitz: la prima descrizione

M. Antolini¹, M. Baronio¹, M. Vitali¹, T. Lorenzin¹, G. Tampella¹, D. Moratto¹, F. Buzi³, A. Pilotta¹, A. Soresina¹, G. Gualdi², P. Calzavara-Pinton², R. Badolati¹, V. Lougaris¹, Alessandro Plebani¹

¹ Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica ed Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; ² Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; ³ Clinica Pediatrica, Ospedale Carlo Poma, Mantova

La sindrome di Dubowitz è una rara sindrome a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da microcefalia, bassa statura, dismorfie facciali e ritardo mentale di grado variabile. Ad oggi sono stati descritti circa 150 pazienti affetti da Sindrome di Dubowitz, senza prevalenza di genere né di razza. La causa genetica di tale patologia non è ancora stata identificata. Sono stati riportati 3 casi di pazienti con mutazioni genetiche a carico del gene NUN2; è stato inoltre ipotizzato un difetto nel processo di riparazione del DNA e alcuni studi suggeriscono che una deficienza a livello dell'ormone della crescita o un'alterazione nel processo di sintesi del colesterolo possano contribuire alla patogenesi di tale condizione. Si tratta di pazienti con tratti somatici caratteristici: facies triangolare, asimmetrica, capelli e sopracciglia radi, micrognazia, palato stretto e alto con talvolta associata insufficienza velofaringea, alterazioni a carico dei denti (ritardata eruzione dentaria, alterazioni dentarie numeriche o di posizione), microcefalia, orecchie ad impianto basso e ad angolazione posteriore (predisponenti ad otiti medie ricorrenti), microoftalmia, ptosi palpebrale ed epican- to. A livello muscolo-scheletrico questi pazienti presentano una ritardata maturazione ossea con conseguente bassa statura ed ipotonia muscolare, iperlassità legamentosa, scoliosi, clinodattilia del V dito della mano, sindattilia a carico delle dita dei piedi. Sono inoltre descritte alterazioni a livello genitale (criptorchidismo, ipospadia, alterato sviluppo di clitoride, labbra o vagina). I pazienti affetti da questa patologia presentano un ritardo mentale di grado variabile e presentano caratteristiche comportamentali peculiari, quali

iperattività, deficit di attenzione, impulsività, temperamento aggressivo. Presentano inoltre ritardo nello sviluppo del linguaggio. Sono bambini che frequentemente presentano scarsa crescita staturoponderale, spesso anche prenatale. Sono state descritte problematiche a livello cutaneo (eczema), a livello gastrointestinale (reflusso gastroesofageo e acalasia con conseguenti vomito, rigurgiti e scarso accrescimento ponderale), a livello del sistema ematopoietico ed immunitario con riscontro in alcuni casi di anemia aplastica, leucemia linfatica acuta, linfoma maligno, sarcoma germinale, neuroblastoma, pancitopenia, rhabdomyosarcoma embrionale, ipogammaglobulinemia, anemia ipoplastica e ipoplasia midollare, a carico del sistema cardiovascolare con malformazioni cardiache, ed alterazioni neurologiche. La diagnosi di Sindrome di Dubowitz è principalmente clinica e si basa sulle anomalie facciali, sul ritardo mentale e sulla storia clinica. In diagnosi differenziale vanno considerate la Sindrome di Bloom, l'Anemia di Fanconi e la Sindrome feto-alcolica. In letteratura sono stati ampiamente considerati gli aspetti neurologici e comportamentali dei pazienti con sindrome di Dubowitz, mentre gli aspetti immunologici non sono ad oggi stati sistematicamente analizzati. Sono stati descritti casi di deficit selettivo di IgA, ipogammaglobulinemia e sindrome Iper-IgE-like. Nel nostro studio è stato valutato un paziente di origine pakistana di 10 anni, figlio di genitori consanguinei (cugini di secondo grado), affetto da Sindrome di Dubowitz giunto alla nostra osservazione per bassi valori di immunoglobuline di classe A. Alla nostra valutazione clinica il piccolo presentava un peso ed un'altezza inferiori al 3° percentile per età, ptosi palpebrale, micrognazia, microcefalia, fronte alta, ipertelorismo, orecchie ad impianto basso, sella nasale ampia, clinodattilia del V dito della mano e sindattilia del IV-V dito del piede destro, eczema cutaneo associato a cheratosi pilare agli arti e lesioni cutanee compatibili con mollusco contagioso. In anamnesi veniva riferito scarso accrescimento staturo-ponderale, ritardo dello sviluppo psico-motorio e del linguaggio a partire dai primi anni di vita. Venivano inoltre riferiti frequenti episodi di flogosi delle alte vie aeree in febbre associate ad otiti secretive bilaterali recidivanti con conseguente gap trasmissivo bilaterale. Un ricovero a 6 anni di vita per sepsi e piastrinopenia (PLT: 21.000/mm³), trattata con infusione di immunoglobuline ev. Recidiva di piastrinopenia dopo 4 mesi (PLT: 28.000/mm³) in corso di flogosi delle alte vie aeree, trattata con IGIV. Dopo un mese, nuovo episodio di piastrinopenia (PLT: 47.000/mm³) trattata con boli di steroide sistemico. In tale occasione veniva eseguito aspirato midollare risultato nella norma. Nuovo ricovero a 8 anni di vita per osteomielite a carico di un dito della mano secondaria a trauma. In seguito a tale ricovero nuovo episodio di piastrinopenia trattato con IVIG. Veniva riferita inoltre la presenza di lesioni compatibili con infezioni da mollusco contagioso a partire dall'età di 6 anni. Alle nostre valutazioni veniva confermata la piastrinopenia (PLT variabili da 42.000 a 66.000/mm³) con conta normale a carico delle altre linee cellulari. Veniva confermata inoltre la presenza di livelli di IgA inferiori ai range di norma per età in presenza di normali valori di IgG e IgM: IgA: 31 mg/dl con range di normalità 41-35, IgG: 1.370 mg/dl

Reazioni ritardate dopo contatto con coloranti alimentari, ruolo dei patch test diagnostici

I. Bizzarri

Dipartimento/Ospedale: Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia, S.C. Pediatria, Servizio di Immuno-Allergologia pediatrica

Caso clinico. C. F., bambina di 6 anni e mezzo, viene seguita presso il Servizio di Allergologia Pediatrica di Perugia per una storia di rinite ostruttiva e wheezing ricorrente, in assenza di sensibilizzazioni ad aeroallergeni, per i quali è in terapia con antileucotrienici per os e fluticasone topico nasale.

Da circa 6 mesi la piccola ha iniziato a presentare un quadro clinico caratterizzata da edema delle labbra e prurito al cavo orale, che compare a distanza di almeno 8 ore dall'assunzione di diversi tipi di caramelle alla frutta, in assenza di sintomatologia respiratoria o gastrointestinale. Tali sintomi risultano di breve durata, risolvendosi spontaneamente nell'arco di 20-30 minuti.

Sulla base dell'etichettatura dei prodotti dolciari, i genitori non sono riusciti a correlare la comparsa dei sintomi a specifici gusti o marche di caramelle.

Durante l'ultima valutazione, effettuata a ottobre 2013, sono stati eseguiti prick test per alimenti, con particolare attenzione alla frutta, e per coloranti, risultati però negativi.

Vista la negatività dei prick test ed il conseguente sospetto di reazione secondaria a coloranti alimentari, considerato inoltre il ritardo nella comparsa dei sintomi dall'ingestione, abbiamo deciso di applicare dei patch test contenenti vari coloranti ed additivi alimentari che, sulla base dell'anamnesi, risultavano presenti nei dolci o nelle caramelle che avevano determinato la comparsa dei sintomi.

Sono stati utilizzati pertanto dei patch test con camere vuote sui quali sono stati applicati: E122 (azorubina), E131 (blu patent V), E104 (giallo di chinolina), E211 (benzoato di sodio), E260 (acido acetico) e, come controllo negativo, un estratto di caramella al succo di frutta priva di coloranti, normalmente tollerato dalla bambina.

Dopo 72 ore si è evidenziata una positività cutanea caratterizzata da eritema, edema e microvescicole in corrispondenza di E122 ed E104, eritema ed edema in corrispondenza di E131 (Fig. 1). E211, E260 e il controllo negativo non hanno determinato reazione.

Tali positività sono state in seguito confermate tramite challenge, che ha dimostrato la comparsa della sintomatologia solo dopo assunzione di caramelle contenenti i tre coloranti positivi ai patch.

Discussione. L'allergia a coloranti e additivi alimentari, pur se generalmente considerata frequente da parte dell'opinione pubblica, riveste in ambito pediatrico un ruolo sicuramente marginale, anche se sempre più oggetto di studio. Una revisione della letteratura degli ultimi anni ha mostrato come siano spesso descritte reazioni di tipo immediato, anafilattiche o meno, generalmente associate ad una positività dei prick test¹⁻⁴. Lo studio più recente al riguardo è una review che valuta la positività dei prick test per il rosso carminio (E120) in correlazione con una sensibilizzazione agli acari della polvere e ai crostacei⁵.

Nel nostro caso l'ipotesi di una reazione di tipo IgE mediato risultava meno probabile sia per la negatività dei prick test per allergeni inalanti, alimentari e per i coloranti stessi, sia

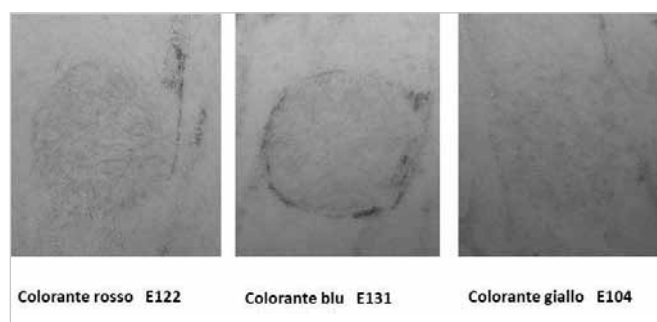


Fig. 1.

per il maggiore intervallo temporale tra assunzione e comparsa dei sintomi.

La sintomatologia stessa, inoltre, risultava di grado lieve e nella maggior parte degli episodi risoltasi senza necessità di assumere alcun farmaco. In una sola occasione, dopo assunzione di una quantità maggiore di alimento contenente E122 (torta con glassa colorata) la piccola ha presentato prurito al cavo orale che è scomparso rapidamente dopo singola somministrazione di antistaminico per os.

Conclusioni. Nell'iter diagnostico delle sospette reazioni a conservanti, coloranti e/o additivi alimentari l'anamnesi riveste un ruolo fondamentale per stabilire la reale associazione tra assunzione della sostanza e comparsa della sintomatologia. Nei casi in cui l'intervallo temporale risulti poco compatibile con una reazione di tipo IgE mediato (o nel caso in cui i prick test risultino negativi) l'utilizzo dei patch test diagnostici potrebbe rivestire un ruolo fondamentale. Un utilizzo routinario di tale metodica richiede tuttavia una valutazione su un maggior numero di pazienti per poter standardizzare le indicazioni e le modalità di esecuzione dei patch test.

Bibliografia

- 1 Wüthrich B, Kägi MK, Stücker W. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). *Allergy* 1997;52:1133-7.
- 2 Baldwin JL, Chou AH, Solomon WR. Popsicle-induced anaphylaxis due to carmine dye allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:415-9.
- 3 DiCello MC, Myc A, Baker JR Jr, et al. Anaphylaxis after ingestion of carmine colored foods: two case reports and a review of the literature. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:377-82.
- 4 Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001;43:195-216.
- 5 Liippo J, Lammintausta K. Allergy to carmine red (E120) is not dependent on concurrent mite allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:179-83.

Alterazioni coronariche in bambina con allergia alle proteine del latte vaccino: il legame con la malattia di Kawasaki

I. Bizzarri

Dipartimento/Ospedale: Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia, S.C. Pediatria, Servizio di Immuno-Allergologia pediatrica

Introduzione. L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una reazione immunomediata secondaria al con-

tatto con diverse proteine allergizzanti presenti nel latte vaccino, che colpisce circa il 5-7% dei bambini nel primo anno di vita ed il 2-3% degli adulti ¹. Il meccanismo immunitario che porta alla comparsa dell'allergia comprende le reazioni immunomediata di tipo 1, IgE mediate, e le reazioni cellulomediata di tipo 4. L'allergia alle proteine del latte vaccino è tipicamente una malattia della prima infanzia; con la comparsa dei sintomi a distanza di poche settimane dall'introduzione del latte vaccino nella dieta. I quadri clinici più tipici dell'APLV comprendono la dermatite atopica e manifestazioni gastrointestinali quali l'enterocolite allergica e i disordini eosinofili gastrointestinali (esofagite eosinofila, gastrite eosinofila, enterocolite eosinofila) ².

Presentiamo il caso di un paziente con dermatite atopica e APLV precedentemente misconosciuta che è giunto presso il nostro reparto con segni clinici, laboratoristici ed ecocardiografici frequentemente associati alla Malattia di Kawasaki (KD). In questo caso, tuttavia, l'assenza della febbre, criterio fondamentale per fare diagnosi di KD, ha escluso tale possibilità.

Il riscontro di elevati valori di IgE specifiche nei confronti delle proteine del latte vaccino, così come la negatività di tutti gli altri accertamenti effettuati, suggerisce un ruolo dell'APLV nella comparsa di tali sintomi.

Caso clinico. Una lattante caucasica di 9 mesi di vita è giunta presso il nostro reparto per la presenza di un esantema persistente associato a congiuntivite. In anamnesi veniva riferita la presenza di dermatite atopica fin dai 6 mesi di vita, di grado lieve.

Nelle tre settimane precedenti il ricovero la piccola ha sempre mantenuto buone condizioni cliniche e non ha mai presentato rialzo termico.

All'esame obiettivo erano presenti un'eruzione eritematosa localizzata a tronco ed estremità, fissurazione delle labbra, faringite, congiuntivite bilaterale senza secrezioni purulente e linfadenopatia laterocervicale bilaterale. L'esame obiettivo addominale e respiratorio risultavano nella norma. All'auscultazione cardiaca si rilevava tachicardia senza evidenza di soffi patologici.

Gli esami ematobiochimici mostravano: GB 8500/mm³ con formula leucocitaria nella norma per l'età, Hb 10,7 mg/dL, piastrine 376.000/mm³, VES 35, PCR 1,5 mg/dL, albumina 2,8 g/dL, GOT 27 UI/L, GPT 24 UI/L, gamma-GT 59 U/L, bilirubina diretta 0,4 mg/dL, IgG 589 mg/dL, IgA 34 mg/dL. La ricerca delle IgE specifiche sieriche, mediante metodica ImmunoCAP, effettuata nell'ambito dei vari accertamenti, visto il dato della DA, mostrava una franca positività per β -lattoglobulina (12,5 KU/L) con negatività per ogni altro allergene alimentare e inalatorio.

L'emocultura, l'urinocoltura, il tampone faringeo, il TAOS e la sierologia per EBV, CMV, morbillo, rosolia, parvovirus ed adenovirus, effettuati per evidenziare l'eventuale presenza di forme infettive misconosciute all'esame obiettivo, sono tutte risultate nella norma. Una radiografia del torace non ha evidenziato elementi patologici. Un'ecocardiografia effettuata all'ingresso mostrava modico versamento pericardico con iperecogenicità del tratto prossimale dell'arteria coronaria sinistra (Fig. 1).

A causa dell'assenza di febbre sia al momento del ricovero che nelle settimane precedenti è stata esclusa una diagnosi

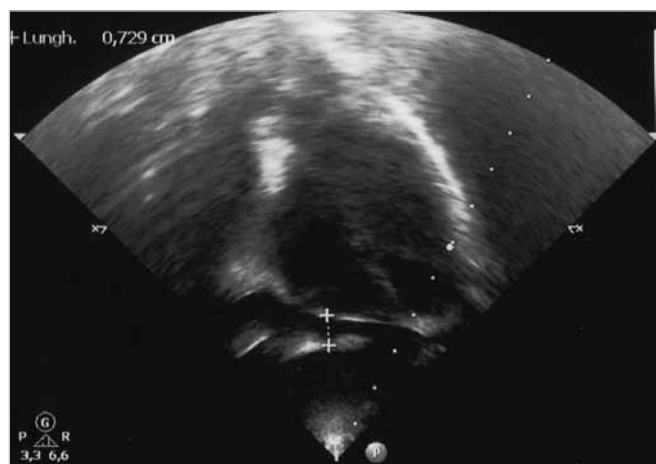


Fig. 1.

di KD. Vista la positività del RAST e le comunque buone condizioni cliniche della piccola è stato deciso di trattenerla a ricovero ed intraprendere una dieta priva di proteine del latte, rivalutando a distanza i reperti ecocardiografici.

La piccola durante il ricovero ha mantenuto buone condizioni generali, con progressiva scomparsa del rash, della linfadenopatia e delle manifestazioni a carico di congiuntive e cavo orale. Gli esami di laboratorio, ricontrollati dopo una settimana, risultavano nella norma. Una seconda ecocardiografia, effettuata a distanza di 2 settimane dall'inizio della dieta, ha mostrato una completa scomparsa dei reperti pericardici e coronarici.

Durante le due settimane del ricovero la piccola non ha mai presentato rialzo termico e non ha necessitato di alcuna altra terapia, ad eccezione della dieta priva di latte.

Discussione. La correlazione tra Malattia di Kawasaki e atopia è stata studiata in un ampio studio di coorte, che ha evidenziato un'aumentata incidenza di rinite allergica e dermatite atopica in bambini che avevano precedentemente presentato una Malattia di Kawasaki ³. Matsuoka et al. hanno per tale motivo proposto l'ipotesi che la predisposizione genetica all'atopia possa essere associata ad una maggiore suscettibilità a manifestare quadri di KD in risposta ad uno stimolo antigenico. A sostegno di questa ipotesi, un recente studio condotto su 93 coppie di gemelli ha confermato la presenza di un comune pattern genetico che aumenta sia il rischio di sviluppare KD che manifestazioni atopiche. In questo studio gli autori suggeriscono che tale pattern possa essere in grado di determinare uno squilibrio immunitario tale da innescare quadri infiammatori anormali in risposta a differenti stimoli che agiscono come fattori scatenanti ⁴. Negli ultimi 2 anni 3 studi retrospettivi su un ampio numero di pazienti hanno cercato di definire il rischio di sviluppare manifestazioni atopiche nei bambini con KD. Una valutazione su più di 7.000 pazienti ha riscontrato una maggiore prevalenza di manifestazioni a carico di alte e basse vie aeree, con un rischio di 1,5 volte per lo sviluppo di asma e di 1,3 volte per lo sviluppo di rinite allergica. Ancora più evidente è la correlazione con la presenza di dermatite atopica, che risulta tre volte più frequente nei bambini con KD ⁵⁻⁷.

Nel nostro caso presentiamo un lattante che in effetti presentava diversi elementi tipici della KD, tra cui le alterazioni ecocardiografiche, che si sono tuttavia risolti con la sola dieta priva di proteine del latte, fornendo un ulteriore sostegno all'ipotesi di una relazione tra queste due entità cliniche.

Per quanto la maggior parte delle manifestazioni cliniche evidenziate in questo caso non siano strettamente specifiche, potendosi presentare in diverse forme infettive (anche se nel nostro lattante ogni esame sierologico effettuato al riguardo è risultato negativo), l'associazione con le alterazioni ecocardiografiche non è mai stata riferita in letteratura in bambini affetti da allergia alimentare. I nostri dati sembrano fornire un ulteriore sostegno all'ipotesi che esistano fattori comuni in grado di indurre specifici pattern di alterata risposta immune in grado di incrementare il rischio di sviluppare sia KD che manifestazioni allergiche.

Conclusioni. Negli ultimi anni la Malattia di Kawasaki è stata considerata essere un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di malattia allergica. Sulla base di questo caso clinico noi suggeriamo l'ipotesi che le alterazioni a carico del sistema immunitario presenti nel bambino allergico, come ad esempio nel caso dell'allergia alle proteine del latte vaccino, possano essere simili a quelle riscontrabili nella risposta agli antigeni che è presente nella KD e che per tale motivo queste due situazioni possano dunque determinare la comparsa di quadri clinici simili.

Uno studio che sembrerebbe sostenere la nostra ipotesi mostra che la sensibilizzazione di conigli verso la sieralbumina bovina determini la comparsa di alterazioni istologiche ed ultrastrutturali sovrapponibili a quelle riscontrate nella KD⁸.

Questa correlazione sembra inoltre confermata dalla dimostrazione di una maggiore attivazione del pattern di risposta dei linfociti Th17 in pazienti con KD, come già dimostrato in pazienti con dermatite atopica¹⁰. Gli aumentati livelli ematici di CCL-17 risulterebbero strettamente correlati alla risposta alla terapia con immunoglobuline endovenose ed alla gravità della dermatite atopica. Un aumento delle citochine tipiche della risposta allergica (IL-4 ed IL-5) è stato inoltre evidenziato in uno studio prospettico su pazienti con KD valutati tra il 2001 ed il 2006, confermando la nostra ipotesi¹¹.

Attualmente il nostro è il primo caso clinico che descrive la presenza di sintomi simili a quelli della KD, comprese le alterazioni ecocardiografiche, che si siano risolte dopo sola dieta priva di proteine del latte vaccino.

Bibliografia

- Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(Suppl. 5):5-36.
- Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. *Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood*. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl. 15):23-8.
- Matsuoka S, Tatara K, Nakagawa R, et al. *Tendency toward atopy in Kawasaki disease*. *Eur J Pediatr* 1997;156:30-2.
- Liew WK, Lim CW, Tan TH, et al. *The effect of Kawasaki disease on childhood allergies: a sibling control study*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:488-93.
- Kuo HC, Chang WC, Yang KD, et al. *Kawasaki disease and subsequent risk of allergic disease: a population-based matched cohort study*. *BMC Pediatr* 2013;23:13-38.
- Tsai YJ, Lin CH, Fu YC, et al. *The association between Kawasaki disease and allergic disease, from infancy to school age*. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:467-72.

- Hwang CY, Hwang YY, Chen YC, et al. *Atopic diathesis in patients with Kawasaki disease*. *J Pediatr* 2013;163:811-5.
- Dou J, Li H, Sun L, et al. *Histopathological and ultrastructural examinations of rabbit coronary artery vasculitis caused by bovine serum albumin: an animal model of Kawasaki disease*. *Ultrastruct Pathol* 2013;37:139-45.
- Lee CP, Huang YH, Hsu YW, et al. *TARC/CCL17 gene polymorphisms and expression associated with susceptibility and coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease*. *Pediatr Res* 2013;74:545-51.
- Shimada Y, Takehara K, Sato S. *Both Th2 and Th1 chemokines (TARC/CCL17, MDC/CCL22, and Mig/CXCL9) are elevated in sera from patients with atopic dermatitis*. *J Dermatol Sci* 2004;34:201-8.
- Kuo HC, Wang CL, Liang CD, et al. *Association of lower eosinophil-related T helper 2 (Th2) cytokines with coronary artery lesions in Kawasaki disease*. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:266-72.

Modificazioni immunologiche in corso di immunoterapia sublinguale

B. Boldrighini*, M. Leone*, A. Flores d'Arcais*, A. Gatti**, B. Brando**

* U.O. Pediatria A.O. Ospedale Civile di Legnano - Presidio di Legnano; ** U.O. Centro Immuno Trasfusionale A.O. Ospedale Civile di Legnano - Presidio di Legnano

Introduzione. Circa il 20% della popolazione dei paesi in via di sviluppo è affetta da malattie allergiche IgE mediate. A tutt'oggi l'Immunoterapia Specifica, unica forma di trattamento allergene-specifico, è la sola capace di modificare il decorso naturale della malattia, di prevenire nuove sensibilizzazioni e l'evoluzione della rinite in asma.

Le moderne metodiche di diagnostica molecolare possono aiutarci a definire meglio il profilo allergologico del paziente; per quanto riguarda l'allergia alle graminacee, Phlp 1 e Phlp 5b sono i due allergeni maggiori del *Phleum pratensis*, marker di sensibilizzazione specifica, Phl p 7 e Phl p 12 sono invece marker di cross-reattività.

Il meccanismo d'azione della SLIT è al momento solo in parte noto; induce una soppressione della risposta allergica più che modificazioni umorali.

Scopo. Abbiamo eseguito uno studio su un gruppo di bambini selezionati, tutti affetti da rinite/rinocongiuntivite moderata-grave intermittente/persistente per allergia alle graminacee, cui è stato somministrato con schema precostagionale tablet sublinguale per graminacee. Lo studio ha la finalità di valutare come si modifica la sensibilizzazione alle graminacee in corso di SLIT e se il test di degranulazione dei basofili può aiutarci durante il percorso diagnostico e terapeutico.

Popolazione di studio. I criteri d'inclusione: maschi/femmine, età 6-14 anni, allergia alle graminacee, corrispondenza clinica tra sintomi e stagione di fioritura delle graminacee. La diagnosi di allergia alle graminacee è stata posta in base alla storia clinica, SPT positivo per mix graminacee, IgE specifiche per graminacee, sensibilizzazione per rPhlp1 e rPhlp5b.

I criteri di esclusione: allergia ad altri inalanti, controindicazioni all'immunoterapia.

Pertanto sono stati individuati 20 bambini con un'età media di 9,75 anni; in maggioranza di sesso maschile (13 M / 7 F).

Disegno dello studio. Prima di iniziare la SLIT a ogni paziente è stato eseguito un prelievo ematico per dosaggio delle IgE specifiche per graminacee, diagnostica molecolare degli allergeni delle graminacee, dosaggio delle IgG4 per codolina e test di degranulazione dei basofili per graminacee (CD63).

Tale prelievo è stato ripetuto in stagione pre-pollinica e pre-trattamento con ITS per graminacee (tempo T0: gennaio 2012), a fine trattamento (T1: luglio o settembre 2012) e a febbraio 2013 cioè a inizio del secondo anno di ITS (T2).

In regime ambulatoriale è stata somministrata la prima dose e la popolazione è stata valutata a cadenza semestrale.

Risultati. Tutti i bambini sono sensibilizzati a graminacee, con prick test graminacee mix di circa 6 mm, Rast per codolina con valore medio di 47,26 kU/l, tutti sensibilizzati a rPhlp1 con un valore medio di 28,64 kU/l e a rPhlp5b con un valore medio di 27,16 kU/l. Nessuno è sensibilizzato a rPhlp7 e solo 4 pazienti presentano sensibilizzazione a rPhlp12 maggiore di 0,10 kU/l (con un valore medio di 4,4 kU/l).

Dal punto di vista clinico il vaccino è stato ben tollerato, ha dimostrato un buon controllo dei sintomi, un solo bambino ha presentato asma associata a nuova sensibilizzazione ad acari e un solo bambino ha abbandonato la SLIT.

Dal punto di vista immunologico:

1) Variazione della sensibilizzazione alle graminacee:

- dopo cinque mesi di terapia il rast per codolina è per tutti aumentato così come la sensibilizzazione a Phlp1 e a Phlp5b (dati statisticamente significativi);
- valutando i pazienti al tempo T2 (febbraio 2013), il rast per codolina è diminuito rispetto al T1, ma aumentato rispetto al basale di un anno prima. Risultato analogo per quanto riguarda il Phlp1 e il Phlp5 (dati statisticamente significativi). La diminuzione al tempo T2 è riportata in letteratura in corso d'immunoterapia ma il riscontro di un valore pre-cstagionale al tempo T2 maggiore di quello al tempo T1 potrebbe indicare la presenza di una memoria immunologica potenziata dal vaccino;
- l'aumento di Phlp7 al tempo T2 non è statisticamente significativo rispetto al basale, mentre Phlp12 diminuisce al tempo T2 rispetto al basale (in modo statisticamente significativo). Questo sta a indicare che il vaccino è finalizzato a desensibilizzare il soggetto rispetto agli allergeni maggiori e non interferisce in modo significativo sugli altri allergeni che si modificano in base alla risposta allergologica immunologica specifica di ciascun soggetto.

2) Variazione delle IgG4 (codolina):

- dopo cinque mesi di terapia il dosaggio delle IgG4 è aumentato (in modo statisticamente significativo);
- al tempo T2 (febbraio 2013), il dosaggio delle IgG4 è minore rispetto al tempo T1, ma aumentato rispetto al basale dell'anno precedente (in modo statisticamente significativo).

Questo a dimostrazione del fatto che ITS induce uno stato di allergene specifica immunotolleranza basata sull'azione di anticorpi bloccanti come le IgG4. L'aumento di IgG4 è già evidente dopo il primo anno di ITS ed è accompagnato da un iniziale aumento di IgE che poi diminuiscono. Tale shift nel bilancio IgE e IgG4 è il fenomeno cruciale per il successo dell'immunoterapia.

Le IgG4 allergene specifiche svolgono un ruolo protettivo,

sono marker di attivazione di tolleranza indotta; infatti, bloccano l'attivazione delle cellule immunocompetenti indotta dall'allergene, diminuiscono la degranulazione delle mast cellule e basofili IgE mediata e riducono la sintesi di citochine di tipo Th2.

L'aumento delle IgG4 è conseguenza dell'esposizione alta dell'allergene in corso d'immunoterapia e dell'azione immunomodulatoria della SLIT.

All'aumento delle IgG4 corrisponde una risposta clinica con diminuzione dei sintomi e dell'uso di farmaci.

3) Variazione del test di degranulazione dei basofili (CD63):

- al tempo T0, il test di degranulazione dei basofili per graminacee è risultato positivo con un valore medio pari a 74,05%. La presenza di elevata risposta CD63 è predittiva di rinite allergica;
- al tempo T1 la degranulazione dei basofili (CD63) è diminuita in modo statisticamente significativo con un valore medio pari a 57,16%, indicazione dell'efficacia dell'immunoterapia e della riduzione dei sintomi.

La sensibilizzazione in vitro del CD63 è pertanto riflesso di una sensibilizzazione clinicamente rilevante. Come dimostrato in letteratura, i sintomi della rinite allergica correlano con la sensibilizzazione del test dei basofili e l'attivazione del test dei basofili è utile per distinguere i fenotipi sensibilizzati e clinicamente sintomatici.

La riduzione di attivazione di CD63 in vitro è indicativa di riduzione della sintomatologia grazie anche a immunoterapia, come descritto in letteratura negli articoli di Nopp et al. e di Lalek et al. su pazienti adulti sottoposti a immunoterapia iniettiva.

Conclusione. L'aumento statisticamente significativo delle IgG4 e la diminuzione statisticamente significativa del test degranulazione dei basofili, permettono di concludere che la somministrazione sublinguale degli allergeni è in grado di indurre soppressione della risposta allergica, inducendo un'immunotolleranza.

L'andamento delle IgG4 e il test di degranulazione dei basofili sono perciò i parametri immunologici che meglio permettono di monitorare l'efficacia della SLIT.

Per quanto riguarda le altre modificazioni umorali indotte dall'immunoterapia, quali IgE specifiche e diagnostica molecolare delle graminacee, è probabilmente opportuno rivalutare i dati alla fine dei tre anni di studio.

Il bambino con allergia all'uovo: caratterizzazione del fenotipo clinico e analisi critica dell'iter diagnostico

M. De Amici, R. Castagnoli, S. Caimmi, A. Licari, A. Marseglia, A. De Silvestri*, C. Torre, M.M. Leoni, G.L. Marseglia
*Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Pavia - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, * Università di Biometria e Statistica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy*

Introduzione. L'allergia all'uovo è una delle più frequenti cause di allergia alimentare nel bambino nei primi anni di vita. Si stima che circa 1,7% della popolazione pediatrica sia allergica all'uovo. I sintomi più comuni sono rappresentati da reazioni IgE mediate con interessamento cutaneo

(eritema, orticaria, eczema) e gastrointestinale (dolore addominale, diarrea, vomito); l'asma bronchiale rappresenta un fattore di rischio di severità della reazione. È stata osservata, inoltre, una forte associazione tra sensibilizzazione all'uovo e sensibilizzazione a inalanti; la sensibilizzazione all'uovo associata a dermatite atopica pare possa essere considerata, mediante meccanismo non ancora del tutto chiarito, un fattore di rischio per lo sviluppo futuro di sensibilizzazione ad inalanti. Il test di provocazione orale (TPO) rappresenta il gold standard diagnostico per l'allergia alimentare in età pediatrica, completando un iter diagnostico fondato su anamnesi clinica compatibile, esecuzione di test cutanei (Skin Prick Test, SPT) e dosaggio quantitativo di IgE specifiche e ricombinanti. La prognosi di allergia all'uovo è buona: l'acquisizione della tolleranza avviene, infatti, nel 50% dei casi dei bambini di età inferiore ai 3 anni e nel 66% dei casi dei bambini di età inferiore ai 5 anni. I bambini che presentano livelli significativamente elevati di IgE specifiche per ovomucoide sono considerati a rischio di persistenza di tale allergia alimentare¹. Lo scopo dello studio è quello di analizzare il fenotipo clinico del bambino affetto da allergia all'uovo, di confermare l'utilità clinica dei test diagnostici standard (test cutanei e dosaggio quantitativo delle IgE specifiche) e di valutare l'applicazione del Test di Attivazione Basofilica (BAT) nell'iter diagnostico dei pazienti con sospetta allergia all'uovo.

Metodi. Abbiamo analizzato i dati di 58 pazienti pediatrici (età media al TPO: 4,1 anni) con anamnesi suggestiva di allergia all'uovo e risultati sensibilizzati all'uovo (positività Skin Prick Test (SPT) e/o IgE specifiche). I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione allergologica completa, basata su esecuzione di SPT, dosaggio delle IgE specifiche ed esecuzione di BAT per uovo.

Risultati e discussione. Analizzando la presenza di comorbilità, 32 pazienti (55,1%) presentavano eczema atopico, 9 pazienti (15,5%) episodi ricorrenti di broncospasmo, 1 paziente (1,7%) asma bronchiale e 1 paziente (1,7%) esofagite eosinofila. Dei 58 pazienti, 22 (38%) avevano anamnesi positiva per reazione immediata dopo assunzione di uovo: in particolare, 20 pazienti hanno presentato reazione di grado I (14 pazienti sintomatologia cutanea isolata, 6 pazienti sintomatologia gastrointestinale isolata) e 2 pazienti reazioni di grado II (sintomatologia cutanea associata a sintomatologia gastrointestinale). Nessun paziente ha presentato sintomi respiratori.

Considerando la presenza di sensibilizzazione ad allergeni diversi dall'uovo, 15 pazienti (26%) sono risultati sensibilizzati a pollini di piante erbacee (diametro medio SPT: 7 mm), 6 pazienti (10,3%) sensibilizzati a pollini di piante arboree (diametro medio SPT: 5 mm), 19 (38%) pazienti sensibilizzati ad acari della polvere (diametro medio SPT: 6 mm), 4 pazienti (7%) sensibilizzati all'alternaria (diametro medio SPT: 5 mm). Dei 22 (37,9%) pazienti con sensibilizzazione per allergeni inalanti, 12 (20,6%) presentavano dermatite atopica. Per quanto riguarda l'assunzione di uovo, 35 pazienti (60%) seguivano dieta di evizione totale, escludendo anche le tracce. 23 pazienti (40%) ne tolleravano le tracce. 24 pazienti (41%) sono stati sottoposti al Test di Provocazione Orale (TPO) all'uovo, risultato positivo in 6 pazienti (10,3%)

(reazioni di grado I). I dati della letteratura riportano valori di positività dei test cutanei con diametro del pomfo pari o maggiore di 7 mm come dato fortemente predittivo di reazione all'uovo in corso di TPO (Specificità del 100%). Un diametro del pomfo pari a 3 mm riduce, invece, la specificità al 70%². Nella nostra casistica, il diametro del pomfo ottenuto da SPT eseguito con l'albume varia da 3 a 7,5 mm (diametro medio, 4 mm) e ha mostrato una Sensibilità di 83%, una Specificità di 44% e un Valore Predittivo Negativo di 87,5%; un diametro medio pari a 4 mm ottenuto da Prick by Prick con albume ha mostrato una Sensibilità di 100%, una Specificità di 33% e un Valore Predittivo Negativo di 100%. Diversi studi hanno analizzato i valori soglia delle IgE specifiche per uovo (cutoff values) predittivi di reazione in corso di TPO. Gli studi di Sampson et al.³ hanno individuato un valore pari a 7 kUA/l come predittivo di reazione clinica nel 95% dei casi. Nella nostra casistica valori di IgE specifiche per albume > 0,35 kU/l hanno mostrato una Sensibilità del 83% e una Specificità del 18%; confermando i dati della letteratura, valori di IgE maggiori di 7 kU/L sono risultati altamente predittivi di reazione clinica all'uovo (Specificità di 94%). Il Test di Attivazione dei Basofili (BAT) si basa sull'analisi di alcuni marker di attivazione dei basofili, quali il CD63 e il CD203c, che vengono quantificati dopo esposizione del campione di sangue all'allergene. Per quanto riguarda l'applicazione del BAT nell'allergia all'uovo, i dati della letteratura riportano valori di Sensibilità fino a 88,9% e valori di Specificità fino al 100%⁴. Nella nostra casistica il BAT mostra una Sensibilità del 100%, una Specificità del 100%, un Valore Predittivo Positivo del 100% e un Valore Predittivo Negativo del 100%, considerando come soglia ottimale di positività per l'uovo un tasso di attivazione dei basofili del 15%. Il BAT mostra, invece, una Sensibilità del 100% e una Specificità del 89% se consideriamo come soglia ottimale di positività per l'uovo un tasso di attivazione dei basofili del 10%. Non abbiamo, infine, osservato alcuna differenza statisticamente significativa nel valore PB (Patient Background) del BAT tra il sottogruppo di bambini sottoposti a evizione totale (35 pazienti, 60%) e il sottogruppo di bambini che assumono tracce di uovo (23 pazienti, 40%).

Conclusioni. I risultati estrapolati dalla nostra analisi mostrano come un algoritmo diagnostico completo, basato sulla combinazione di anamnesi compatibile con allergia all'uovo, esecuzione di SPT per uovo, dosaggio delle IgE specifiche per uovo ed esecuzione di BAT per uovo consenta di identificare il 100% dei pazienti allergici all'uovo. Inoltre, l'attendibilità del BAT non pare essere influenzata dalla dieta (evizione completa di uovo versus tolleranza delle tracce).

Bibliografia

- 1 Benhamou AH, Caubet J-C, Eigenmann PA, et al. *State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy*. Allergy 2010;65:283-9.
- 2 Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. *Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children*. Clin Exp Allergy 2003;30:1540-6.
- 3 Sampson HA, Ho DG. *Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents*. J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.

- ⁴ Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, et al. *Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. Clinical and experimental allergy. Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2009;39:1234-45.

Sindrome di Steven-Johnson: farmaci, infezioni o altro ancora

P. Chiarello, A. Cirisano, M. Bisceglia, E. Poerio, F. Paravati
U.O.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale "S. Giovanni di Dio" – ASP di Crotone

G.B. è un bambino di quattro anni la cui storia clinica inizia quando a seguito dell'ingestione di alcuni semi di Oleanandro (*Nerium Oleander*) inizia a presentare intenso eritema a collo e pieghe ascellari per cui viene trattato con cortisonici topici. Per l'insorgenza di febbricola e otalgia la madre somministra inoltre dell'ibuprofene (già assunto in precedenza). A seguito del progressivo peggioramento cutaneo accompagnato a prurito diffuso ed edema palpebrale, su consiglio del dermatologo, viene somministrato antistaminico e cortisone per os. Il giorno seguente, per l'ulteriore aggravamento dei sintomi descritti, il bambino viene ricoverato nel nostro Reparto. All'ingresso è molto sofferente, ha febbricola e difficoltà a deglutire. Presenta lesioni cutanee di tipo vescicolare-bollosa a collo ed ascelle ed intenso eritema al tronco fino alla radice delle cosce con coinvolgimento dei genitali, edema labiale e periorbitario e congiuntivite bilaterale (Fig. 1). Nel sospetto di una Sindrome di Steven-Johnson (SSJ) viene iniziata terapia infusionale reidratante, antibiotico e antistaminico. Dopo 12 h le condizioni cliniche generali e l'obiettività cutanea peggiora per la presenza di zone ulcerate su labbra, gengive e palato molle. Gli esami ematici evidenziano leucocitosi neutrofila e lieve rialzo degli indici infiammatori, mentre quelli infettivologici sia per virus che batteri danno esito negativo. L'esclusione di altre diagnosi differenziali (necrolisi tossica epidermica -TEN-, pemfigo/patologie pemfigoidi, sindrome di Kawasaki) conferma il sospetto di SSJ, vien continuata la reidratazione e.v., le lesioni deterse con soluzione fisiologica e con applicazioni di garze grasse (Fig. 2), il cavo orale trattato con antimicotico. La risposta clinica è stata buona con miglioramento delle condizioni generali e progressiva evoluzione delle lesioni alla fase crostosa. Il paziente ha presentato nei giorni seguenti un'estrema secchezza della cute con estese aree di desquamazione (Fig. 3, Fig. 4). Una visita oculistica ha escluso interessamento oculare. Discussione La SJS è una reazione infiammatoria acuta muco cutanea, caratterizzata da distacco dermo-epidermico, lesioni bollose ed erosione delle mucose. Essenziale per la diagnosi è il contemporaneo coinvolgimento di almeno due superfici mucose, è sempre interessato il cavo orale, frequentemente le congiuntive e la mucosa anogenitale come nel nostro caso. È classificata come una patologia da ipersensibilità mediata da immunocomplessi solitamente scatenata da farmaci e/o infezioni; in età pediatrica generalmente macrolidi, penicilline, FANS, anticonvulsivanti o infezioni da *mycoplasma pneumoniae*, streptococco beta emolitico di gruppo A, herpes simplex, HIV. L'incidenza è 1-2 casi/milione anno. Il cardine della terapia sono le misure di supporto. L'uso dei corticosteroidi è molto controverso,



Fig. 1.



Fig. 2.

in alcuni casi è stato riportato l'uso di immunoglobuline endovena. Riteniamo che il nostro caso possa offrire spunti di riflessione riguardo la possibile causa scatenante la grave patologia. Considerata la negatività degli esami infettivologici, la nostra attenzione si è rivolta all'iniziale reazione da sensibilizzazione allergica scatenata dal contatto con l'Oleandro presumibilmente influenzata dall'assunzione di ibuprofene quale potenziale evento concausale nell'evoluzione clinica in SJS. Il *Nerium Oleander* è una pianta ornamentale diffusissima in Italia. È noto che il contatto con la pianta può causare dermatiti da contatto e l'ingestione dei semi, che



Fig. 3.



Fig. 4.

contengono glucosidi cardioattivi con effetti simil-digitalici, disturbi dell'attività cardiaca, vomito o allucinazioni. In letteratura non abbiamo trovato nessun caso riguardante una possibile correlazione causale dell'Oleandro con la SJS.

Omalizumab in the treatment of pediatric severe allergic asthma: a case report with outcomes at 12-months follow-up

G. Marrazzo, A. Cirisano, F. Paravati, F. Alessio, P. Comberiat*
Pediatric Bronchopneumology Unit, "S. Giovanni di Dio" Hospital, Crotone, Italy; * Department of Life and Reproduction Sciences, Pediatric Clinic, University of Verona, Italy

Background. Asthma is a chronic inflammatory airway disorder, originating from complex interactions between genetic factors and environmental agents such as allergens, respiratory viruses and airborne pollutants. A small percentage of patients (around 10%) suffer from a particularly severe form of bronchial asthma characterized by frequent exacerbations and poor symptoms control despite regular therapy with leukotriene modifiers, high-dose of inhaled corticosteroids with continuous or near continuous oral corticosteroids¹. Increasing evidence suggest that elevated serum IgE levels predispose to the development of asthma in children. The IgE antibodies bind the high-affinity receptor expressed on mast cells and basophils, triggering IgE-mediated reactions which cause inflammation of the mucous membrane, bronchial hyper-reactivity, asthma symptoms and airway remodeling. Omalizumab is a humanized anti-IgE monoclonal antibody, approved for the treatment of severe uncontrolled asthma in patients older than 6 years, with total IgE levels up to 1500 IU/ml. Omalizumab binds circulating free IgE, thereby inhibiting the inflammatory cascade and the effects on the bronchial muscles derived from it. Omalizumab has been proven safe and effective in improving asthma control, reducing drug consumption and improving the quality of life^{2,3}.

Clinical report. We describe the case of a 7-year-old girl with severe uncontrolled allergic asthma. Since the age of 2 year, she presented atopic dermatitis and recurrent episodes of bronchospasm, cough and dyspnea on exertion. Over the last 2 years, she has been suffering of frequent asthma exacerbations requiring the use of bronchodilators and systemic corticosteroids with frequency of about 3-4 times a week, despite the basic therapy with ICS and LABA.

At baseline (T0) a complete allergologic work-up was performed at our Pediatric Bronchopneumology Unit, which showed positive specific IgE to house dust mites and molds (total IgE 414 kU/l), an obstructive spirometry pattern with pre-bronchodilator expiratory volume in 1 second (FEV1) of 66% of predicted and post-bronchodilator reversibility of 36% and an Asthma Control Test (ACT) score of 14/25. According to the GINA guidelines⁴, the baby girl was eligible to receive an anti-IgE treatment. Omalizumab (XOLAIR®, Novartis Pharma AG) was administered as an add-on therapy to ICS and LABA once every 15 days at a dose of 225 mg, as determined from dosing tables, based on baseline serum total IgE and body weight. After 3 months of treatment (T3), there was a significant clinical and functional improvement expressed by a reduced rate of asthma exacerbations (worsening symptoms requiring the use of bronchodilators and/or systemic steroids), an increase in the number of symptom-free days and marked improvement in the spirometric values, with a pre-bronchodilator FEV1 of 85% of predicted and Tiffenau index of 80%. After 12 months (T12) of therapy

with omalizumab, there was a complete remission of symptoms of asthma and a normalization of the spirometric values (pre-bronchodilator FEV1: 100% of predicted, FEV1/FVC: 83%, FEF 25-75: 47 %). No exacerbations or use of either bronchodilators and/or systemic steroids were reported in the last 3 months, with an ACT score of 25/25. Conversely there was an improvement in the quality of life: for the first time after two years the baby girl could climb stairs, walking uphill and run without experiencing wheezing, cough and dyspnea. Noteworthy, no adverse events were reported during the 12 months of treatment with omalizumab.

Conclusions. Our case shows that the treatment with omalizumab, in combination with standard of care, is effective and well tolerated in children with severe allergic asthma whose symptoms are uncontrolled despite the use of ICS and LABA.

References

- 1 Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. *Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:926-38.
- 2 Busse WW, Morgan, WJ, Gergen PJ, et al. *Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children*. N Engl J Med 2011;364:1005-15.
- 3 Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. *Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-6.
- 4 http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf

Adenoidectomy in bambini con rinite allergica: è sempre realmente utile?

L. Colavita, C. Pidone, G. Morabito, S. Manti, T. Alterio, C. Cuppari, C. Salpietro
UOC di Genetica e Immunologia pediatrica, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Introduzione. Rinite allergica e ipertrofia adenoidica sono patologie comuni in età pediatrica, spesso associate tra loro. L'adenoidectomy è uno dei più frequenti interventi chirurgici nei bambini, a cui si ricorre in caso d'ipertrofia adenoidica documentata endoscopicamente, associata a sintomi ostruttivi e/o adenoiditi ricorrenti. L'associazione tra rinite allergica e ipertrofia adenoidica è stata già documentata da diversi studi. È stato ampiamente dimostrato come il continuo contatto con l'allergene, la produzione locale di IgE specifiche, la disregolazione immuno-citochinica e l'infiltrato cellulare (soprattutto eosinofili) tipici del paziente allergico possano causare una flogosi minima persistente (Phlogosis Allergic Minimum Persistent - P.A.M.P.) a carico di mucosa nasale e tessuto adenotonsillare, che concorre all'ipertrofia di adenoidi, tonsille e turbinati inferiori, con conseguenti sintomi ostruttivi. Da molti studi emerge inoltre l'importanza di attuare come primo step terapeutico in questi pazienti la terapia medica anti-allergica specifica (corticosteroidi inalatori, antistaminici, antileucotrieni), in quanto già dopo poche settimane di trattamento si osserva spesso una riduzione dell'ipertrofia adenoidica.

Lo scopo del nostro studio preliminare è di valutare l'efficacia dell'adenoidectomy sui sintomi rinitici di pazienti pediatrici affetti da rinite allergica e ipertrofia adenoidica.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 100 pazienti di età compresa tra 3 e 16 anni e seguiti presso il nostro ambulatorio di Immuno-Allergologia pediatrica per rinite allergica. Tutti i pazienti presentavano aumentati livelli sierici di IgE totali (valori medi 214+/-34,2 UI/ml). Per ognuno di loro è stato valutato il grado di severità della rinite avvalendosi della classificazione ARIA, che definisce intermittente una sintomatologia rinitica presente per meno di 4 giorni/settimana e per meno di 4 settimane, e persistente quando invece persiste per più di 4 giorni/settimana e per più di 4 settimane. La suddivisione della rinite in lieve e moderata-severa è stata effettuata valutando tramite questionari l'impatto della sintomatologia rinitica sulla vita quotidiana e sulla qualità del sonno, e il discomfort generato utilizzando la Visual Analogue Scale (VAS). Abbiamo quindi individuato 4 gruppi di pazienti in base a 4 possibili tipologie di rinite: 1) lieve-intermittente; 2) moderata-severa-intermittente; 3) lieve-persistente; 4) moderata-severa-persistente. Inoltre per ogni paziente abbiamo valutato: l'età di esordio della rinite; l'anamnesi familiare allergologica; la presenza di comorbidità allergica; le prove allergometriche cutanee; la presenza d'ipertrofia adenoidica, tramite rinofibrolaringoscopia; l'esecuzione di adenoidectomy e la sua eventuale efficacia sulla sintomatologia rinitica. È stata inoltre indagata la presenza d'infezioni respiratorie ricorrenti, definite utilizzando i criteri clinici diagnostici del Gruppo di Studio della Società Italiana di Immunologia Pediatrica: più di 6 infezioni respiratorie in 1 anno; più di 1 infezione delle alte vie aeree al mese da Settembre ad Aprile; 3 o più polmoniti o broncopolmoniti in 1 anno.

Risultati. Il 15% dei nostri pazienti affetti da rinite allergica presenta anche ipertrofia adenoidica di grado superiore o uguale al 2°, diagnosticata tramite rinofibrolaringoscopia. Di questi bambini, il 20% è stato collocato nel gruppo 1; il 32% nel gruppo 2; il 25% nel gruppo 3 e il 23% nel gruppo 4. Il 70% dei bambini riferisce una storia d'infezioni respiratorie ricorrenti nei primi 6 anni di vita. Il 24% dei pazienti è stato sottoposto ad adenoidectomy: il 30% (gruppo A) ha tratto beneficio dall'operazione chirurgica, mentre il 70% (gruppo B) riferisce persistenza dei sintomi rinitici o la loro ricomparsa a distanza di tempo variabile dall'intervento o solo un parziale beneficio, soprattutto su ostruzione nasale e infezioni respiratorie ricorrenti. Tutti i pazienti del gruppo A sono caratterizzati da una sintomatologia rinitica lieve: il 42% intermittente e il 58% persistente. Presentano inoltre un'anamnesi familiare negativa per allergopatie e un esordio dei sintomi di rinite nei primi 2 anni di vita. Solo il 25% presenta altre manifestazioni atopiche (pregressa dermatite atopica e/o episodi di orticaria acuta). Solo in uno di loro sono stati riscontrati prick test positivi (pollini). Tutti loro riferiscono una storia importante d'infezioni respiratorie ricorrenti prima dell'adenoidectomy. Riteniamo che in questo gruppo di pazienti il principale fattore causale dell'ipertrofia adenoidica sia la ricorrenza di infezioni alle alte vie aeree conseguente ad immaturità del sistema immunitario legata all'età. Per quanto riguarda il bambini del gruppo B, solo

il 18% presenta sintomatologia rinitica lieve (7% gruppo 1; 10% gruppo 3) mentre l'82% è caratterizzato da sintomi di gravità moderato-severa (40% gruppo 3; 43% gruppo 4). Tutti i pazienti riferiscono una storia familiare allergologica positiva e un'età d'esordio della sintomatologia inferiore ai 5 anni. Relativamente alla comorbidità allergica: il 31% è affetto da asma; il 40% da tosse stizzosa persistente; il 12% da dermatite atopica; il 18% da pregresse reazioni avverse a farmaci; il 22% da congiuntivite allergica e il 15% riferisce pregressi episodi di orticaria/angioedema. Le prove allergometriche cutanee sono risultate positive nel 90% dei casi, con una più alta prevalenza per sensibilizzazione agli acari della polvere. Infine il 48% dei bambini ha presentato infezioni respiratorie ricorrenti in età pre-scolare. In questo secondo gruppo di pazienti la causa principale dell'ipertrofia adenoidica è verosimilmente rappresentata dall'infiammazione minima persistente (P.A.M.P.) a livello della mucosa nasale e del tessuto adenoideo determinata dalla rinite allergica, e questo può spiegare gli insoddisfacenti risultati dell'adenoidectomia in termini di completa risoluzione dei sintomi rinitici (ostruzione, prurito e scolo nasali, starnuti a salve).

Conclusioni. Dai nostri dati emerge come l'efficacia dell'adenoidectomia in pazienti affetti da rinite allergica di grado severo-moderato sia assente, parziale o solo temporanea in un'ampia percentuale di bambini. La presenza di una flogosi allergica minima persistente a livello di mucosa nasale e tessuto adenoideo è verosimilmente la causa prevalente di questo dato. L'adenoidectomia non dovrebbe pertanto rappresentare il primo step terapeutico in questa tipologia di pazienti, in cui dovrebbe invece essere prioritaria la risoluzione del processo infiammatorio allergico locale tramite terapia medica anti-allergica (antistaminici, cortisonici inalatori, anti-leucotrieni) che, come documentato da diversi studi, determina la riduzione del volume adenoideo già dopo 2-4 settimane di trattamento con miglioramento della sintomatologia rinitica.

Bibliografia

- 1 Di Berardino F, Romagnoli M. *Adenoidalhypertrophy and allergic rhinitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:646.
- 2 Sadeghi-Shabestari M, JabbariMoghaddam Y, Ghaharri H. *Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy?* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:589-91.
- 3 Shin S-Y, Choi S-J, Hur G-Y, et al. *Local production of total IgE and specific antibodies to the house dust mite in adenoid tissue*. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:134-41.
- 4 Di Berardino F, Romagnoli M. *Adenoidalhypertrophy and allergic rhinitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:646.
- 5 Tagaya M, Nakata S, Yasuma F, et al. *Children with severe or moderate obstructive sleep apnoea syndrome show a high incidence of persistence after adenotonsillectomy*. *Acta Otolaryngol* 2012;132:1208-14.
- 6 Cuppari C, Manti S, Salpietro A, et al. *A New Hypothesis: correlation between Phlogosis Allergic Minimum Persistent (P.A.M.P.) and Recurrent Respiratory Infections (R.R.I.)*. *RIGIP* 2012 October;1 n. 3.
- 7 Scadding G. *Non-surgical treatment of adenoidalhypertrophy: the role of treating IgE-mediated inflammation*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1095-106.

Valutazione delle variazioni quantitative di fattori immunologici in colostro e latte maturo

F. Minniti, P. Comberiati, M. Piazza, R. Pigozzi, A.L. Boner, D.G. Peroni

Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università di Verona, Verona, Italia

Introduzione. Il latte materno è considerato l'alimento di fondamentale importanza per lo sviluppo del lattante, provvedendo al corretto apporto nutrizionale e a un corretto sviluppo digestivo-metabolico, psicologico e immunologico. Numerosi studi hanno evidenziato come l'allattamento a lungo termine sia in grado di prevenire l'insorgenza delle malattie allergiche. Colostro e latte materno presentano una particolare composizione immunologica che, insieme ad influenze fenotipiche materne ed ambientali, sembra correlare con l'insorgenza successiva di patologie ad eziopatogenesi allergica. La quantità di diversi fattori immunomodulanti quali HGF, sCD14, TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-8, ed IFN-gamma nel colostro può avere un ruolo importante. Inoltre, la quantità di questi fattori immunomodulanti potrebbe essere influenzata da dieta, supplementazione, etnia della madre.

Obiettivi dello studio. Approfondire la conoscenza della composizione citochinica di colostro e latte maturo e analizzare le differenze di concentrazione delle sostanze immunomodulanti presenti

Metodi. Sono stati analizzati 398 campioni di colostro e latte maturo, provenienti da donne reclutate nei centri di Verona, Londra e Mosca tra il 2011 ed il 2012. Le donne hanno compilato un questionario anamnestico riguardante lo stato di salute generale (storia di allergie, malattie pregresse, terapie farmacologiche, ecc.), la storia della gravidanza, la storia ostetrica (sesso del neonato, settimane e giorni di gestazione, peso alla nascita, circonferenza cranica, ecc...), lo stile di vita (fumo attivo o passivo, assunzione di alcol, contatto con animali, presenza di muffe in casa, ecc.), e un questionario riguardo le abitudini alimentari nell'ultimo trimestre di gravidanza. Da ogni mamma è stato raccolto un campione di colostro di circa 5 ml a 48-72 ore dal parto ed un campione di latte maturo dopo 1 mese mediante spremitura manuale o con l'ausilio di pompe tiralatte manuali. Entro 48 ore dal prelievo i campioni sono stati aliquotati, congelati e conservati a -20°C. I campioni sono quindi stati spediti all'unità di ricerca del St. Mary Hospital, Imperial College di Londra e conservati a -20°C fino al momento dell'analisi. Si è proceduto con analisi mediante ELISA standard per sCD14, ed ELISA modificata con elettrochemiluminescenza per le altre sostanze (HGF e citochine dei gruppi Th1 e Th2).

Risultati. Nel latte maturo si è osservata una diminuzione dei livelli di TGF beta, in tutte e tre le isoforme, una diminuzione dei livelli di IFN gamma, un aumento dei livelli di HGF, una diminuzione dei livelli di IL-10. I livelli di IL-4 ed IL-5 sono invariati. Variazioni sono state individuate nei diversi centri

Conclusioni. Il colostro è particolarmente ricco di fattori immunomodulanti. Il latte maturo rispetto al colostro sembra contenere livelli inferiori di fattori immunomodulanti protettivi nei confronti delle malattie allergiche (TGF-beta, IFN-gamma ed IL-10); mentre IL-4 ed IL-5, le principali interleuchine coin-

volte nella risposta allergica, presentano dei livelli equiparabili nel colostro e nel latte maturo. Lo studio, tutt'ora in corso, prevede l'esecuzione di visite pediatriche ai bimbi ad 1 mese, 6 mesi, 1 anno e 6 anni dalla nascita. A partire dai 6 mesi di età dei bambini sono stati eseguiti prick test allergologici ai bambini ed alle mamme. Lo studio si prefigge di: valutare come la diversa composizione citochinica tra latte maturo e colostro, possa influire sull'eventuale fenotipo allergico del bambino.

Uso delle IgE specifiche per Ara h 2 nella distinzione tra bambini allergici e tolleranti sensibilizzati ad arachide

P. Comberiat, F. Minniti, M. Piazza, G.L. Piacentini, A.L. Boner, D.G. Peroni

Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università di Verona, Verona, Italia

Introduzione. Crescenti evidenze suggeriscono che il dosaggio delle IgE specifiche (s-IgE) per gli allergeni molecolari dell'arachide sia di maggior utilità clinica nel predire l'allergia all'arachide, rispetto al dosaggio delle s-IgE per l'estratto di arachide¹⁻³. Tuttavia, a oggi, sono stati documentati diversi profili di sensibilizzazione a tali allergeni molecolari in diverse regioni Europee, e la maggior parte degli studi pubblicati sono retrospettivi, non prendono in considerazione tutti gli allergeni molecolari dell'arachide disponibili o non hanno effettuato il test di provocazione orale (TPO) di conferma⁴. Recentemente sono stati pubblicati i primi dati relativi a tale argomento in un gruppo di bambini Italiani con sospetta allergia all'arachide, nei quali tuttavia non è stato effettuato un TPO di conferma di allergia all'arachide⁵.

Obiettivi dello studio. Valutare l'utilità della diagnostica molecolare (o *component-resolved diagnosis*) eseguita prima del TPO, e determinare i profili di sensibilizzazione per gli allergeni molecolari dell'arachide in una popolazione di bambini Italiani con sospetta allergia all'arachide.

Metodi. In 32 bambini [n = 23 maschi; età mediana di tutti i pazienti 9 anni, intervallo interquartile (IQR) 6,0-11,0 anni] con riferita storia di allergia all'arachide e skin prick test per estratto di arachide ≥ 3 mm, sono state misurate le s-IgE per estratto di arachide e per i 5 allergeni molecolari ricombinanti dell'arachide Ara h 1, 2, 3, 8, e 9 mediante ImmunoCAP (UniCAP, Pharmacia, Uppsala, Sweden), prima di effettuare il TPO di conferma con arachide. Il TPO è stato eseguito «in aperto» ed è stato considerato positivo dopo la comparsa immediata (entro 2 h dall'ingestione) di almeno 2 dei seguenti segni obiettivi: rash eritematoso con intenso prurito e grattamento, orticaria generalizzata, angioedema di labbra/lingua, vomito, congestione nasale, starnuti ripetuti, disфонia, stridore, tosse, broncospasmo, riduzione di oltre il 20% del FEV1, e diminuzione di oltre il 20% della pressione arteriosa.

Risultati. 12 su 32 (37,5%) bambini sono risultati positivi al TPO e sono stati considerati veri allergici all'arachide. Degno di nota è che 5 dei 20 bambini risultati tolleranti al TPO presentavano livelli di s-IgE per estratto di arachide > 15 kUA/l (mediana 23,5 kUA/l; IQR: 17,05-33,2 kUA/l),

che è comunemente considerato un valore altamente predittivo di allergia all'arachide⁶. Quanto sono stati confrontati i valori mediani delle s-IgE per l'estratto di arachide e per Ara h 1, 3, 8 e 9 tra il gruppo dei bambini allergici e quello dei tolleranti al TPO, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative. Al contrario, è stata invece riscontrata una differenza statisticamente molto significativa per i valori mediani delle s-IgE per Ara h 2 nei due gruppi: 0,75 kUA/l (IQR: 0,22-4,34 kUA/l) nel gruppo degli allergici, contro 0,1 kUA/l (IQR: 0,1-0,12 kUA/l) nei tolleranti ($\Delta = 86,7\%$; $P < 0,001$).

Conclusione. I livelli di s-IgE per Ara h 2 sono risultati significativamente più elevati nei bambini con TPO positivo per arachide. Il nostro risultato è in linea con dati recenti relativi a diverse popolazioni del Nord Europa, America Centrale ed Australia, e suggerisce che il dosaggio delle s-IgE per Ara h 2 possa ridurre la necessità del TPO di conferma nei bambini con sospetta allergia all'arachide¹⁻³.

Bibliografia

- 1 Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S, et al. *The Utility of Peanut Components in the Diagnosis of IgE-Mediated Peanut Allergy Among Distinct Populations*. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:75-82.
- 2 Dang TD, Tang M, Choo S, et al. *Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1056-63.
- 3 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.e1-13.
- 4 Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. *Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:603-7.
- 5 Calamelli E, Caffarelli C, Ricci G. *Peanut sensitization profiles in Italian children and adolescents with specific IgE to peanuts*. Biomed Res Int 2013;2013:170452.
- 6 Roberts G, Lack G. *Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1291-6.

Tutta colpa della crisi...

D. Congiu, M. Furno, M.B. Lostia, R. Minelli

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Cagliari; Clinica Pediatrica 1, ASL 8 Cagliari

Federico, 2 mesi, giunge alla nostra attenzione per la comparsa, da qualche ora, di edema alle estremità. L'anamnesi familiare e fisiologica sono negative per patologie di interesse clinico. All'anamnesi patologica prossima emerge che il piccolo assume latte materno e da dieci giorni riceve integrazione con latte vaccino intero, a causa dell'impossibilità economica da parte dei genitori di acquistare latte formulato. L'esame obiettivo mostra edema delle mani e dei piedi, mentre i restanti reperti sono nella norma. Durante il ricovero si assiste a una totale scomparsa dell'edema nell'arco di 24 ore e gli esami ematochimici eseguiti durante l'iter diagnostico risultano nella norma. Il piccolo viene alimentato con latte materno e le integrazioni con latte formulato tipo 1 in polvere sono ben tollerate. Viene effettuato anche il bilancio idrico, che non mostra alterazioni. Per tale motivo il piccolo viene dimesso e, su richiesta della mamma, seguendo la for-

mula di Budin, si propone alimentazione con latte vaccino intero 100 ml + 50 ml di acqua + 1 ½ cucchiaino di zucchero ad ogni pasto effettuato non al seno. Dopo qualche ora, il piccolo si presenta nuovamente alla nostra attenzione in quanto, dopo l'assunzione di latte vaccino, è insorto esantema orticarioide, mentre la restante obiettività è nella norma. Viene eseguita pertanto una consulenza allergologica pediatrica e prick test per alfa-lattoalbumina, beta-lattoglobulina, caseina, PbP latte vaccino e latte tipo 1 già somministrato. Federico mostra prick test positività per beta-lattoglobulina e PbP per latte vaccino. Considerata la storia clinica e la positività dei prick test, viene posta diagnosi di sensibilizzazione allergica a beta-lattoglobulina e, considerando la buona tolleranza verificata in ambiente protetto al latte formulato tipo 1 in polvere, viene dimesso consigliando ai genitori di proseguire l'alimentazione con questo prodotto. La buona tolleranza di tale alimento rispetto a quello vaccino potrebbe essere spiegata col fatto che l'allergene viene modificato dalla formulazione in polvere. Preso atto della situazione di indigenza economica familiare, si è comunque deciso di prescrivere il latte formulato, al fine di preservare il piccolo da una futura condizione di aumento della sensibilizzazione ("fabbrica dei superallergici"). Questo caso clinico richiama l'attenzione sull'attuale situazione economica dove i genitori sono costretti a compiere scelte difficili, mettendo anche a rischio la salute dei loro figli proponendo un alimento inadeguato. Poiché ogni manipolazione degli alimenti può determinare un'alterazione dell'antigene significativo per quel determinato paziente, è opportuno che, soprattutto in determinate situazioni, venga testato volutamente l'alimento da proporre evitando succedanei. Nel nostro caso, infatti, nonostante il latte formulato tipo 1 abbia una maggiore quantità di proteine del siero rispetto al latte vaccino, il trattamento termico potrebbe aver danneggiato proprio il sito proteico antigenicamente rilevante per il nostro paziente, rendendolo quindi tollerabile.

IgE totali: indagine retrospettiva dei valori di riferimento per età e significato diagnostico nella popolazione pediatrica

M. De Amici, A. Marsegli, A. Licari, A. Ragni, C. Torre, G. Testa, E. Cigalini, S. Nigrisoli, P. Guerini, V. Trovamala, Marsegli GL

Clinica Pediatrica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Background. La sensibilizzazione allergica è mediata dalle immunoglobuline di tipo E (IgE) e una loro elevazione del valore totale, è frequentemente utilizzato a completamento di un corretto inquadramento diagnostico in campo allergologico; tuttavia circa il 30% dei pazienti con manifestazioni atopica possono avere livelli normali del IgE totali, al contrario, l'aumento dei livelli di IgE possono essere rivelati in soggetti non atopici. Numerose patologie non allergiche determinano un'alterazione dei valori di IgE totali, quali infezioni parassitarie, immunodeficienze e alcune neoplasie. È altresì noto come il valore delle IgE totali come unico parametro non sia dirimente in un corretto inquadramento diagnostico in quanto numerose variabili para-fisiologiche possono variane il numero assoluto come ad esempio etnia,

età, abitudine al fumo e inquinanti ambientali. Attualmente i valori di riferimento più frequentemente utilizzati comparati per età sono stati definiti circa 30 anni fa, esistono comunque in letteratura cut-off aggiornati definiti per determinate aree geografiche e gruppi etnici ¹⁻⁶.

Scopo dello studio. Lo scopo dello studio è stato quindi quello di valutare la distribuzione delle IgE totali sieriche in una popolazione Pediatrica afferita presso la nostra Clinica. I pazienti sono stati suddivisi in quattro classi di età al fine di ricercare eventuali differenze di tali valori nelle diverse classi di età considerate. Abbiamo inoltre ulteriormente considerato la presenza o meno in ogni paziente di sensibilizzazione allergica attraverso l'analisi delle IgE specifiche (cut-off positivo < 0,35 KU/L) eseguendo l'analisi di un pannello IgE specifico di screening standard per ogni paziente contenete 24 allergeni tra i più frequenti pneumo e trofo allergeni. Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di ricercare un eventuale cut-off di IgE Totali che potesse discriminare tra la popolazione atopica e non atopica.

Pazienti e metodi. Sono stati analizzati 803 pazienti di cui 462 maschi e 341 femmine: 76 pazienti di età compresa tra 0 e 2 anni, 191 di età compresa tra 2 e 5 anni, 513 di età compresa tra 5 e 15 anni e 23 di età > 15 anni. I dosaggi delle IgE totali e specifiche sono stati effettuate con tecnica fluoroimmunoenzimatico (FEAL,th...). L'analisi statistica dei dati è stata eseguita con pacchetto statistico di MedCalc al fine di effettuare statistiche descrittive (mediana e range interquartile del 25° e 75°). La differenza tra i gruppi è stata valutata tramite il test non parametrico di Mann-Whitney. La valutazione del cut-off per la discriminazione delle IgE specifiche è stata eseguita con la Receiving Operating Curve. È stato considerato significativo un p-value < 0,05.

Risultati. Di seguito riportiamo i valori ottenuti:

Valore mediana (range interquartile):

9,57 KU/L (3,42 | 24,8) per pazienti con età compresa tra 0 e 2 anni e screening IgE specifiche negativo; 82,4 KU/L (34,5 | 225) per pazienti con età compresa tra 0 e 2 anni e valori IgE specifiche positive; 27,5 KU/L (11,425 | 55,4) per pazienti con età compresa tra 2 e 5 anni con screening IgE specifiche negativo; 158 KU/L (77,1 | 340) per pazienti con età compresa tra 2 e 5 anni con IgE specifiche positive; 49,35 KU/L (20 | 127) per pazienti con età compresa tra 5 e 15 anni con screening IgE specifiche negativo; 290 KU/L (127,25 | 709) per pazienti con età compresa tra 5 e 15 anni e IgE specifiche positive; 53,2 KU/L (19,36 | 118,05) per pazienti di età > 15 anni con screening IgE specifiche negativo; 415 KU/L (113,75 | 846) per pazienti di età > 15 anni e IgE specifiche positive.

Conclusioni. Dalla stesura dei parametri di riferimento definiti da Zettstrom e Johansson per la popolazione adulta nel 1981 (1,5-114 KU/L), tali valori sono ampiamente utilizzati nella pratica quotidiana in ambito allergologico. I nostri risultati hanno valutato una grossa casistica Pediatrica, di età compresa da gli 0 e i 20 anni afferiti presso la nostra Clinica e hanno mostrato come con una buona sensibilità e specificità i range normalmente utilizzati nella pratica clinica quotidiana andrebbero rivalutati alla luce dei dati ottenuti. I dati ottenuti nel nostro studio, inoltre, vanno interpretati e riconsiderati alla luce di una diversa popolazione, sia per

caratteristiche anagrafiche sia geografiche, presa in esame rispetto a quella considerata nella Letteratura Internazionale. Alla luce delle ben note limitazioni cliniche, le IgE forniscono un utile ausilio nella definizione dei quadri di atopia soprattutto nell'indirizzare il clinico a svolgere ulteriori indagini nei pazienti con valori di IgE totali oltre i limiti di normalità.

Bibliografia

- 1 Zetterström O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 1981;36:537-47.
- 2 Campos A, Reyes J, Blanquer A, et al. Total serum IgE: adult reference values in Valencia (1981-2004). Usefulness in the diagnosis of allergic asthma and rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:303-6.
- 3 Shoormasti RS, Pourpak Z, Eshraghian M, et al. The Study of Total IgE Reference Range in Healthy Adults in Tehran, Iran. *Iran J Public Health* 2010;39:32-6.
- 4 Sharma S, Kathuria PC, Gupta CK, et al. Total serum immunoglobulin E levels in a case-control study in asthmatic/allergic patients, their family members, and healthy subjects from India. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1019-27.
- 5 Levin ME1, Le Souëf PN, Motala C. Total IgE in urban Black South African teenagers: the influence of atopy and helminth infection. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:449-54.
- 6 Ronchetti R, Jesenak M, Rennerova Z, et al. Relationship between atopic asthma and the population prevalence rates for asthma or atopy in children: atopic and nonatopic asthma in epidemiology. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:55-63.

Atopic Dermatitis and Vitamin D in Children

P. Di Filippo, A. Scaparrotta, A. Cingolani, M. Attanasi, M.I. Petrosino, S. Di Pillo, F. Chiarelli

Background. In atopic dermatitis, an altered cytokine microenvironment might cause the decreased expression of antimicrobial peptides; Th₂ cytokines (IL-4 and IL-13) suppress the cathelicidin production and this causes a predisposition to bacterial or viral superinfection. Vitamin D stimulates innate immunity, such as the expression of cathelicidin in skin lesions and infections.

Objectives. The aim of this study was to investigate the possible correlation between vitamin D blood levels and the severity of atopic dermatitis and to assess the possible influence of vitamin D oral supplementation on the severity of atopic dermatitis.

Methods. Serum vitamin D levels of 35 children with atopic dermatitis were measured by immunoassay. Subjects were classified into deficient (<10 ng/ml), insufficient (10-30 ng/ml), and sufficient (≥ 30 ng/ml) groups. Atopic dermatitis severity was evaluated using the SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). We also determined the cytokines serum concentration (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ and TNF-α). Atopy biomarkers were also measured. In patients with deficiency of vitamin D, it was given an oral supplementation with vitamin D (1000 IU/day or 25 mg/day) for 3 months; after this period we re-evaluated the vitamin D serum levels, the atopic dermatitis severity using the SCORAD Index and the cytokines serum concentration (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ and TNF-α).

Results. Performing a longitudinal analysis of the data for

patients treated for 3 months with vitamin D supplementation, the second control vitamin D values were significantly higher (29.25 ± 11.9 ng/ml) compared to the first visit (22.55 ± 7.7 ng/ml) [$p = 0.02$]. At the same time, a statistically significant reduction in the SCORAD Index (52.6 ± 14.1 in the first visit vs 22.6 ± 15.3 in the second visit, $p = 0.00$) was found. The cross-sectional analysis on the total sample (1st visit) showed that the mean value of IL-2, IL-4, TNF-α and IFN-γ were higher compared to the normal values, suggesting a possible role of these cytokines in atopic dermatitis, on the contrary, the mean value of IL-6 was not increased. The longitudinal analysis about cytokines showed that only IFN-γ decreased statistically significantly from 10.29 to 0.02 pg/ml ($p = 0.04$) in patients who adhered to the oral supplementation of vitamin D.

Conclusions. This study suggests that vitamin D deficiency may be related to the severity of atopic dermatitis and that a vitamin D supplementation can influence the evolution of this disease.

Caratterizzazione immunologica e clinica di sei pazienti affetti da candidiasi mucocutanea cronica con mutazioni del gene STAT1

L. Fracassetti, O. Scomodon, D. Vairo, M. Giacomelli, L. Tasone, F. Pellegrini, G. Giardino, L. Squassabia, T. Lorenzini, M. Antolini, G. Maggiore, A. Soresina, V. Lougaris, A. Plebani, R. Badolato

Clinica pediatrica dell'Università di Brescia, Istituto di Medicina Molecolare "Angelo Nocivelli"

La Candidiasi Mucocutanea Cronica (CMC) è caratterizzata da infezioni sintomatiche sostenute da *Candida* (*C.albicans*) a carico della cute, delle unghie e delle mucose orali o genitali, ad andamento ricorrente e persistente.

La CMC può essere causata da mutazioni a carico dei geni STAT1, CLEC7A, CARD9 o IL-17F. Nella nostra coorte di pazienti affetti da CMC abbiamo identificato sei soggetti con mutazioni autosomiche dominanti *gain-of-function* nel gene STAT1. Tali mutazioni determinano un aumento della fosforilazione della proteina STAT1 con conseguente riduzione delle risposte STAT-3-dipendenti a IL-6, IL-21 e IL-23. L'alterazione di queste vie determina una riduzione della capacità di differenziamento dei linfociti naive CD4+ in senso T helper 17, cellule fondamentali nel garantire una corretta attività immunitaria a livello delle barriere mucosali ed epiteliali. L'assenza della sottopopolazione Th17 rende i soggetti con mutazioni in STAT1 suscettibili a infezioni ricorrenti sostenute da patogeni opportunisti. Tutti i sei pazienti presentano lesioni a livello del cavo orale causate da *C.albicans* ed alcuni di essi presentano anche onicomicosi e lesioni al cuoio capelluto. In un singolo caso l'infezione da *C.albicans* si estendeva alla mucosa esofagea causando ripetuti episodi di vomito. In alcuni di questi pazienti era possibile identificare infezioni sostenute da altri patogeni, quali *Leishmania*, *Criptococco* (linfadenite granulomatosa necrotizzante), mollusco contagioso e frequenti flogosi del tratto respiratorio (broncopolmoniti, bronchiectasie, otiti e sinusiti).

Si segnalano, inoltre, due soggetti che presentano tiroiditi e conseguente ipotiroidismo.

Nei pazienti affetti da CMC la candidiasi è stata trattata con antifungini come Fluconazolo o Itraconazolo, scelti in funzione dell'eventuale insorgenza di resistenze. L'approccio terapeutico determina una risoluzione delle lesioni e dei sintomi limitata al periodo di trattamento farmacologico, per cui i pazienti sono mantenuti in profilassi continuativa con antimicotici.

Ho "dimenticato" l'adrenalina!

M. Furno, D. Congiu, S. Orani, M. Copula, R. Minelli
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Cagliari; Clinica Pediatrica 1, ASL 8 Cagliari

Introduzione. L'anafilassi è la presentazione più estrema delle reazioni allergiche ed è il risultato del rilascio a cascata di mediatori determinato dall'esposizione a un antigene specifico in un soggetto sensibilizzato. Tra gli antigeni più frequentemente responsabili ci sono alcuni alimenti (uovo, frumento, frutta secca), ma esistono anche l'anafilassi da esercizio fisico e la forma idiopatica, sebbene più rare. L'anafilassi rappresenta un'emergenza medica e deve essere prontamente trattata, poiché può avere un esito fatale. La sua terapia si basa sull'utilizzo di antistaminici, cortisonici, broncodilatatori, ma soprattutto sull'adrenalina auto-iniettabile. In passato, l'adrenalina veniva riservata alle fasi "finali" dell'anafilassi, ai gradi di gravità maggiori, quando non c'era stata risposta agli altri farmaci; le nuove linee guida anticipano i tempi di somministrazione, inserendola già nelle prime fasi di anafilassi. Questo pone non pochi problemi per la gestione dell'emergenza in campo non medico, da parte di genitori e insegnanti o anche da parte del bambino stesso.

Materiali e metodi. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare cosa ricordano genitori e pazienti sulla terapia da praticare in caso di reazione allergica e se hanno sempre a disposizione i farmaci necessari.

Abbiamo selezionato 23 pazienti affetti da anafilassi (età minima 8 mesi, età massima 17 anni, media 8,44 anni; 12 maschi e 11 femmine) afferiti all'U.O. di Pneumologia e Malattie Allergiche della Clinica Pediatrica I di Cagliari nel periodo compreso tra il 1° ottobre 2013 e il 31 gennaio 2014. Abbiamo somministrato a tutti i genitori (23, uno per paziente) e a qualche paziente (5 pazienti, 1 maschio e 4 femmine, di età compresa tra i 13 e i 17 anni) un questionario sulla terapia dell'anafilassi.

Risultati. I nostri pazienti sono risultati allergici ad un solo alimento nel 43,4% dei casi. L'alimento più frequentemente in causa è risultato l'uovo (60,9%), seguito dal latte (56,5%); abbiamo riscontrato una positività per frutta secca (noce, nocciola, arachide) nel 30,4% e per pesce nel 17,4% dei casi, mentre il 39,1% è risultato positivo per altri alimenti.

Abbiamo chiesto ai genitori e ai pazienti se sapevano come comportarsi in caso di ingestione accidentale dell'alimento o alla comparsa di sintomi allergici: la risposta è stata affermativa per l'87% dei genitori e per il 60% dei pazienti. Alla richiesta di elencare i farmaci prescritti, i più ricordati sono il cortisonico orale per i genitori (87%) e l'antistaminico per i pazienti (80%). Un'altra differenza importante riguarda il broncodilatatore, ricordato dal 26,1% dei ge-

nitori contro il 60% dei pazienti. Considerando i farmaci ricordati, il 95,7% dei genitori e il 60% dei pazienti afferma di saperli usare (il 91,3% dei genitori e l'80% dei pazienti riferiscono di conoscere l'ordine di somministrazione; l'87% dei genitori e nessun paziente, invece, ricordano la dose da utilizzare).

Analizzando più in dettaglio l'adrenalina auto-iniettabile (prescritta al 78,2% del campione, ovvero bambini di peso superiore ai 10 Kg), più di un terzo (33,3%) dei genitori e 4 su 5 ragazzini (80%) si dimenticano di segnalarla; il 50% dei genitori e il 40% dei pazienti afferma di saperla utilizzare (con l'11,1% dei genitori astenuti), mentre il 72,2% dei genitori e l'80% dei pazienti afferma di sapere quando (11,1% dei genitori astenuti). In realtà, una nostra verifica random ha dimostrato spesso il contrario, sia sulle modalità di utilizzo che sulla tempistica (penna afferrata al rovescio, tappo di sicurezza non tolto; uso nella maggior parte troppo tardivo). Nella nostra casistica, nessuno ha mai dovuto usare realmente l'adrenalina, ma il 65,2% dei genitori riferisce di aver dovuto usare in diverse occasioni gli altri farmaci (in genere antistaminici e cortisonici).

Chiedendo al genitore se ha i farmaci sempre con sé quando è con il bambino, abbiamo ottenuto una risposta positiva solo nel 52,2% dei casi (e alcuni affermano di portare solo alcuni farmaci, spesso antistaminici e/o cortisonici); in assenza del genitore (per esempio a scuola o fuori casa), i farmaci vengono affidati al bambino (in una borsa apposita) solo nel 43,5% dei casi. Nel 56,5% dei casi il bambino avrebbe con sé un foglio informativo sulla sua allergia (alimento responsabile di reazioni, terapia da effettuare, numeri di emergenza da contattare). I genitori riferiscono che spesso non vengono supportati dalle scuole (56,5% dei casi), che si rifiuterebbero di somministrare farmaci in caso di necessità, nonostante la presenza di un piano terapeutico, e richiederebbero la presenza dei genitori per somministrare la terapia in caso di sintomi, negando quindi la possibilità che il bambino più grande si possa in parte autogestire (a volte non accetterebbero neanche che il bambino porti i farmaci con sé).

Discussione. Nonostante la maggior parte dei genitori riferisca di sapere tutto sulla gestione di una reazione allergica, la realtà è ben diversa e più preoccupante. I dati raccolti mostrano come sia facile dimenticarsi dell'esistenza dell'adrenalina e di come e quando vada utilizzata, anche se rappresenta il cardine terapeutico dell'anafilassi come recentemente ribadito dall'EEACI, che l'ha posizionata in uno stadio precoce della terapia. Un obiettivo importante da raggiungere, considerando lo scarso numero di genitori che "affida" i farmaci al bambino ovunque vada, sarebbe che tutti i bambini anafilattici abbiano sempre con sé i farmaci essenziali, in modo particolare l'adrenalina auto-iniettabile. Rimane un problema a volte insormontabile la collaborazione con le scuole. La preoccupazione di molti insegnanti è di essere accusati di "esercizio abusivo della professione medica" o di poter causare danni al bambino somministrando i farmaci quando non necessari; d'altro canto, molti insegnanti si preoccupano di poter essere accusati di "omissione di soccorso". È possibile ovviare a queste problematiche fornendo un foglio con la terapia individuale da praticare

in presenza di sintomi ben definiti, firmato dal medico del bambino e dai genitori, per sollevare la scuola dai possibili rischi derivanti dalla somministrazione di farmaci e che la autorizzi alla somministrazione stessa in caso di necessità.

Conclusioni. Riteniamo che debba essere fatto un refreshment periodico sulla terapia di una reazione allergica, dalle manifestazioni più lievi alle più gravi, e in modo particolare sull'utilizzo dell'adrenalina auto-iniетtabile. L'insegnamento dovrebbe essere destinato non solo ai genitori, ma anche ai pazienti più grandi o autonomi (considerando ogni caso singolarmente) e coinvolgendo anche il personale scolastico. Con l'entrata in vigore delle nuove linee guida, sarà ancora più stringente ricordare ai genitori che, anche se si è molto attenti, gli incidenti possono sempre accadere e perciò i farmaci devono sempre "viaggiare" con il bambino, in modo che lui stesso o un soccorritore possano accedervi rapidamente.

Paura di mangiare, paura di vivere?

M. Furno, D. Congiu, M. Copula, S. Orani, R. Minelli
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Cagliari; Clinica Pediatrica 1, ASL 8 Cagliari

Introduzione. L'assunzione anche accidentale di alimenti a cui il paziente è sensibilizzato può condurre a reazioni clinicamente significative, di cui l'anafilassi rappresenta l'espressione più grave. Gli antigeni più frequentemente responsabili sono alcuni alimenti (uovo, frumento, frutta secca); esistono anche l'anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente e la forma idiopatica, anche se più rare. L'anafilassi rappresenta un'emergenza medica e in quanto tale deve essere trattata immediatamente, poiché può avere una rapida progressione e un esito fatale. I pazienti riferiscono una sensazione di "morte imminente" e sviluppano paura per tutto ciò che potrebbe causare un'altra reazione.

Materiali e metodi. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare la sensazione soggettiva sulla qualità della vita e delle relazioni sociali dei pazienti affetti da anafilassi. Abbiamo selezionato 23 pazienti di età compresa tra 8 mesi e 17 anni (media 8,44 anni), 12 maschi e 11 femmine, afferiti all'U.O. di Pneumologia e Malattie Allergiche della I Clinica Pediatrica di Cagliari nel periodo compreso tra il 1° Ottobre 2013 e il 31 Gennaio 2014. Abbiamo somministrato a tutti i genitori (23, uno per paziente) e a qualche paziente (5 pazienti, 1 maschio e 4 femmine, di età compresa tra i 13 e i 17 anni) un questionario sulla qualità di vita percepita.

Risultati. Nella nostra casistica, il 43,4% dei pazienti è risultato allergico ad un solo alimento. L'allergene più comune è risultato l'uovo (60,9%), seguito dal latte (56,5%), dalla frutta secca (noce, nocciola, arachide) nel 30,4% e dal pesce nel 17,4% dei casi; il 39,1% è risultato positivo per altri alimenti minori. Un ragazzo era affetto da anafilassi da sforzo cibo-dipendente.

Per quanto riguarda la frequenza scolastica, il 56,5% dei genitori ha riferito il rifiuto da parte del personale alla somministrazione dei farmaci in caso di necessità, nonostante la presenza di un piano terapeutico; in alcuni casi è stata richiesta la disponibilità all'intervento dei genitori in caso di sintomi, negando anche la possibilità al bambino più grande

di autogestirsi. In altri casi è stata proibita la detenzione dei farmaci nell'edificio scolastico o la frequenza della mensa. Il 91,3% dei genitori ha riferito di non avere preoccupazioni nella preparazione domestica dei cibi, per l'utilizzo di posate e stoviglie individuali o per la scelta di estendere la dieta di esclusione all'intera famiglia. Il 73,9% ha affermato di non provare disagio nella lettura attenta degli ingredienti indicati nelle etichette commerciali. Molto diverso l'approccio fuori casa, nelle uscite del bambino con gli amici o nelle mense scolastiche, dove il 78,3% dei genitori si sente preoccupato per la possibile ingestione accidentale dell'alimento; anche l'80% dei pazienti riferisce analoga preoccupazione. Alla domanda, più diretta, se si ritiene che l'allergia influisca sulla vita sociale del bambino, il 66,6% dei genitori risponde in maniera affermativa, così come il 40% dei pazienti.

Discussione. Per il corretto sviluppo della vita sociale dei bambini allergici è fondamentale permettere loro di vivere nel modo più normale possibile, per esempio frequentando la mensa scolastica, partecipando alle gite o alle feste di compleanno degli amici. Spesso la scuola diventa un ostacolo a volte insormontabile. Molti insegnanti temono di essere accusati di "esercizio abusivo della professione medica" o di determinare danni al bambino somministrando farmaci non necessari per la situazione in atto; altri insegnanti si preoccupano invece della possibile accusa di "omissione di soccorso" qualora non praticino terapia. È possibile superare questi problemi fornendo un foglio con la terapia individuale da praticare in presenza di sintomi ben definiti, firmato dal medico del bambino e dai genitori, che autorizzi alla somministrazione dei farmaci in caso di necessità sollevando la scuola da eventuali responsabilità.

L'anafilassi di lunga data comporta "abitudine". Qualunque persona "normale" riterrebbe un fastidio dover leggere i caratteri microscopici delle etichette degli alimenti o dover ricercare particolari sigle o ingredienti nascosti; i genitori intervistati, invece, nella maggior parte dei casi non hanno riferito alcun disagio, non perché non ci sia (è stato riferito successivamente in maniera verbale), ma per l'abitudine al gesto o per la sua importanza "medica". Si osserva, quindi, una sorta di assuefazione ai comportamenti di controllo.

I dati preliminari finora raccolti direttamente dai pazienti e le sensazioni riportate dai genitori ci mostrano che qualche bambino più grande comincia ad avere ripercussioni sulla vita sociale e sul modo di pensare se stesso e sé in relazione con gli altri, perché "diverso". Molti presentano una fobia verso l'alimento precedentemente responsabile di anafilassi, anche quando venga proposto a prick negativo oppure in forma modificata dalla cottura. La proposta di test di provocazione orale con l'alimento cotto viene infatti rifiutata per la paura di eventuali reazioni nonostante l'ambiente ospedaliero e la pronta disponibilità di tutti i presidi terapeutici. Gli adolescenti, più autonomi, lamentano il problema delle uscite con gli amici e la frequentazione dei locali pubblici; potrebbe verificarsi che un paziente allergico diventi depresso per la difficoltà nel gestire queste uscite e un paziente depresso utilizzi invece l'allergia a fini strumentali. C'è anche il rischio concreto che i pazienti "fobici" si limitino ad assumere solo cibi preparati a casa oppure poche pietanze ben conosciute.

Conclusioni. Riteniamo che debba essere sviluppata la collaborazione con le scuole, proponendo corsi sull'utilizzo dei principali farmaci, soprattutto l'adrenalina auto-iniettabile, per la gestione di una reazione allergica, in modo da permettere una migliore integrazione sociale del paziente affetto da anafilassi. Riteniamo che il bambino allergico debba essere interpellato nella gestione della sua malattia, responsabilizzandolo nelle scelte diagnostiche come il TPO. Deve essere posta particolare attenzione al comportamento alimentare, sia domestico che extra-domestico, per evidenziare precocemente l'utilizzo strumentale della malattia a fini sociali oppure l'insorgenza di una vera e propria psicopatologia.

Obesità e sovrappeso nei bambini asmatici: come influenzano la funzionalità cardio respiratoria e l'attività fisica?

C. Lambiase, A. Favoriti, A. Di Rocco, F. Ricupito, I. Ernesti, R. Lanzano, A.J. De Matti, F. Montanile, G. Tancredi
Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "Sapienza" Roma

Background. Nei soggetti obesi è stata osservata una maggiore prevalenza di asma bronchiale sia negli adulti che nei bambini¹. I meccanismi che legano asma e obesità sono di tipo meccanico e pro-infiammatorio poiché sono numerose le citochine che hanno un ruolo nell'obesità e possono contribuire all'infiammazione delle vie aeree. Inoltre l'obesità può influire sull'asma mediante fattori ambientali quali attività fisica e dieta^{3,4}.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti dell'obesità e del sovrappeso sull'efficienza cardiorespiratoria e l'attività fisica (tipologia e ore settimanali) nei bambini asmatici rispetto ad un gruppo di controllo.

Materiali e metodi. Dal mese di gennaio 2012 a settembre 2013 abbiamo studiato 435 soggetti (73,3% maschi, età media $12,5 \pm 2,5$ anni) afferenti presso il Servizio di Medicina dello Sport della Cardiologia Pediatrica (Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" Università di Roma). Dopo un'accurata anamnesi e l'esame obiettivo sono stati misurati l'altezza, il peso e calcolato il Body Mass Index (BMI) con la formula: $\text{peso}/(\text{altezza in metri})^2$ e determinato il percentile per età e sesso sulla base delle tabelle di crescita nazionali. I bambini sono stati classificati in base al BMI: sottopeso $< 5^\circ$ percentile, normopeso (N) se compreso tra 5° e 84° percentile, sovrappeso (SP) tra 85° e 95° percentile e obesi (OB) $> 95^\circ$ percentile. Sono stati complessivamente studiati 415 soggetti essendo stati esclusi dallo studio 20 bambini sottopeso. Inoltre è stata considerata la tipologia di idoneità alla pratica sportiva non agonistica (NA) o agonistica (AA), il tipo di sport praticato e le ore settimanali mediante un questionario pediatrico standardizzato². Tutti i soggetti successivamente sono stati suddivisi in asmatici (A) e controlli (C) in base alla storia clinica valutando i criteri di gravità come indicato nelle linee guida GINA 2013. Le prove di funzionalità respiratoria ed il test da sforzo sono stati eseguiti, dopo aver ottenuto il consenso informato, con lo Spirometro Cosmed PFT4 Ergo. Sono stati determinati, secondo i criteri dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force Guidelines, pri-

ma e dopo test da sforzo i seguenti parametri spirometrici: Capacità Vitale Forzata (FVC), Volume Espiratorio Forzato nel 1° secondo (FEV_1), rapporto $FEV_1/FVC \times 100$, Picco di Flusso Espiratorio (PEF), Flusso Espiratorio Forzato tra il 25 e 75% del FVC (FEF_{25-75}). I risultati sono stati espressi come % dei valori teorici ottenuti da un algoritmo che considerava l'età, il sesso, il peso, l'altezza e l'etnia. Tutti i soggetti hanno eseguito un test da sforzo massimale di tipo incrementale su tappeto rotante per la determinazione del massimo consumo di ossigeno (VO_{2max}), durata dell'esercizio in minuti (TE), multiplo del consumo di ossigeno (METS). In tutti è stata eseguita la spirometria prima e dopo test da sforzo effettuato su un tappeto rotante (RAM 770 CE). L'elettrocardiogramma (ECG) è stato eseguito mediante il sistema NORAV Medical L.t.d. e sono state registrate le 12 derivazioni durante tutte le fasi del test. Il software specifico ha permesso di calcolare l'HRR1min (Heart Rate Recovery 1°minute) = FC massima - FC dopo 1 minuto di recupero. La pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) è stata misurata, con lo sfigmomanometro aneroido Welch Allyn, a riposo ed ogni tre minuti durante la prova da sforzo e la disponibilità di un defibrillatore ed di farmaci necessari per l'emergenza. I bambini hanno eseguito le prove allergometriche (Skin Prick Test = SPT) per comuni allergeni inalanti ed è stato considerato positivo un pomfo con diametro > 3 mm del controllo positivo (Istamina). I dati ottenuti sono stati espressi come valori medi \pm deviazione standard. L'elaborazione statistica è stata effettuata mediante il programma SPSS (Statistical Package for Social Science) versione 18.0 per Windows. È stato utilizzato il Test del Chi Quadro per valutare le differenze tra percentuali, considerando statisticamente significativi valori di $p < 0,05$.

Risultati. Le caratteristiche dei 415 soggetti studiati (197 A e 218 C) erano: età media: $12,5 \pm 2,5$ anni, peso: $50,4 \pm 15,5$ Kg, altezza: $156,1 \pm 16,3$ cm, BMI: $20,2 \pm 3,4$ (kg/m^2). L'età ed i parametri antropometrici (peso, altezza e BMI) sono risultati simili e non presentavano differenze statisticamente significative tra i soggetti asmatici ed il gruppo di controllo. I pazienti dei due gruppi sono stati suddivisi in base al BMI: N: A = 133 (67,5%) vs C = 172 (78,9%); SP: A = 37 (18,8%) vs C = 26 (11,9%); OB: A = 27 (13,7%) vs C = 20 (9,2%). I test di funzionalità respiratoria non presentavano differenze significative tra i gruppi suddivisi in base al BMI eccetto che per FEV_1/FVC % e FEF_{50} % pred. È emerso inoltre che il VO_{2max} ($\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$), l'HRR1min (bpm) e il METS sono significativamente ridotti nei bambini SP ed OB rispetto ai N, sia A che C (Tab. 1).

Abbiamo considerato la tipologia di idoneità alla pratica sportiva (agonistica e non agonistica) e il tipo di sport praticato con i seguenti risultati AA: A = 41 (21%) vs C = 156 (79%); NA: A = 132 (60%) vs C = 86 (40%) $p < 0,0001$. In particolare abbiamo osservato che nei soggetti di sesso maschile il calcio era lo sport più praticato in entrambi i gruppi (C: 70%; A: 30%). Invece nell'ambito del sesso femminile la danza e la ginnastica artistica erano gli sport prevalenti nei due gruppi (C = 30%; A = 70%). Nell'ambito della popolazione studiata abbiamo osservato SPT positivi in 25 C (12%) e in 171 A (87%) con una prevalenza di allergeni inalanti (acari, graminacee, parietaria e olea europea). Riguardo la

valutazione elettrocardiografica a riposo e durante lo sforzo abbiamo osservato: blocco di branca destro incompleto in 46 C (21%) e 28 A (14%), complessi prematuri sopraventricolari in 3 C (1,3%), complessi prematuri ventricolari in 5 C (2,3%) e in 2 A (1%). I valori pressori sono risultati nella norma, sia a riposo che durante il test da sforzo, in tutti i soggetti.

Conclusioni. Nel nostro studio abbiamo osservato una maggiore prevalenza di soggetti sovrappeso e obesi tra gli asmatici rispetto ai controlli. I valori medi di FEV1/FVC %, FEF50 % e l'efficienza cardiorespiratoria (espressa come valori medi di VO2max, durata dell'esercizio, METS e HRR-1min) sono risultati significativamente inferiori nei soggetti asmatici rispetto ai controlli. È ancora evidente un atteggiamento iperprotettivo da parte della famiglia del bambino asmatico che emerge anche da una più frequente richiesta di attività sportiva non agonistica piuttosto che agonistica.

Bibliografia

- 1 Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) Internazionali del 2013.
- 2 Booth ML, Okely AD, Chey T, et al. *The reliability and validity of the physical activity questions in the WHO health behaviour in schoolchildren (HBSC) survey: a population study.* Br J Sports Med 2001;35:263-7.
- 3 Peroni DG, Pietrobello A, Boner AL. *Asthma and obesity in childhood: on the road ahead.* Int J Obes 2010;34:599-605.
- 4 O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam YM, et al. *Effects of BMI on Static Lung Volumes in Patients With Airway Obstruction.* Chest 2011;140:461-8.

Esofagite eosinofila insorta durante immunoterapia specifica sublinguale per graminacee

P. Lazzeroni, M. Garrubba, C. Povesi Dascola, S. Ricò, M. Varini, A. Ghiselli, F. Fornaroli, G.L. de' Angelis, C. Caffarelli.

T. L., 8 anni, maschio, affetto da asma e oculorinite primaverile da allergia a graminacee, nocciolo e lancivola, confermata dai test cutanei e dalle IgE specifiche sieriche.

A dicembre 2012 (E.C. 6 anni e 10 mesi) intrapresa immunoterapia specifica per graminacee per via sublinguale (Grazax, estratto di allergeni standardizzati di polline di una pianta appartenente alla famiglia delle Graminacee, Phleum pratense 75.000 SQ-T per compressa di liofilizzato orale). A ogni somministrazione il bambino riferiva prurito e bruciore al cavo orale. A distanza di circa 1 mese dall'inizio della terapia comparsa improvvisa di disfagia per i solidi associata a dolore retrosternale. Per la conseguente anoressia il paziente presentava in 3 mesi un calo ponderale di circa 5 Kg (da 28 a 23 Kg).

Per tale motivo veniva sospesa l'immunoterapia specifica ed eseguita EGDS con riscontro di pseudopolipo infiammatorio a livello dell'esofago terminale ed iperemia della mucosa sovracardiale con presenza di erosioni lineari. L'esame istologico eseguito in tale occasione mostrava una spiccata esocitosi granulocitaria eosinofila della mucosa esofagea (eosinofili per HPF > 15-20), quadro compatibile con esofagite eosinofila.

Si intraprendeva quindi ciclo di terapia con inibitore della

pompa protonica per una durata complessiva di 6 settimane, con rapida scomparsa della sintomatologia.

Il controllo endoscopico eseguito a giugno 2013 evidenziava una completa risoluzione del quadro sia a livello macroscopico che microscopico.

Nel corso di un periodo di follow-up della durata di circa 6 mesi il paziente non ha più ripreso la terapia desensibilizzante sublinguale e si è mantenuto completamente asintomatico dal punto di vista gastroenterologico.

L'immunoterapia specifica per via sublinguale è un trattamento considerato sicuro ed efficace per la terapia delle allergie ad aeroallergeni ¹ e il suo utilizzo è oggetto di sempre maggiore attenzione da parte della comunità scientifica anche per il trattamento delle allergie alimentari ².

Abbiamo trovato in letteratura un solo caso di esofagite eosinofila come potenziale complicanza di immunoterapia specifica per inalanti che non riguarda l'età evolutiva ³.

I nostri dati mostrano come occorra tenere in considerazione la possibilità di sviluppo di un'esofagite eosinofila da contatto nei pazienti che assumono immunoterapia per via sublinguale.

Bibliografia

- 1 Lin SY, Erekesima N, Kim JM, et al. *Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review.* JAMA 2013;309:1278-88.
- 2 Wang J, Sampson HA. *Oral and sublingual immunotherapy for food allergy.* Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31:198-209.
- 3 Miehke S, Alpan O, Schröder S, et al. *Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy.* Case Rep Gastroenterol. 2013; 7(3):363-8.

Analisi critica del profilo di sensibilizzazione alla noce in età pediatrica

M.C. Leoni, C. Armano, S. Benzo, V. Trovama, A. De Silvestri, A. Marseglia, A. Licari, G.L. Marseglia
Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico, San Matteo, Università di Pavia

Introduzione. L'allergia alla frutta secca rappresenta il 5% delle cause di allergia alimentare nel bambino e il 9,2% nell'adulto. In particolare, l'allergia alla noce è oggi un problema emergente per la salute pubblica, rappresentando la prima causa di allergia alla frutta secca negli USA: la noce viene utilizzata, infatti, non solo come alimento intero, ma anche nell'industria alimentare e per le sue proprietà di pigmento. Alla noce sono stati riconosciuti numerosi effetti benefici sulla salute (tra i quali riduzione dei livelli di colesterolo e dello stress ossidativo) con conseguente aumento della consumazione individuale, della produzione globale e incremento del rischio di sviluppo di sensibilizzazione o allergia. In Europa, il decreto 2003/89/CE emanato dal Parlamento Europeo ha incluso la noce tra gli alimenti a etichettatura obbligatoria. L'allergia alla noce è responsabile di reazioni severe sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta. La reale prevalenza di tale fenomeno è difficilmente individuabile: la prevalenza di sensibilizzazione alla frutta secca è stimata essere compresa tra 0,1 e 4,3%;

i dati riferiti alla popolazione pediatrica riportano dati di prevalenza pari allo 1,1% in USA e 1,6% in Canada. La noce appartiene alla famiglia delle Juglandaceae composta da 24 differenti specie, ma soltanto due di queste, la *Juglans regia* e *Juglans nigra*, sono effettivamente utilizzate nell'alimentazione. La caratterizzazione molecolare degli allergeni di entrambe le specie include: le prolamine (Jug r 1, Jug n 1, Jug r 3), le cupine (Jug r 2, Jug n 2, Jug r 4) e le profiline (Jug r 5), ognuna con differente rilevanza clinica. Le prolamine comprendono tre gruppi maggiori di allergeni alimentari: le 2S albumine, le proteine di trasferimento lipidico non specifiche (nsLTP) e gli inibitori di alfa amilasi/tripsina. Queste proteine hanno basso peso molecolare e alta stabilità al calore e alla proteolisi (Classe I degli allergeni alimentari, implicati nelle reazioni più gravi). Le 2S albumine includono Jug r 1, allergene maggiore della noce oltre a Jug r 3, Jug r 2 e Jug r 4, che presenta lunghe sequenze aminoacidiche in comune con altre albumine, aspetto che spiega la cross reattività con la restante frutta secca. Tra le nsLTP, Jug r 3 presenta alta omologia con LTP di nocciola (Cor a 8,60%), arachide (Ara h 9,53%), ma anche pesca, albicocca (80%) e ciliegia (59%). Le cupine sono distinte in viciline e legumine (allergeni di Classe II). Tra le viciline Jug r 2 presenta una sequenza aminoacidica in comune con nocciola (Cor a 11, 47%), sesamo (43%), pistacchio (38%) e arachide (Ara h 1,57%), mentre di Jug n 2 si hanno poche conoscenze cliniche ed immunologiche ad eccezione dell'alta omologia strutturale con Jug r 2. Jug r 4 è una legumina che presenta omologia con nocciola (Cor a 9,72%), pistacchio (57%), arachide (Ara h 3) causando crossreattività. Le profiline, in ultimo, sono considerate panallergeni, responsabili di molti dei casi osservati di cross reattività tra inalanti e alimenti (Classe II). Le profiline sono sensibili al calore e alla digestione gastrica e sono responsabili, generalmente, di sindrome orale allergica. Si osservano più frequentemente negli adulti come conseguenza a pregressa sensibilizzazione per inalanti. Appartiene a questa categoria Jug r 5. Presentiamo un'analisi critica del fenotipo clinico e del profilo molecolare di sensibilizzazione alla noce (*Juglans regia*) in 36 pazienti pediatrici.

Materiali e metodi. Lo studio ha incluso 36 bambini (9 femmine, 25%, 27 maschi, 75%, età media 9,64 anni – ds 3,45 anni), sottoposti a inquadramento allergologico presso il Servizio di Immuno-Allergologia e Pneumologia Pediatrica dell'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel periodo compreso tra il novembre 2011 e il novembre 2013 e risultati sensibilizzati alla noce (positività test cutanei e/o dosaggio IgE specifiche). I test cutanei (prick test e prick by prick) e il test di provocazione orale sono stati eseguiti secondo le linee guida internazionali, il dosaggio delle immunoglobuline IgE specifiche è stato effettuato con metodica ImmunoCAP; livelli di IgE sieriche maggiori di 0.35 kUA/L sono stati considerati positivi. Il dosaggio dei principali allergeni ricombinanti (nJug r 1, nJug r 2, nJug r 3) è stato eseguito mediante ISAC microarray.

Risultati e discussione. Abbiamo analizzato i pazienti suddividendoli in tre gruppi:

- gruppo 1: 15 pazienti (41,6%) allergici alla noce (1 paziente con anamnesi positiva per reazione anafilattica dopo assunzione di noce, 5 pazienti sottoposti a Test di

Provocazione Orale risultato positivo, 9 pazienti seguivano dieta di evizione completa di tutta la frutta secca);

- gruppo 2: 9 pazienti (25%) che tollerano l'alimento in tracce;
- gruppo 3: 12 pazienti (33,3%) sottoposti a Test di provocazione Orale alla noce, risultato negativo. Tutti i pazienti sono risultati atopici: 30 pazienti (83,33%) sensibilizzati alle graminacee, 25 (69,44%) ad acari della polvere, 13 (36,11%) ad alternaria, 8 (22,22%) all'ambrosia, 7 (19,44%) all'artemisia, 22 (61,11%) all'epitelio di cane, 15 (41,66%) all'epitelio di gatto. 19 pazienti (52,78%) presentano una co-sensibilizzazione alla betulla: di questi, 12 (50%) appartengono al gruppo 1-2, 7 (58,33%) appartengono al gruppo 3. 17 pazienti (47,2%) presentano cosensibilizzazione per altra frutta secca: nonostante la cosensibilizzazione all'arachide non risulti statisticamente significativa ($p = 0,088$), i soggetti appartenenti ai gruppi 1-2 presentano una frequenza di cosensibilizzazione all'arachide maggiore del 20,8% rispetto ai pazienti appartenenti al gruppo 3. Analizzando il profilo molecolare di sensibilizzazione alle viciline, non abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa di cosensibilizzazione per nJug r 2, rAra h 1 e rCor a 11. Dei 22 (61,11%) pazienti sensibilizzati a nJug r 2, 11 (50%) appartengono al gruppo 1, 6 (27,27%) al gruppo 2 e 5 (22,72%) al gruppo 3. Per quanto riguarda il profilo molecolare di sensibilizzazione alle lipid transfer protein (LTP), 13 pazienti (36,11%) sono sensibilizzati a nJug r 3: di questi nessuno risulta cosensibilizzato ad rAra h 2 (LTP), ma 8 pazienti risultano in modo statisticamente significativo ($\chi^2 14.5$, $P < 0,001$) co-sensibilizzati a rCor a 8. Di questi pazienti, 5 (62,5%) appartengono al gruppo 1, 3 (37,5%) al gruppo 2, nessuno al gruppo 3. Confrontando i valori dei test cutanei in funzione del gruppo di appartenenza non vi è alcuna differenza statisticamente significativa né eseguendo i prick test con l'estratto (gruppo 1-2: diametro medio 3,71 mm (2,21 sd) versus gruppo 3: diametro medio 1,33 mm (2,30 sd); $P = 0,16$) né utilizzando l'alimento nativo (prick by prick) (gruppo 1-2: diametro medio 4,66 mm (3,24 sd) versus gruppo 3: diametro medio 2,33 mm (3,20 sd); $P = 0,15$). Tale risultato è confermato anche analizzando il diametro dei test cutanei in funzione della sensibilizzazione o meno a rJug 3 ($P = 0,89$). Il valore di IgE specifiche è risultato pari, in media, a 16,17 KUA/l nel gruppo 1, 5,13 KUA/l nel gruppo 2 e 3,12 KUA/l nel gruppo 3. Non vi è, però, alcuna differenza statisticamente significativa nel dosaggio delle IgE specifiche in funzione del gruppo di appartenenza ($P = 0,17$). Analizzando la presenza di comorbidità in funzione del gruppo di appartenenza, 28 pazienti (77,8%) presentano rinite allergica; di questi 22 (78,57%) seguivano dieta di evizione o tolleravano l'alimento solo in tracce (gruppo 1 e 2; in particolare 15 (68,18%) pazienti gruppo 1 e, di questi, 12 (80%) sensibilizzati alla vicillina nJug r 2). Analizzando la presenza di rinite allergica in funzione del gruppo di appartenenza, i pazienti appartenenti al gruppo 1 e 2 presentano rinite nel 91,7% (22/24) dei casi, mentre gli apparte-

nenti al gruppo 3 nel 50% (6/12): tale differenza risulta statisticamente significativa (χ^2 8,03, $P = 0,005$). 8 pazienti (22,22%) sono affetti da asma bronchiale: in particolare, il solo paziente affetto da asma di grado moderato (GINA 3) appartiene al gruppo 1. 11 pazienti (30,5%) sono affetti da dermatite atopica: di questi, 5 pazienti (45,45%) appartengono al gruppo 1.

Conclusioni. I dati della letteratura riportano come il 37% dei pazienti pediatrici presenti sensibilizzazione allergica nei confronti di tipi diversi di frutta secca: tale fenomeno può essere spiegato dal riscontro di analogie strutturali tra le proteine di stoccaggio, come le S albumine e le vicilline, e da reattività crociata tra le lipid transfer proteins (LTPs). Analizzando il profilo molecolare di sensibilizzazione alla noce nella nostra casistica abbiamo riscontrato una cosensibilizzazione statisticamente significativa tra LTP della noce (nJug r 3) e LTP della nocciola (rCor a 8): tale dato è potenzialmente responsabile di reazioni crociate anche gravi (il 62,5% dei pazienti che presenta tale cosensibilizzazione appartiene, infatti, al gruppo dei pazienti allergici). La severità delle reazioni, inoltre, varia da forme lievi a forme potenzialmente letali e ciò dipende sia da fattori individuali che ambientali, tra cui la presenza di comorbidità: la nostra analisi ha mostrato, in particolare, una prevalenza di rinite allergica statisticamente maggiore nel gruppo di pazienti allergici alla noce rispetto a coloro che la tolleravano.

Efficacia e sicurezza di Omalizumab nel trattamento dell'asma allergico grave persistente in pediatria

A. Licari, M. Leone, A. Marseglia, M.C. Leoni, S. Caimmi, C. Armano, D. Guardo, G.L. Marseglia

Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

L'uso di Omalizumab nella pratica medica rappresenta un progresso notevole nella gestione dell'asma allergico grave persistente. La terapia con Omalizumab permette di migliorare il controllo della malattia in molti pazienti allergici che, pur ricevendo già una terapia standard massimale, continuano a presentare una sintomatologia respiratoria invalidante e un'alta frequenza di esacerbazioni asmatiche. L'efficacia clinica e la sicurezza di Omalizumab sono già state dimostrate in numerosi studi anche sui pazienti pediatrici. Scopo dello studio: Valutare l'efficacia e la sicurezza di Omalizumab in una popolazione pediatrica. Materiali e metodi: la casistica presa in esame è costituita da 10 soggetti (età 7-20 anni) affetti da asma allergico grave-persistente in trattamento con Omalizumab da almeno 12 mesi. Sono stati valutati i seguenti parametri prima e dopo l'inizio della terapia con Omalizumab: livello di controllo dell'asma, dose degli steroidi inalatori, numero di esacerbazioni, ricorso alla terapia steroidea sistemica, funzionalità polmonare ed eventi avversi. Risultati: dopo 12 mesi di terapia con Omalizumab nella popolazione oggetto dello studio si è osservato un miglioramento dei valori di funzionalità polmonare e una netta riduzione delle riacutizzazioni asmatiche (-77%) con conseguente minore ricorso alla terapia steroidea sistemica

(-75%) e migliore controllo dell'asma. La dose degli steroidi inalatori è rimasta invariata nell'80% dei soggetti. Nessun evento avverso è stato segnalato per tutta la durata della terapia. Conclusioni: la terapia con Omalizumab è efficace nei soggetti allergici con asma grave persistente in età pediatrica e ha un profilo di sicurezza ottimale. I nostri risultati sono in linea con i dati della letteratura scientifica.

Esofagite eosinofila: complessità clinico-patogenetica di una casistica pediatrica

A. Licari, A. Marseglia, M. Brambilla, N. Zavras, I. Brambilla, M.C. Leoni, G.L. Marseglia

Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico, San Matteo, Università di Pavia

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica localizzata al livello dell'esofago, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica, che mostra un'alternanza di periodi di remissione clinica e di episodi di attività; è un'entità caratterizzata, dal punto di vista istologico, da una severa eosinofilia esofagea (>15 eosinofili per campo high power field – HPF – in biopsie esofagee prossimali, medie e distali) e da sintomi secondari ad una disfunzione dell'esofago. L'EoE è considerata una patologia emergente, i cui tassi di incidenza e di prevalenza hanno subito un netto incremento negli ultimi dieci anni sia in età adulta che in età pediatrica, anche in relazione alla provenienza geografica della popolazione. L'incidenza in età pediatrica è stimata intorno 1,6 nuovi casi/100.000 bambini/anno, con una prevalenza variabile da 9 a 40 casi/100.000; risulta inoltre più frequente nel sesso maschile con un'età media alla diagnosi variabile dai 6 ai 10 anni nei vari studi riportati in letteratura. La nostra casistica personale è rappresentata da 8 pazienti in età pediatrica (7 maschi e 1 femmina, età media 9,7 anni) con diagnosi di esofagite eosinofila (EoE) supportata da sintomi clinici e dal dato istologico ottenuto dopo esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con biopsia. In tutti i pazienti sono state escluse altre condizioni patologiche caratterizzate da eosinofilia esofagea. Dall'analisi dei dati raccolti, emerge il ruolo fondamentale di un corretto inquadramento allergologico nella gestione diagnostico-terapeutica di questa condizione. È presente infatti una storia familiare di atopia nel 75% dei casi, valore che risulta più elevato rispetto a quello riportato in letteratura; inoltre in tutti i pazienti è presente anche una storia personale di atopia (dermatite atopica in 3 pazienti, rinite in 3 pazienti, asma bronchiale in 2 pazienti). Tutti i pazienti risultano sensibilizzati a trofo e pneumo-allergeni con positività sia degli skin prick test (SPT) che delle IgE specifiche, con un tasso di sensibilizzazione per alimenti più elevato rispetto agli adulti, in linea con i dati della letteratura. Nel 62,5% dei casi l'anamnesi è positiva per reazioni allergiche acute da alimenti, di cui 2 di tipo anafilattico; gli allergeni alimentari principalmente in causa sono latte, grano, soia, uovo e pesce. Il 75% dei pazienti è risultato sensibilizzato ad allergeni indoor e outdoor, con positività sia delle IgE specifiche che dei SPT. Inoltre nel 25% dei casi è stata riportata SOA da cross-reattività con allergeni pollinici. Per quanto riguarda le

manifestazioni cliniche, esse appaiono stratificate per età, in linea con quanto riportato in letteratura: nella fascia d'età prescolare prevale la difficoltà all'alimentazione con sintomi sovrapponibili a quelli della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), mentre in età scolare sono più frequenti vomito, dolore epigastrico e disfagia; un solo paziente ha riferito arresto del bolo alimentare. Nella nostra casistica non è stata riscontrata una variazione stagionale della sintomatologia clinica. In un paziente è stata diagnosticata una concomitante malattia celiaca. Tutti i pazienti sono stati tutti sottoposti a una dieta di eliminazione degli alimenti per i quali erano sensibilizzati per almeno 6 settimane consecutive e a terapia corticosteroidica topica, secondo le indicazioni delle ultime linee guida; un solo caso ha presentato una stenosi esofagea che ha richiesto la dilatazione per via endoscopica a distanza di 12 mesi dalla diagnosi di malattia e a 5 mesi dall'inizio della terapia corticosteroidica. Un solo caso su 8 ha presentato persistenza della sintomatologia, da imputare probabilmente alla scarsa compliance terapeutica. Infine uno dei nostri pazienti, affetto da rinite e asma bronchiale allergico, è attualmente in trattamento con immunoterapia specifica per acari della polvere; a questo proposito è possibile ipotizzare che gli allergeni inalatori possano avere un ruolo complementare nella immunopatogenesi della EoE: a supporto di questa ipotesi, sono tuttavia necessari ulteriori studi per meglio definirne il ruolo nella comparsa e/o nella esacerbazione della malattia e per comprendere quali possano essere le strategie di terapia e di prevenzione. Descriviamo infine nel dettaglio il caso di Mohamed, 3 anni, nato alla 37° settimana di età gestazionale con ernia diaframmatica congenita sinistra, sottoposta a correzione chirurgica in 2° giornata di vita. All'età di 2 anni giunge presso il nostro Ambulatorio per valutazione specialistica in merito a tosse persistente ed episodi di vomito post-prandiale associati a ritardo di crescita; in precedenza, nel sospetto di MRGE, aveva eseguito terapia con omeprazolo per 8 settimane senza beneficio clinico. Mohamed aveva presentato inoltre una reazione anafilattica dopo assunzione di pesce (merluzzo). Il bilancio allergologico eseguito mostrava sensibilizzazione cutanea (prick by prick) verso tuorlo, albume, carne di pollo e merluzzo, modesta elevazione sierica delle IgE specifiche per latte vaccino e frazioni, uova, soia, pesce (merluzzo), frumento, riso, pomodoro, carne di tacchino, pollo e vitello, eosinofilia periferica (1000/mm³), assenza di segni di sensibilizzazione ai patch test cutanei. Per persistenza del quadro clinico di disfunzione esofagea, il piccolo è stato quindi sottoposto a EGDS, con evidenza macroscopica di esofagite e riscontro istologico di eosinofilia e iperplasia basale (≥ 40 eosinofili per campo HPF) nel segmento medio-distale, quadro compatibile con esofagite eosinofila (EoE); dopo aver escluso altre condizioni patologiche associate ad eosinofilia esofagea, è stata quindi intrapresa dieta di eliminazione (esclusi latte, uovo e derivati, farina di grano e frumento e merluzzo), terapia topica con fluticasone deglutito, associata in un secondo momento anche ad omeprazolo per concomitante MRGE secondaria a dismotilità da EoE. A distanza di 2 mesi dall'inizio della terapia si è osservata completa remissione dei sintomi e dopo 4 mesi ripresa dell'accrescimento ponderale, per cui è stata avviata

una lenta e graduale reintroduzione degli alimenti precedentemente esclusi, ad esclusione del pesce. A 12 mesi dall'inizio del trattamento è prevista rivalutazione endoscopica ed istologica. L'EoE è stata descritta in letteratura in pazienti con aumentato rischio di MRGE, in particolare in soggetti sottoposti a intervento chirurgico di correzione di difetti congeniti, quali l'atresia esofagea e la fistola tracheo-esofagea. L'ernia diaframmatica congenita tuttavia non è mai stata descritta prima in letteratura come patologia correlata a EoE e questa rappresenta la prima segnalazione. L'intervento chirurgico di correzione è considerato un fattore predisponente lo sviluppo di MRGE: dal 20 al 70% dei pazienti sottoposti ad intervento sviluppa infatti MRGE negli anni successivi. La relazione patogenetica tra EoE e MRGE è complessa e rimane in parte da definire. La presenza di MRGE può, da una parte, determinare erosioni e ulcerazioni della mucosa esofagea con riduzione della funzione di barriera e aumento del rischio di sensibilizzazione ad alimenti, o più raramente a inalanti, fino allo sviluppo di un franco quadro di EoE, come nel caso del nostro paziente; la contemporanea presenza di EoE e allergia alimentare, dall'altra parte, possono esacerbare i disturbi della motilità del primo tratto gastrointestinale, facilitando il reflusso di materiale gastrico attraverso lo sfintere esofageo inferiore. L'infiammazione cronica dell'EoE, inoltre, potrebbe aumentare la sensibilità della mucosa esofagea anche al materiale non acido refluito. In conclusione, l'EoE è una patologia emergente e di notevole complessità clinico-patogenetica anche in età pediatrica, la cui diagnosi precoce richiede necessariamente un approccio multi-disciplinare, un corretto inquadramento immuno-allergologico e l'identificazione di eventuali condizioni predisponenti.

Iper-IgM di tipo 2 (difetto di AID) diagnosticata in età adulta: un caso atipico

T. Lorenzini, G. Lenzi*, M. Antolini, M. Baronio, M. Vitali, G. Tampella, A. Soresina, D. Moratto*, S. Giliani*, R. Badolatto, V. Lougaris, A. Plebani

*Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; * Laboratorio Di Genetica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia, Brescia*

La sindrome da Iper-IgM è una rara forma di immunodeficienza primitiva caratterizzata da bassi valori di IgG e IgA in presenza di valori normali o elevati delle IgM sieriche ed in presenza di normali valori dei linfociti B e T in periferia, con esordio in età precoce/pediatrica. La forma più frequente (HIGM tipo 1, trasmissione X-recessiva) è dovuta ad un difetto a carico del gene che codifica per il CD40L espresso sui linfociti CD4 attivati. Forme meno frequenti, a trasmissione autosomica recessiva, sono dovute a difetti a carico dei geni che codificano per CD40, AID e UNG. Mentre i difetti di CD40L e CD40 sono caratterizzati da un grave quadro clinico (infezioni da opportunisti: *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptosporidium*) le altre forme presentano un quadro clinico di minore gravità che può spiegare il motivo per cui si possa arrivare ad una diagnosi di queste forme anche tardivamente. Riportiamo qui un caso atipico di Sindrome Iper-

IgM di tipo 2 (da difetto di AID) caratterizzato da un fenotipo clinico attenuato e da una diagnosi incidentale tardiva, in età adulta. Si tratta di un maschio che giunge per la prima volta all'età di 29 anni alla nostra osservazione. Dall'anamnesi familiare emerge una familiarità per Sindrome Iper-IgM nella sorella del paziente, diagnosticata all'età di 18 anni e da allora in terapia sostitutiva. L'anamnesi patologica remota è risultata muta per episodi infettivi maggiori e il paziente non aveva mai avuto ricoveri ospedalieri. L'unico elemento anamnestico degno di nota consisteva nei numerosi episodi di flogosi delle alte vie respiratorie di cui aveva sofferto il paziente (forte fumatore), variamente trattati con antibiotico-terapia. All'età di 27 anni, per identificare l'eziologia di un episodio sincopale sopraggiunto mentre stava lavorando, il paziente è stato sottoposto ad accertamenti diagnostici, tra i quali degli esami ematochimici di base. Tra questi ultimi, il dosaggio delle immunoglobuline sieriche aveva posto in evidenza un valore elevato di IgM, mentre le IgG, le IgA e le IgE risultavano a livelli molto bassi. Per tale riscontro era stato intrapreso il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa con comparsa di reazioni avverse durante l'infusione. Era stato pertanto indirizzato alla nostra osservazione per valutare l'opportunità di passare alla terapia sottocutanea con immunoglobuline. Il paziente si presentava in buone condizioni generali e gli unici reperti di rilievo erano rappresentati da una microadenopatia sottomandibolare bilaterale, da un fegato palpabile all'arcata costale e da una splenomegalia, con una milza palpabile a 3 cm dall'arcata costale. All'auscultazione del torace erano udibili rantoli crepitanti diffusi, soprattutto a sinistra. L'ecografia dell'addome confermava la epatosplenomegalia ed evidenziava la presenza di numerosi linfonodi di diametro variabile da pochi millimetri da 1,7 cm in corrispondenza del tripode celiaco. Gli esami ematochimici eseguiti in questa occasione hanno confermato la marcata riduzione dei livelli di IgG (< 35 mg/dl), di IgA (< 6 mg/dl) e di IgE (< 2,00 KU/l), con un marcato aumento delle IgM (4390 mg/dl). Vi era inoltre una scarsa risposta anticorpale alle vaccinazioni, dimostrata dalla negatività della risposta diretta contro la tossina tetanica (< 0,01 UI/ml) e contro l'antigene HBsAg. Alla tipizzazione linfocitaria risultava un'importante espansione delle cellule TCD8⁺ effettrici (60%), con una riduzione percentuale dei linfociti TCD4⁺ (13,3%) e dei linfociti B (2%). All'interno del comparto B vi era una totale assenza di cellule memoria switched (IgD-CD27⁺), con un'espansione del subset costituito dalle cellule CD19^{hi} CD21^{lo}. Sebbene l'origine e la funzione specifica di queste ultime cellule non sia stata ancora completamente definita, ad oggi è noto che esse vengono considerate cellule B anergiche o innate-like e compaiono in presenza di manifestazioni autoimmuni. Nel caso descritto non sono state riscontrate manifestazioni autoimmuni. L'analisi genetica nel gene codificante per AID ha permesso di identificare la mutazione C147X nello stato omozigote confermando la diagnosi di Sindrome Iper-IgM di tipo 2, trasmessa con modalità autosomica recessiva. Anche la sorella è risultata portatrice della stessa mutazione allo stato di omozigosi. Il fenotipo clinico, piuttosto modesto, osservato nel nostro paziente risulta abbastanza atipico. In particolare la storia del paziente era negativa per gravi infe-

zioni batteriche (polmonari, cutanee, gastrointestinali e del sistema nervoso) tipiche della Iper-IgM di tipo 2. Il paziente aveva invece sofferto di infezioni delle alte vie respiratorie che, seppur ricorrenti, non avevano assunto un'entità tale da permettere una diagnosi precoce della patologia causale. La diagnosi è stata posta in seguito ad un riscontro occasionale di una condizione di ipogammaglobulinemia, con aumentati livelli di IgM, e non sulla base di un sospetto clinico mirato. Inoltre il decorso clinico del paziente non è stato caratterizzato da manifestazioni autoimmuni, come quelle descritte in alcuni casi di Sindrome Iper-IgM di tipo 2. La diagnosi tardiva di sindrome da Iper-IgM è un evento raro, e mette in evidenza l'eterogeneità dell'espressione clinica della malattia. La diversa storia clinica della sorella del paziente, portatrice della stessa mutazione, ma affetta da infezioni più gravi e frequenti fin dall'infanzia, pone in luce il peso di fattori epigenetici non noti sul fenotipo clinico. Il paziente è stato quindi posto in trattamento sostitutivo con immunoglobuline per via sottocutanea che ha ben tollerato con buon controllo degli episodi infettivi.

L'iperplasia nodulare linfoide intestinale è espressione di allergia alimentare?

S. Lucarelli, G. Lastrucci, G. Di Nardo, D. Rossetti, C. Santarelli, S. Frediani, S. Sodano, T. Frediani

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università Sapienza di Roma, Policlinico Universitario Umberto I

Introduzione. Il lume del tratto gastrointestinale è continuamente esposto a numerosi stimoli, come gli antigeni alimentari o i microorganismi commensali o patogeni che possono provocare una risposta immunitaria. L'iperplasia nodulare linfoide (INL) del tratto gastrointestinale basso è un reperto comune durante l'esecuzione della colonscopia in età pediatrica e il suo significato clinico non è stato ancora chiarito. L'associazione della INL con disturbi immunomediati come le malattie infiammatorie croniche intestinali e le immunodeficienze ha portato ad ipotizzare che la iperregolazione del sistema immune possa in qualche modo essere coinvolta nella loro patogenesi. Recentemente alcuni Autori hanno correlato l'INL alla presenza di una allergia alimentare, mentre da altri Autori l'INL è considerata una normale risposta a una varietà di stimoli non specifici. Di conseguenza non vi è un accordo tra i gastroenterologi e gli allergologi pediatrici sul reale significato di questa entità. Lo scopo del nostro studio è stato quello di definire se l'andamento clinico dei bambini con INL del tratto gastrointestinale basso sia significativamente influenzato da un trattamento dietetico anallergico o antiinfiammatorio.

Materiali e metodi. Sono stati studiati 268 bambini sottoposti a colonscopia diagnostica tra il 2009 e il 2011. I criteri di inclusione erano i seguenti: 1) presenza di INL, 2) assenza di malattia infiammatoria o immunitaria concomitante, 3) nessun trattamento dall'esordio. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi randomizzati in base al trattamento attuato per un periodo di otto settimane: gruppo A con terapia dietetica anallergica, gruppo B con terapia antiinfiammatoria (mesalazina), gruppo C di controllo con eventuale terapia sintomatica. Per la statistica è stato impiegato il test del chi quadro confrontando il miglioramento dei sintomi nei

tre gruppi attraverso uno score da 1 a 4 punti, considerando positivo il miglioramento uguale o maggiore di 1 punto. La relazione tra i sintomi al momento dell'arruolamento e la risposta clinica sono stati valutati con l'analisi di frequenza.

Risultati. Sono stati arruolati 72 dei 97 bambini con INL che riferivano ematochezia nel 76% dei casi, dolori addominali ricorrenti nel 68%, e/o diarrea cronica nel 32%. Il miglioramento clinico è stato osservato rispettivamente nel 75%, 83% e 79% dei pazienti dei gruppi A, B e C. La differenza nella risposta al trattamento tra i tre gruppi e l'associazione con i sintomi clinici, i reperti endoscopici e le manifestazioni allergiche tra i gruppi di pazienti non era statisticamente significativa.

Discussione. Il miglioramento clinico nei casi da noi studiati può essere indicativo di una risoluzione spontanea dei sintomi che avevano richiesto l'indagine endoscopica. La maggior parte dei pazienti da noi osservati è stata sottoposta a colonoscopia perché presentava sanguinamento rettale, dolore addominale con o senza diarrea cronica. L'ematochezia può essere spiegata dalla presenza di piccole erosioni all'apice dei follicoli, ma egualmente tali follicoli iperplastici possono essere riscontrati anche in bambini asintomatici. Non sembra esistere una relazione causa-effetto tra l'INL e una patologia specifica. Infatti in nessuno dei bambini si evidenziavano aspetti di colite o altri reperti patologici che potessero essere correlati alle loro manifestazioni cliniche. Ragioni etiche hanno impedito l'esecuzione di un controllo colonoscopico dopo la scomparsa della sintomatologia clinica.

Conclusioni. Dai risultati del nostro studio si può ipotizzare che l'INL può essere considerata una manifestazione clinica benigna in età pediatrica, dato che i sintomi sono ampiamente autolimitanti. I test allergometrici con la conseguente dieta anallergica o il trattamento con mesalazina non sembrano prevedere né modificare l'outcome clinico. L'INL isolata non sembra richiedere un follow-up diagnostico.

Nasal high-mobility group box-1 protein in children with allergic rhinitis

S. Manti, T. Alterio, C. Pidone, L. Colavita, G. Morabito, C. Cuppari, C. Salpietro

Dipartimento Scienze Pediatriche/A.O.U. Policlinico G. Martino, Messina

Background. Inflammatory cytokines are important factors that mediate inflammation, and have the potential to initiate and maintain nasal and sinus mucosa responses to different kinds of stimuli. Allergic rhinitis (AR) is the consequence of persistent inflammatory and remodeling responses in nasal mucosa. AR is a common airway disease with a reported prevalence of 10-30%. It is characterized by an immunoglobulin E (IgE)-mediated inflammation induced by allergen exposure. Infiltrating cells, including T cells, eosinophils, mast cells and basophils, release several mediators, which cause the symptoms occurrence, and cytokines, that promote and amplify the inflammatory cascade. Pro-inflammatory mediators play important role in developing the persistence of nasal inflammation. Our attention has been recently addressed to the study of damage-associated molecular pattern

(DAMP) molecules, such as high-mobility group box-1 protein (HMGB1). HMGB1, a protein belonging to the group of alarmins, is a molecule that in homeostatic conditions carry out specific metabolic and/or structural functions. HMGB1 is a bi-functional protein that has completely distinct functions in nuclear and extracellular environments. In the nucleus, this protein binds DNA in a non-specific manner and induces substantial distortion of DNA, which is involved in gene regulation (DNA replication, and transcription). On the other hand, it has been recognized that HMGB1 can be actively secreted into the extracellular space by activated monocyte/macrophages. HMGB1 has many characteristics similar to classic proinflammatory cytokines, for the initiation of host defense or tissue repair. It has been previously reported that the HMGB1 was increased in plasma and sputum of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease in comparison with normal controls, and there was a significantly negative correlation with pulmonary function index. However, there is no study that investigated its role in allergic inflammation. Therefore, we hypothesized that HMGB1 might be also involved in the pathogenesis of allergic rhinitis. The aim of this study was to measure HMGB1 levels in the fluid recovered from nasal lavage in children with untreated AR and in control subjects.

Materials. The study was conducted on 104 AR subjects (48 males and 56 females, median age 10.3 ± 3.4 years) and 97 healthy children (42 males and 55 females) who were age-matched (median age 9.8 ± 4.1 years). Total serum immunoglobulin E, peripheral eosinophils and nasal symptoms assessed by visual analog scale (VAS) were considered. HMGB1 was measured using an ELISA assay.

Results. Age and gender did not significantly differ between the two groups. Serum total IgE and peripheral eosinophil were significantly increased in allergic children in comparison with healthy children ($p < 0.01$ for both). In addition, 37 children had mild rhinitis (VAS 3.5 ± 1.5), 32 moderate (VAS 6.5 ± 1.5) and 35 severe (VAS 8.5 ± 1.5). The serum total IgE levels were significantly increasing in the 3 AR sub-groups as well as the eosinophil count ($p < 0.01$ for both). HMGB1 levels in nasal lavage fluid were higher in children with allergic rhinitis than in control group (96.9 ± 19.3 ng/ml vs 9.27 ± 4.01 ng/ml; $p < 0.001$). The highest levels of HMGB1 were found in the group of children with severe symptoms and there was a significant difference among AR sub-groups. There was no relationship between HMGB-1 levels and serum total IgE levels as well as between HMGB-1 and eosinophil count. On the other hand, there was a very strong relationship between HMGB-1 levels and VAS values in AR children ($r = 0.919$). Considering the symptom severity assessed by VAS, there was a relationship between HMGB-1 and VAS in all AR sub-groups: more evident in the severe sub-group ($r = 0.727$).

Conclusions. This study clearly shows that nasal HMGB-1 might be considered a reliable biomarker for assessing the clinical severity in children with pollen-induced AR. Nasal HMGB1 has significantly overexpressed in inflammatory cells of children with AR in comparison with controls. However, this study may have some limitations: there is no follow-up, mainly concerning the re-evaluation outside the

pollen season, the real origin of HMGB-1 is still obscure at nasal level, there are no data concerning other mediators-cytokines involved in the allergic inflammation. Further studies are necessary in order to conclude a causal association between HMGB1- effect and AR. It also have the potential to shed new insight into the development of therapeutic strategies for prevention or intervention of this disorder.

FPIES in una bambina allattata al seno: case report

M. F. Mastrototaro, A.R. Cappiello, F. Cardinale

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari; UOC di Medicina e Pneumo-allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Giovanni XXIII

Carmen, secondogenita, nata a 39 settimane di peso adeguato da parto cesareo; perinatalità nella norma. Non familiarità atopica di primo grado; padre in abs, madre con sospetta "intolleranza al lattosio". Riferiti DA dal I mese di vita, rigurgiti frequenti e alvo tendenzialmente diarroico; normale accrescimento staturo-ponderale. Allattamento al seno esclusivo in corso, divezzamento iniziato a 5 mesi. Carmen giunge alla nostra osservazione all'età di 6 mesi per sospetta allergia alimentare. EO: condizioni generali buone; OCR nella norma; note di DA agli arti. Anamnesi: all'età di 4 mesi, la piccola dopo circa 2 ore dall'assunzione della prima introduzione di LV formulato presentava sintomi di pallore, sudorazione, vomito a getto e diarrea. In questa occasione veniva ricoverata per disidratazione, eseguiva esami di laboratorio (pH 7,32, HCO₃: 17,0 mmol/L, base excess -9, GB 13.000, N 6.400/μl, PLT 650.000/μl, PCR e VES negativi), effettuava reidratazione ev e veniva dimessa con diagnosi di gastroenterite acuta. In tale circostanza veniva sospeso l'allattamento artificiale per alcune settimane. Una successiva introduzione di LV comportava identica sintomatologia, con manifestazioni più severe e ricovero per effettuare reidratazione ev. Nell'attesa di un consulto allergologico il pediatra curante consigliava l'esclusivo allattamento al seno e l'evitamento assoluto di latte vaccino. Nel frattempo, la madre di Carmen, per la 'sospetta intolleranza al lattosio', eseguiva breath test; dopo circa 12-24 h dalla introduzione di una dose massiva di LV durante il breath test all'H₂, la piccola accusava diarrea muco-ematica, accompagnata da coliche. Inoltre, tra un episodio e l'altro, riferiti rigurgiti frequenti e alvo tendenzialmente diarroico. Si concludeva, quindi, per una FPIES alle proteine del latte vaccino attraverso l'allattamento materno (evenienza molto rara, considerato che sono stati descritti solo 4 casi in letteratura). Messa a dieta la madre per LV e derivati la piccola ha smesso di avere sintomi fino a quando l'assunzione di crema di riso (3^a dose) avrebbe determinato (dopo 3-4 ore) alvo disepetico con muco.

La *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome* (FPIES) è una forma di allergia alimentare non IgE-mediata, tipica del lattante ma possibile a tutte le età. Si manifesta dopo circa 2-6 ore dall'ingestione dell'alimento offending. Possibili manifestazioni cliniche sono vomito profuso, pallore, letargia, diarrea, ipoalbuminemia, ipotensione, disidratazione, aci-

dosi e talvolta cianosi e metaemoglobinemia, in assenza di manifestazioni cutanee e respiratorie; Skin Prick Test e RAST sono solitamente negativi e spesso all'emocromo si evidenzia un aumento dei PMN. La diagnosi è clinica, raramente necessario TPO che invece si rende utile per monitorare lo sviluppo della tolleranza. I bambini con FPIES, nella maggioranza dei casi sviluppano tolleranza alle PLV all'età di 12 mesi, è buona norma quindi eseguire il challenge a questa età; inoltre, cereali, vegetali, carni, tipicamente considerati come alimenti scarsamente allergizzanti, possono essere responsabili di FPIES anzi, tali pazienti sono a rischio di ipersensibilità alimentari multiple. Questi alimenti considerati ipoallergenici, possono essere responsabili di una FPIES all'esordio in pazienti fino a quel momento allattati al seno, infatti l'allattamento al seno può espletare un ruolo nella protezione o ritardare la comparsa di manifestazioni in bambini, comunque predisposti durante un "periodo di apparente suscettibilità immunologica". Inoltre, la FPIES ai cibi solidi è più frequente nei bambini con precedente diagnosi di enterocolite allergica da LV o da soia (è il caso della piccola Carmen che sembra aver sviluppato anche una FPIES al riso). Infine, raramente si potrebbe avere un decorso più protratto dell'allergia con comparsa di IgE versus PLV e possibile sviluppo di reazioni tipiche che riflettono la sensibilità IgE-mediata (es. orticaria) quindi, si ritiene prudente che, nel seguire il decorso della FPIES, si includa lo screening delle IgE per gli alimenti sospetti.

Anafilassi in età pediatrica: analisi delle cause scatenanti e dei fattori di rischio per reazioni severe.

F. Mattana, E. Calamelli, F. Cipriani, S. Terranova, G. Ricci, A. Pession

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UO Pediatria, AOU Policlinico S. Orsola, Malpighi, Università di Bologna

Introduzione. L'anafilassi è definita come una "reazione severa generalizzata e pericolosa per la vita" o come una "reazione sistemica da ipersensibilità". Le più recenti linee guida sottolineano l'importanza di riconoscere e trattare tempestivamente l'episodio anafilattico. Nonostante ciò, l'anafilassi sembra essere tuttora sottostimata e non gestita correttamente. Inoltre, sono pochi gli elementi che possono essere d'aiuto nell'identificare un soggetto a rischio di anafilassi, così come risulta difficile prevedere il grado di severità dell'episodio che il paziente potrebbe sviluppare. Obiettivo: Lo scopo di questo studio è descrivere le più frequenti caratteristiche degli episodi di anafilassi in età pediatrica e identificare quali siano i fattori di rischio predittivi per reazioni severe. Materiali e Metodi: Sono stati arruolati 65 bambini e adolescenti con diagnosi di anafilassi (46 maschi e 19 femmine; età media 6 anni; range 3 mesi - 16 anni), afferenti all'ambulatorio di Allergologia Pediatrica dell'Università di Bologna. Gli episodi sono stati classificati in base ai criteri diagnostici e di severità delle ultime linee guida della European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Per tutti i pazienti sono raccolti dati anamnestici riguardo all'episodio di anafilassi e alla presenza di

altre patologie allergiche. La valutazione allergologica per determinare la presenza di sensibilizzazione verso i principali allergeni ritenuti implicati nella reazione avversa è stata effettuata attraverso test in vivo (Skin Prick Test - Lofarma, Milano, Italia) e in vitro (dosaggio IgE specifiche - ImmunoCAP1000, Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Svezia). Risultati: Nella popolazione pediatrica studiata, gli alimenti sono risultati la principale causa di anafilassi (81% degli episodi), seguiti dal veleno di imenotteri (7%) e dall'esercizio fisico (6%). I restanti episodi (3%) sono stati causati da farmaci, immunoterapia specifica iniettiva e latte; in un caso non è stato possibile identificare l'agente scatenante, pertanto l'episodio è stato classificato come idiopatico. Clinicamente, la maggior parte degli episodi ha interessato la cute (91%) e l'apparato respiratorio (79%). Solamente in 10 episodi i soggetti (o i loro genitori) erano in possesso di un dispositivo autoiniettabile di adrenalina e, tra questi, l'autoiniettore è stato utilizzato solamente in due occasioni. In nessuno dei 50 casi trattati in Pronto Soccorso è stata somministrata adrenalina intramuscolo; tutti gli episodi sono stati trattati infatti con antiistaminici e corticosteroidi per via endovenosa. Dall'analisi dei fattori di rischio per reazioni severe, è emerso come i soggetti con una diagnosi di asma allergico persistente siano maggiormente a rischio di sviluppare episodi anafilattici di grado moderato-severo rispetto ai soggetti non asmatici ($P < .005$). Conclusioni: Il nostro studio ha evidenziato come l'anafilassi non sia ancora riconosciuta e trattata adeguatamente. Infatti nonostante l'adrenalina intramuscolo sia universalmente riconosciuta come il farmaco di scelta per il trattamento degli episodi di grado moderato-severo, il suo utilizzo è ancora scarso sia in autogestione sia in sede di **Pronto Soccorso**. La coesistenza inoltre di asma allergico persistente si è dimostrato fattore di rischio per lo sviluppo di episodi severi.

Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent gastrointestinal and respiratory tract infections in young children: a prospective randomized study

R. Nocerino, L. Paparo, Y. Maddalena, S. Caprio, A. Amoroso, V. Pezzella, R. Aitoro, L. Cosenza, A. Budelli*, F. Fasano*, T. Cozzolino, C. Di Scala, R. Berni Canani
Department of Translational Medical Science-Pediatric Section and European Laboratory for the Investigation of Food Induced Disease (ELFID), University of Naples "Federico II", *R&D, Heinz Italia, Latina, Italy

Objectives and study. Gastrointestinal and respiratory tract infections are major causes of morbidity in childhood. Fermented foods have been proposed for prevention of infectious diseases. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of new fermented foods in reducing common winter infectious diseases in children.

Methods. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in healthy children (12-48 months of age) attending educational program (either at nursery or primary school) during the winter season. They were supplemented daily for 3 months with a novel dietary product deriving from cow's milk (Group A) or rice fermenta-

tion (Group B) with the Heinz proprietary strain *Lactobacillus paracasei* CBA L74 (International Depository Accession Number LMG P-24778), or placebo (Group C). Over this period, acute gastroenteritis (AGE) and upper respiratory tract infections (URTI) were recorded by family pediatricians. At enrollment and after 3 months of treatment a stool sample was obtained from all study subjects to determine the effects on α - and β -defensins, cathelicidin (LL-37), and secretory IgA production by ELISA.

Results. 405 children were evaluated, 377 children (193 male; mean age 32.5 months, 95% CI 31.4-33.5) completed the study: 137 in Group A, 118 in Group B and 122 in Group C. Demographic and anthropometric characteristics were similar among groups. The interventions were well accepted by the children. No adverse events were observed. During the study period 242 out of the 377 enrolled children experienced at least one infectious episode: 50.4% in Group A, 64.4% in Group B and 79.5% in Group C ($p < 0.05$). URTI were observed in 48.2% of subjects in Group A, 58.5% in Group B and 70.5% in Group C, with a significant difference between the Group A vs Group C ($p < 0.001$). AGE were recorded in 13.1% of subjects in Group A, 19.5% in Group B and 31.1% in Group C, with a significant difference between the Group A vs Group C ($p < 0.001$) and vs Group B ($p < 0.05$). After 3 months of intervention we observed a significant increase of α - and β -defensins, LL-37 and secretory IgA levels in Group A and B compared to Group C ($p < 0.05$).

Conclusion. Dietary supplementation with cow's milk or rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 efficiently prevents common infectious diseases in schooled children through a positive stimulation of innate and acquired immunity.

***Lactobacillus rhamnosus* GG intervention expands immunoregulatory microbiota in infants with cow's milk allergy**

R. Berni Canani¹, A.T. Stefa², T.J. Patton³, R. Nocerino¹, R. Aitoro¹, L. Paparo¹, A. Calignano⁴, R. Meli⁴, G. Mattace Raso⁴, R. Simeoli⁴, M. Di Costanzo¹, S. Guandalini³, D. Antonopoulos^{5,6}, C.R. Nagler²

¹ Departments of Translational Medical Science, Pediatric Section, European Laboratory for the Investigation of Food-Induced Diseases, and of ⁴ Pharmacy, University of Naples, Federico II, Italy; ² Departments of Pathology, ³ Pediatric Gastroenterology and ⁵ Medicine, University of Chicago, Illinois, USA; ⁶ Argonne National Laboratory, Argonne, Illinois, USA

Objectives and study. Treatment of cow's milk allergic (CMA) infants with an extensively hydrolyzed casein formula (EHCF) supplemented with the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) accelerates tolerance to cow's milk. The mechanistic basis for this effect is not known. We tested the hypothesis that it is attributable, at least in part, to an influence of this dietary intervention on the composition of the gut microbiota.

Methods. We used high throughput sequencing technology (16S rRNA-based sequence analysis) to compare fecal samples from newly diagnosed CMA infants ($n = 12$, 9 male,

mean age 4.33 m)(before and after treatment with EHCF plus LGG) to those obtained from 20 healthy age and weight matched controls. Gut butyrate production was assessed in the same stool samples by gas chromatography. A murine model of CMA (4-week-old female C3H/HeOuJ mice) was used to explore the protective effects of the short chain fatty acid, butyrate, produced by gut microbiota.

Results. Treatment with EHCF plus LGG expanded gut microbiota populations associated with immunoregulatory effects and increased butyrate production at intestinal level. We found a significant positive correlations between fecal butyrate concentration and the abundance of four clostridial genera: *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Roseburia*, and *Coprococcus* ($p < .05$). All four genera resulted increased in CMA infants after treatment with EHCF plus LGG. Oral butyrate treatment (20 mg/kg/day) alleviates allergic reaction to β -lactoglobulin in C3H/HeOuJ mice, as demonstrated by a significant inhibition of acute allergic skin response, anaphylactic symptom score, body temperature decrease, intestinal permeability increase, and specific-IgE production ($p < .05$).

Discussion. Our data suggests that EHCF containing LGG promotes oral tolerance, in part, through its influence on gut microbiota.

Hospital admissions for food-induced anaphylaxis in italian children are increasing: new report for the years 2006-2011

R. Nocerino*, L. Cosenza*, L. Leone*, V. Pezzella*, T. Cozzolino*, M. Di Costanzo*, G. Terrin**, R. Troncone* ** R. Berni Canani**

* Department of Translational Medical Science-Pediatric Section and European Laboratory for the Investigation of Food Induced Diseases (ELFID), University of Naples "Federico II";

* Department of Women's Health and Territorial Medicine, University "La Sapienza", Rome, Italy

Objectives and study. The food allergy (FA) pattern is changing in many western countries with an increased severity of manifestations. We reported an increased incidence of hospital admission because food-induced anaphylaxis (FIA) in Italy from 2001 to 2005. We aimed to explore if this trend was sustained during the most recent years.

Methods. The Italian Ministry of Health database was asked about hospital admissions for FIA from the year 2006; data were available up to year 2011. We identified hospital admissions for FIA using dedicated codes for FA and anaphylaxis (ICD-9 codes: 99560, 99561, 99562, 99563, 99564, 99565, 99566, 99567, 99568, 99569). We investigated the total number of hospital admissions over the 6 years period, and the food responsible for the disease. The number of deaths for FIA was also recorded.

Results. A total of 3.121 hospital admission for FIA from 2.552 subjects (56.5% male; mean age 15.5 years; minimum 0-maximum 92 years) occurred during the 6 years study period. For the age group 0-14 years, a total of 2.252 admissions for FIA from 1.785 subjects occurred during the study period. In the age group 0-4 years a continuous increasing trend was observed: in the year 2006 the total number of hospital admissions for FIA was 163, comparing

to 235 admissions for the year 2011 (+44.2%, $p < 0.01$). Similarly, in the age group 5-14 years we found an increase in the number of hospital admissions for FIA, from 107 in the year 2006 to 244 in the year 2011 (+128%, $p < 0.01$). For the age group 0-4 years and 5-14 years the major foods responsible for anaphylaxis were cow's milk and hen's egg (cow's milk 45.2% and 28.8% respectively; hen's egg 22.4% and 20.8% respectively). We found a rate of subjects who received a final diagnosis of FIA but the particular food was not indicated in 18.4% in the age group 0-4 years and 28.5% in the age group 5-14 years. We identified 4 deaths for FIA, all occurred at hospital in patients aged > 14 years. The food responsible were peanuts, crustaceans, fruits and vegetables; in one case the food responsible was not identified.

Conclusion. A persistent increase of number of hospital admission because of FIA occurred in the last decade in Italy. Our data suggest the importance of more research to investigate the causative factors and possible preventive strategies. An improvement of healthcare services for this condition is also advocated.

Studio di fattibilità di un sistema di Telehealthcare per il monitoraggio remoto di bambini con asma

M. Pace, G. Dinnella, T. Benuzzi, B. Purin*, E. Piras*, S. Forti*, E. Baldo

U.O. Pediatria Ospedale Santa Maria del Carmine, Rovereto TN; * Fondazione Bruno Kessler – FBK

Introduzione. TreC è un progetto di ricerca e innovazione che ha l'obiettivo di realizzare e testare sul campo una piattaforma di servizi sanitari rivolti ai cittadini a supporto della gestione della loro salute e cura. Sotto il profilo della ricerca il progetto si propone di:

- sperimentare nuove soluzioni per costruire tecnologie sanitarie che favoriscano l'empowerment del cittadino;
- studiare i mutamenti nelle relazioni tra cittadini e operatori sanitari che derivano dalla introduzione di nuove tecnologie della comunicazione;
- valutare l'impatto delle nuove tecnologie sulla qualità delle cure e sulla qualità della vita del paziente;
- valutare le ricadute sui costi sanitari.

Il progetto TreC nasce all'inizio del 2008.

La gestione del progetto è condivisa tra Provincia Autonoma di Trento, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, Fondazione Bruno Kessler – FBK.

La nostra U.O. è stata coinvolta nel 2011 allo scopo di valutare l'impatto della Telemedicina nei pazienti pediatrici affetti da asma lieve/moderata che potrebbero trarre vantaggi da un collegamento diretto con il centro presso cui sono in cura, consentendo un accesso facilitato agli operatori sanitari e una migliore qualità della cura.

Materiali e metodi. Ai genitori di un gruppo selezionato di 8 pazienti di età compresa tra i 5 e i 13 anni (4 maschi e 4 femmine) è stato proposto l'utilizzo di un diario mobile su smartphone per la raccolta e la gestione dei dati sanitari legati all'asma.

I dati raccolti con il diario sono sincronizzati con un database centralizzato il cui contenuto è consultabile sia dal

medico che dai pazienti stessi tramite un cruscotto web strutturato sul modello del diario cartaceo che viene consegnato ai pazienti con asma ai controlli ambulatoriali.

Nel diario viene riportata la terapia effettuata dal paziente sia di fondo che in urgenza; eventuali sintomi (tosse, respiro sibilante, dispnea, rinite, naso chiuso etc) di giorno, di notte e durante attività fisica. Il diario è correlato al calendario pollinico che evidenzia il periodo di fioritura delle singole famiglie polliniche.

Il periodo di utilizzo iniziale è stato dedicato a test di buon funzionamento e valutazione dell'accettabilità che hanno consentito di costruire e raffinare in modo partecipativo, con pazienti e medici, il diario mobile ed il cruscotto web. Successivamente è stato costruito ed attivato un nuovo modulo sul database centralizzato in grado di generare alert che vengono automaticamente inviati al personale medico del centro nel caso in cui il pz notifichi uno dei seguenti allarmi:

- fatica a respirare almeno due volte in 4 giorni;
- costrizione toracica almeno due volte in 4 giorni;
- uso del broncodilatatore short acting > 5 volte al giorno per 2 giorni consecutivi;
- uso del broncodilatatore short acting 4 volte al giorno per 4 giorni consecutivi o più.

Il progetto prevede che il personale individuato risponda all'allarme contattando la famiglia del pz entro 24 ore durante la settimana, entro 48 ore durante il week end.

Nel caso di accesso asmatico grave o scarsa risposta alla terapia attuata, ai genitori è stata data indicazione di condurre il pz a visita medica urgente indipendentemente dall'allert generato.

Risultati. Durante tutta la sperimentazione (novembre 2011 - febbraio 2014) si è registrata una buona compliance da parte dei genitori dei pz che hanno compilato regolarmente il diario fornito. Nel periodo di disponibilità degli allarmi sul database centralizzato (gennaio 2013 - febbraio 2014), sono state generate 29 segnalazioni in totale.

Per 25 allarmi è stato sufficiente il colloquio telefonico; nei restanti 4 allarmi si è ritenuta necessaria visita medica che è stata effettuata entro 48 ore. In nessun caso sono state necessarie cure in regime di ricovero.

Conclusioni. Sebbene il campione sperimentale sia ridotto, il tele monitoraggio eseguito per circa 2 anni, ha evidenziato una buona risposta da parte delle famiglie sia in termini di aderenza alla compilazione del diario che in termini di tempestiva segnalazione degli eventi acuti di cui il medico ha immediata percezione.

Da questi primi dati ci pare di poter concludere che una casistica più ampia dovrebbe poter evidenziare, prima di passare ad un uso estensivo di queste metodologie nella popolazione, una riduzione delle ospedalizzazioni, degli accessi agli ambulatori specialistici e dei costi associati.

Ci attendiamo, quindi, che altri dati rilevanti dovranno essere forniti in merito:

- al ruolo che queste nuove tecnologie possono avere nel favorire l'empowerment del cittadino;
- ai mutamenti che queste tecnologie possono indurre nelle relazioni tra cittadini e operatori sanitari;
- all'impatto di queste nuove tecnologie sulla qualità delle cure e sulla qualità della vita del paziente.

Bibliografia

- ¹ McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. *Telehealthcare for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2010;10:CD007717.
- ² Rayan D, Pinnock H, Musgrave SD, et al. *Clinical and cost effectiveness of mobile phone supported self monitoring of asthma: multicentre randomised controlled trial*. BMJ 2012;344:e175.

Pietro e la lattuga

T. Benuzzi; G Dinnella; E. Baldo; M. Pace

U.O. Pediatria Osp.le Santa Maria del Carmine, Rovereto TN

Pietro è un bambino di 5 anni, con anamnesi familiare nota per allergie (madre e padre). Segnalata fin dai primi mesi di vita dermatite atopica e dai 4 mesi episodi di wheezing ricorrente. All'età di 10 mesi anafilassi dopo contatto con LV caratterizzata da angioedema delle labbra, dispnea e vomito; effettua, quindi, dieta priva di LV. Successivamente numerosi episodi di angioedema e orticaria dopo contatto accidentale con minime quantità di LV.

Dall'età di 3 anni riferisce episodi di rino-congiuntivite da marzo a fine giugno.

10/2012 SPT_positivi per inalanti: acari, ep cane, ep gatto, graminacee, betulla, nocciolo, erba can, poa, assenzio, carpino, olivo (valore max 10 mm e min 5 mm) e alimenti: arachide e grano 5 mm, latte prick by prick 15 mm, lattalbumina 10 mm, caseina 5 mm, albume 10 mm, nocciola 15 mm. Controllo positivo: Istamina 6 mm.

All'età di 3 anni presenta episodi di edema labiale e prurito in gola associato a tosse dopo assunzione di lattuga per cui la madre lo mantiene da allora a dieta priva.

Successivamente dopo assunzione accidentale di lattuga episodio di anafilassi con angioedema, orticaria e dispnea: → 1/2013 Skin prick-prick test lattuga 15 mm.

Esiste correlazione tra i sintomi respiratori e quelli presentati all'ingestione di lattuga? Vi è rischio di anafilassi? Va eliminata tutta la verdura cruda? Come fare la diagnosi?

Nel caso clinico descritto, partendo dalla storia clinica, sono stati eseguiti esami per accertare una sensibilizzazione ad allergeni inalanti ed i test diretti a definire il possibile allergene alimentare in causa.

Nelle fonti allergeniche possono essere presenti sia allergeni primitivi che panallergeni.

Nel nostro caso abbiamo eseguito:

ImmunoCAP ISAC con Positività per:

- Bos d 4, Bos d 5, Bos d 8, Gal d 2, Gal d 3, Ses i 1, Gly m 5, Gly m 5, nCor a 9, nJug r 1 2, Ana o 2 (allergeni alimentari specie specifici)
- rCor a 8 nocciola, nJugr 3 noce, rPla a 3 platano, Lac s 1 lattuga (LTP)
- rBet v1, rApi g 1 (PR-10)

Conclusione. Il gold standard nella diagnosi di allergia alimentare è attualmente considerato il test di provocazione orale con alimento in doppio cieco contro placebo (DBPCFC). Tuttavia la spontanea degradazione di alcuni allergeni alimentari vegetali, la loro diversa concentrazione nel singolo alimento testato, possono rendere poco riproducibile questo esame. È utile testare i panallergeni contenuti nella frutta fresca (LTP, Bet v 1-like proteins, Profilina, Chitinasi) per affrontare il TPO e un eventuale desensibilizzazione precoce ai pollini.

Considerando LTP il panallergene potenzialmente più pericoloso per lo sviluppo di reazioni anafilattiche (rCor a8, nJr r3 e rPla a3, Lac s 1 nel caso in questione) sarà anche quello verso cui maggiormente indirizzeremo da subito la nostra attenzione.

Bibliografia

- ¹ Bascones O, Rodríguez-Pérez R, Caballero ML, et al. *Lettuce-Induced Anaphylaxis. Identification of the Allergen Involved*. J Invest Allergol Clin Immunol 2009;19:154-7.
- ² Egger M, Hauser M, Mari A, et al. *The role of lipid transfer proteins in allergic diseases*. Curr Allergy Asthma rep 2010;10:326-35.

Il significato dei sistemi di monitoraggio: le prospettive di genitori e medici rispetto a un sperimentazione di Telehealthcare per l'asma pediatrica

E.M. Piras¹, A. Zanutto², M. Pace³; G. Dinnella³; T. Benuzzi³; E. Baldo³, S. Forti¹

¹Fondazione Bruno Kessler – FBK; ²Università di Trento; ³U.O. Pediatria Ospedale Santa Maria del Carmine, Rovereto TN

Introduzione. L'introduzione di sistemi di monitoraggio remoto a supporto della self-care è considerata una delle strategie idonee per ridefinire la relazione tra personale sanitario e pazienti. I benefici attesi vanno dal miglior controllo degli episodi acuti alla individuazione precoce di situazioni di rischio con riduzione dei ricoveri, del carico di lavoro degli operatori sanitari ed al contenimento dei costi diretti ed indiretti della cura, per citare solo quelli più frequentemente presi in esame dalla letteratura.

Queste aspettative non sono confermabili dagli studi preliminari. Infatti, una quota significativa dei progetti di innovazione non supera mai la fase di sperimentazione. Solo raramente i sistemi vengono portati a servizio rispetto a quelli inizialmente sviluppati e testati. In letteratura si evidenzia come i principali fattori che determinano la mancata adozione non siano legati allo strumento tecnico quanto alla scarsa attenzione in fase di progettazione e implementazione, alle complessità organizzative e alla limitata attenzione posta nei confronti della relazione con i pazienti.

Uno degli aspetti a cui si è finora prestata poca attenzione riguarda i significati diversi e confliggenti attribuiti agli strumenti di monitoraggio e alle relazioni medico paziente mediate da questi strumenti.

Questo lavoro si interroga sul tema a partire dall'analisi di una esperienza pilota di monitoraggio remoto (TreC ASMA) condotta in collaborazione tra la Fondazione Bruno Kessler (FBK) e la U.O. Pediatria dell'Ospedale Santa Maria del Carmine di Rovereto (TN).

Materiali e metodi. Nel progetto di durata biennale sono stati coinvolti 8 pazienti (età: 5-13 anni, 4 maschi e 4 femmine), i medici dell'U.O. di Pediatria coinvolti nel progetto e la Fondazione FBK quale partner tecnologico e di ricerca socio-organizzativa. La sperimentazione era basata sul trasferimento del diario cartaceo dell'asma in uso su smartphone e l'accesso in tempo reale ai dati da parte dei sanitari

attraverso un "cruscotto" accessibile via browser web. Il sistema è inoltre dotato di alert basati su regole pre-impostate dai clinici per segnalare particolari condizioni di attenzione (costrizione toracica, uso del broncodilatatore, fatica a respirare). Contestualmente, sono state definite delle policy di servizio che richiedono al personale sanitario un intervento in tempi definiti a seguito del verificarsi di una condizione di allerta da parte del sistema.

Il progetto è stato inizialmente illustrato agli operatori sanitari e ai genitori dei pazienti. Le fasi di design e di valutazione del sistema sono state accompagnate da azioni di ricerca organizzativa attraverso la predisposizione e l'utilizzo degli strumenti della analisi qualitativa:

- Osservazioni in reparto (visite ai pazienti) e colloqui con i medici della U.O.;
- Interviste semi-strutturate ai familiari dei pazienti relative alle forme di gestione dell'informazione sanitaria prima e dopo l'introduzione dello strumento (Piras e Zanutto 2010);
- Osservazioni condotte durante gli incontri di progetto e nelle riunioni tra medici e pazienti.

I materiali (trascrizioni delle interviste audioregistrate, note di osservazione e documentazione fotografica) sono state codificate con una template analysis (King 1998) e elaborati a partire dalle categorie emergenti.

Risultati. L'analisi delle interviste e dei colloqui ha fatto emergere una significativa distanza delle rappresentazioni di medici e genitori dei pazienti rispetto al significato da attribuire alle tecnologie di telemonitoraggio e quindi alle reciproche attese (Piras e Zanutto 2013). Tale distanza si è verificata soprattutto nella prima fase della sperimentazione e si è articolata lungo i seguenti assi:

- "Angelo custode" vs. "monitoraggio della efficacia della educazione del paziente". I sanitari considerano il sistema uno strumento per verificare la capacità dei genitori di intervenire in modo corretto all'insorgere di situazioni acute non gravi, accedendo al sistema solo se allertati. I genitori, al contrario, considerano lo strumento un canale comunicativo tramite il quale i sanitari possono mantenere un controllo stretto e quotidiano delle condizioni dei figli.
- Essere monitorati vs. empowerment del paziente. Per i sanitari la compilazione del diario elettronico è considerata parte del processo di educazione e quindi funzionale anche alla capacità di auto analisi. Per i genitori, invece, il diario elettronico è compilato per dare ai sanitari strumenti su cui operare.
- Analisi del caso singolo vs. analisi dei trend. I genitori dei pazienti considerano il sistema un supporto per i medici nella comprensione delle cause dello scatenarsi dell'episodio acuto. Per i sanitari, invece, lo strumento è considerato utile per l'analisi di lungo periodo e l'individuazione di pattern specifici, nell'ambito della gestione dei diversi fenotipi dell'asma.

La distanza nelle rappresentazioni della tecnologia è significativamente diminuita nel corso del tempo apparentemente come risultato della formazione e coinvolgimento dei genitori (incontri con il personale medico, chiarimenti dal team di sviluppo), sulle policy di servizio, sulla formulazione della documentazione legale (informativa). Questo lavoro "a la-

tere" della progettazione tecnica dello strumento si rivela essenziale per l'allineamento di medici e genitori rispetto alle attese reciproche e le nuove forme di relazione mediate dallo strumento tecnico.

Discussione. Le prime interpretazioni sono orientate, per entrambi gli attori, a rappresentare maggiormente le proprie necessità. I genitori dei bambini asmatici sperimentano spesso una difficoltà nella interpretazione dei sintomi e nella decisione di coinvolgere il medico. In questa evoluzione si comprende come la tecnologia proposta venga in prima battuta interpretata come un sistema "angelo custode" in cui si immagina una presenza costante dell'operatore sanitario ospedaliero.

I medici, al contrario, sono preoccupati del maggior flusso di informazioni fornite dai pazienti in remoto ed attribuiscono al sistema la possibilità di contribuire allo sviluppo di una maggiore compliance dei genitori e di una maggiore autonomia nel prendere decisioni corrette e tempestive. La tecnologia è rappresentata come uno strumento per sviluppare e poi verificare la compliance e l'analisi dei trend di lungo periodo.

Tali rappresentazioni originano, come già evidenziato, da aspettative diverse ed a volte apparentemente incompatibili di utenti e medici (Piras e Zanutto in stampa) ma l'analisi preliminare da noi condotta oltre a confermare questo aspetto sembra anche suggerire che attraverso questo percorso sia possibile un processo di ridefinizione condivisa tra medici e famiglie dello strumento tecnico, dei suoi limiti di utilizzo con la ristrutturazione delle attese reciproche. Questo confronto non può essere meramente verbale ma prevede la costruzione di una cornice condivisa cui concorrono altri "oggetti" (manuale d'uso, informativa legale, policy di servizio) che sono utilizzate per restringere la flessibilità interpretativa degli attori coinvolti (Pinch e Bijker 1986).

Questo lavoro di accompagnamento, spesso trascurato nelle analisi dei processi di implementazione dei sistemi di telecare, hanno una notevole importanza nel favorirne il successo o decretarne l'insuccesso. Questo accompagnamento prevede un lavoro di negoziazione in cui gli attori coinvolti e le tecnologie cercano nuovi modelli di coordinamento (allineamento) capaci di rispettare le specificità organizzative (apprendimento situato) e il benessere dei pazienti (empowerment).

Bibliografia

- Pinch TJ, Bijke WE. *Science, Relativism and the New Sociology of Technology: Reply to Russell*. Social Studies of Science 1986;16:347-60.
- King N. *Template Analysis*. In: Symon G, Cassell C, eds. *Qualitative Methods and Analysis in Organisational Research: A Practical Guide*. London: Sage 1998.
- Piras EM, Zanutto A. *Prescriptions, x-rays and grocery lists. designing a personal health record to support (the invisible work of) health information management in the household*. Computer Supported Cooperative Work 2010;19:585-613.
- Piras EM, Zanutto A. "It's like a guardian angel watching over you!" *Conflicting representations of patient-centered infrastructures by doctors and patients*. Proceedings of Infrahealth 2013, http://site.uit.no/infrahealth/files/2013/06/Enrico-Maria-Piras_23.pdf.
- Piras EM, Zanutto A. "One day it will be you who tells us doctors what to do!". *Exploring the "Personal" of PHR in paediatric diabetes management*. *Information Technology & People*. (in stampa)

Rischio di Infezioni nella Sindrome di Prader-Willi: analisi retrospettiva

F. Pellegrini¹, G. Grugni², S. Di Candia³, M. Delvecchio⁴, G. Chiumello³, M. Marinoni¹, A. Salvatoni¹, L. Nespoli¹

¹ Clinica Pediatrica, ospedale Filippo Del Ponte, Università dell'Insubria, Varese; ² Unità di Auxologia, Istituto Auxologico Italiano, Verbania; ³ Clinica Pediatrica, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴ Clinica Pediatrica, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Obiettivo dello studio. Dall'esperienza clinica si ha la sensazione che i pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi (PWS) vadano incontro con maggior frequenza ad infezioni. Non esistono tuttavia studi che riportino la reale incidenza in pazienti affetti da PWS di flogosi, su base infettiva o allergica, che richiedano un trattamento medico e/o chirurgico. Nel 2010 Viardot et al. hanno evidenziato nei soggetti affetti da PWS uno stato di attivazione del sistema immunitario di tipo innato, senza tuttavia dimostrare una causa genetica e/o una correlazione con la sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Il nostro studio ha come scopo quello di definire la reale incidenza di infezioni nei soggetti con PWS confrontati con un gruppo di pazienti sani età correlato.

Materiali e metodi. Abbiamo raccolto la storia clinica di 116 pazienti con PWS e di 113 controlli sani confrontabili per età e genere e ambiente sociale. In particolare, per ogni gruppo, abbiamo analizzato il numero e la sede d'infezioni di tipo moderato (trattate con terapia antibiotica orale oppure non trattate) e infezioni di tipo severo (trattate con terapia antibiotica parenterale) sofferte nell'arco degli ultimi 12 mesi, la presenza e la sede di manifestazioni allergiche e la tipologia ed il numero di interventi chirurgici in urgenza o in elezione subiti nel corso della loro vita. Il gruppo di pazienti con diagnosi genetica di sindrome di Prader-Willi era costituito da 52 maschi e 64 femmine (età media 19,6 anni, range tra 0,3-51 anni). Il gruppo di controllo includeva 55 maschi e 58 femmine (età media 16,9 anni, range tra 1,1-51 anni) raccolti tra parenti, vicini e compagni di classe dei pazienti.

Risultati. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata tra i due gruppi per quanto concernono le infezioni di tipo severo, sede delle infezioni di tipo severo e moderato e malattie allergiche. I soggetti con PWS presentano però un'aumentata prevalenza d'infezioni delle basse vie aeree ($p < 0,05$) e complessivamente un minor numero d'infezioni di tipo moderato ($p < 0,0001$). Inoltre i pazienti con PWS rispetto ai controlli sani sono stati sottoposti a un maggior numero di procedure chirurgiche (47% vs. 8%; $p < 0,0001$), il 7% delle quali in regime di urgenza.

Conclusioni. Nel nostro studio, i soggetti con la sindrome di Prader-Willi non presentano apparentemente un maggior rischio di infezioni. È possibile che il minor numero di infezioni di tipo moderato possa essere sottostimato a causa dell'elevata soglia del dolore e del vomito che presentano questi pazienti. In questa ottica risulta pertanto fondamentale valutare attentamente anche la presenza di sintomi minori di infezione. Inoltre è da considerare che il rischio d'infezioni può subire un incremento come conseguenza dell'elevato numero di interventi chirurgici in regime di urgenza o in elezione.

Agammaglobulinemia X-linked e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

F. Pellegrini¹, M. Antolini², G. Giardino³, T. Lorenzini², A. Mantovani², M. Milanesi², L. Squassabia², F. Lanzarotto³, C. Ricci³, A. Soresina², A. Plebani²

¹ Clinica Pediatrica Ospedale Filippo Del Ponte, Università dell'Insubria, Varese; ² Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Brescia; ³ Servizio di Gastroenterologia, Spedali Civili di Brescia

Introduzione. L'agammaglobulinemia X-linked (XLA) è una rara malattia genetica della maturazione del comparto B-cellulare caratterizzata da assenza di cellule B mature, valori di immunoglobuline sieriche molto basse e da assente produzione di anticorpi specifici la cui causa è stata identificata nella mutazione di un gene che codifica per una tirosin-chinasi (BTK, Bruton tyrosin kinase)1. I difetti anticorpali si manifestano clinicamente con storia di infezioni sinusali e polmonari ricorrenti, malattie autoimmunitarie e dell'apparato gastrointestinale. I principali spettri di manifestazioni gastrointestinali sono di tipo infettivo. Confrontata con altri difetti anticorpali, ad esempio la Immunodeficienza comune variabile, l'XLA presenta più raramente un interessamento intestinale. Tuttavia alcuni pazienti affetti da XLA possono presentare un malassorbimento intestinale e storia di diarrea cronica, e nella stessa malattia sono stati descritti alcuni rari casi di adenocarcinoma gastrico, tumore del colon-retto e malattie Crohn-like2-4.

Materiali e metodi. Vi descriviamo il caso clinico di F. di anni 23, primogenito, nato nel 1992, a termine dopo gravidanza normodecorsa. I genitori sono di origine italiana, non consanguinei. In anamnesi familiare da segnalare nonno materno deceduto per leucemia con restante gentilizio negativo per malattie ematologiche o del sistema immunitario. A un anno di vita veniva ricoverato per esordio di Leucemia Linfoblastica Acuta tipo Common trattata secondo il protocollo 9102 dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica con remissione completa. Durante il trattamento chemioterapico veniva riscontrata la presenza di agammaglobulinemia (IgG: 11 mg/dL; IgA: < 6,67 mg/dL; IgM: 5 mg/dL) per la quale veniva posto in terapia con infusioni di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). In considerazione di tale esito e della gravità della storia clinica, nel 1998, F. giungeva alla nostra Unità per eseguire degli approfondimenti immunologici. Oltre all'agammaglobulinemia veniva riscontrata l'assenza di linfociti B CD19+ (0,1%) e la mancanza di risposta anticorpale specifica. Veniva pertanto sospettata e confermata la diagnosi di XLA tramite l'identificazione della mutazione del gene BTK. Al momento della diagnosi la TC del torace risultava negativa come l'ecografia cardiaca e la esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con biopsie multiple. Alla TC dei seni paranasali si segnalava il riscontro un quadro di sinusite mascellare sin ed alla ecografia dell'addome una lieve epatomegalia. Pertanto, proseguiva terapia sostitutiva con IVIG. Durante il follow-up sostanziale benessere, non problemi infettivi maggiori o altre complicanze fino al 2006, quando F. veniva ricoverato nella nostra Clinica Pediatrica per comparsa di dolori addominali, alvo diarroico, febbre intermittente e calo ponderale. Escluse cause infettivologiche (compresa l'ileite

terminale da enterovirus5) venivano eseguiti EGDS, endoscopia capsulare ed esame microscopico di digiuno e ileo che concludevano per quadro enteropatia autoimmune in XLA. Veniva pertanto consigliata terapia steroidea in associazione a copertura antibiotica e antifungina. A completamento diagnostico veniva effettuata la ricerca di mutazioni germinali note nel gene NOD2 con riscontro di variazione nella sequenza genica a livello dell'esone 8, in particolare G > C nucleotide 2722 G908R, risultante predisponente della malattia6. Dopo un periodo di relativo benessere nel 2011 si assisteva ad aumento del fabbisogno di IVIG con necessità di abbreviare l'intervallo di somministrazione (a 7-10 giorni) e a persistenza di valori di PCR persistentemente elevati in assenza di sintomatologia clinica e/o di episodi febbrili, in associazione a storia di persistente calo ponderale, addominalgie e stipsi. Veniva quindi eseguita entero-RM con riscontro di molteplici anse intestinali ileali con ispessimento di parete e stenosi associate a distensione pre-stenotica delle anse a monte compatibili con morbo di Crohn. A maggio 2011, per quadro sub-occlusivo da stenosi ileale.

Sordità neurosensoriale (SNHL) nell'Immunodeficienza Comune Variabile

F. Pellegrini², M. Antolini¹, M. Baronio¹, M. Vitali¹, T. Lorenzini¹, G. Giardino³, G. Tampella¹, A. Soresina¹, D. Moratto¹, C. Balzanelli⁵, M. Berlucchi⁴, R. Badolati¹, V. Lougaris¹, A. Plebani¹

¹ Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica ed Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; ² Clinica Pediatrica, Ospedale Filippo Del Ponte, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; ³ Unità di Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Napoli-Federico II; ⁴ Unità di Otorinolaringoiatria Pediatrica, Spedali Civili di Brescia, Brescia; ⁵ Otorinolaringoiatria, Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. L'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) appartiene al gruppo delle immunodeficienze a prevalente deficit anticorpale. Con un'incidenza stimata di 1:10.000-50.000 rappresenta la più comune immunodeficienza primitiva sintomatica e colpisce in uguale misura soggetti di sesso maschile e femminile. I sintomi possono comparire a qualsiasi età, ma è tipica la distribuzione bimodale dell'età di esordio con un picco tra 5 e 10 anni ed un secondo tra 20-30 anni. Finora, sono stati identificate mutazioni causative o associate alla CVID nei geni codificanti per ICOS, TACI, BAFF-R, CD19, CD20, CD21, CD81, PRKCD ed LRBA. La più frequente modalità di presentazione clinica dei pazienti con CVID è rappresentata da aumentata suscettibilità alle infezioni, in primo luogo respiratorie e gastrointestinali, ma potenzialmente a carico di qualunque organo o apparato. Frequentemente alle infezioni si associano manifestazioni autoimmuni (20% dei pazienti) a carico del comparto ematologico (trombocitopenia autoimmune, anemia emolitica e linfopenia e neutropenia autoimmune), gastroenterologico (cirrosi biliare primitiva e malattie infiammatorie intestinali) e dermatologico (alopecia e vitiligine). L'incidenza di neoplasie è maggiore rispetto alla popolazione

ne generale e sono rappresentate in particolare da linfomi e adenocarcinomi di stomaco e colon. L'ipogammaglobulinemia in presenza di normali numeri dei linfociti B periferici è il reperto immunologico principale, associato in una minoranza di casi di difetti funzionali o numerici a carico dei linfociti T. La prognosi è notevolmente migliorata nel corso degli anni con riduzione dell'intervallo tra sintomi e diagnosi e grazie alle sempre migliori strategie di trattamento e profilassi, la mortalità è scesa dal 20-40% al 5-10% entro un periodo medio di follow-up di 10 anni. L'aumento della sopravvivenza ha fatto emergere altre patologie che possono condizionare la storia clinica, come per esempio la sordità neurosensoriale (SNHL).

Obiettivo dello studio. Studiare l'ipoacusia neurosensoriale (SNHL) nella CVID identificando la prevalenza di tale condizione e i fattori di suscettibilità per lo sviluppo della stessa correlandola con la storia clinica e con i dati immunologici. Materiali e metodi: sono stati indagati 50 pazienti (26 maschi e 24 femmine; età media 30.9 anni) affetti da CVID diagnosticata secondo i criteri ESID/PAGID. I pazienti sono stati sottoposti ad esame audio-impedenziometrico per identificare eventuale ipoacusia e gravità della stessa (secondo criteri BIAP 1997) e per ogni paziente venivano analizzati l'età, i valori di immunoglobuline all'esordio, la tipizzazione linfocitaria e le caratteristiche cliniche all'esordio e durante il follow-up.

Risultati. 15 (7 maschi e 8 femmine) dei 50 pazienti studiati, pari al 30%, sono affetti da SNHL; 3 dei restanti, pari al 6% sul totale, presentano una ipoacusia trasmissiva. Dei 15 pazienti con SNHL 6 presentano un'ipoacusia lieve, 7 media, 1 grave e 1 profonda. L'intervallo di esordio tra SNHL e l'esordio della CVID è di 26,9 anni; l'intervallo tra la diagnosi certa di CVID e SNHL è invece di 10,3 anni. Per quanto riguarda l'evoluzione dell'ipoacusia si è osservato in 5 dei pazienti con SNHL un peggioramento del grado di ipoacusia e altri due soggetti precedentemente normoacusici sono risultati ipoacusici a distanza di 1 e 2 anni, rispettivamente. Non è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra incidenza di otiti medie e SNHL e tra manifestazioni autoimmuni e SNHL. Si è riscontrata invece significatività statistica tra età media dei soggetti con SNHL e quella dei soggetti non-SNHL ($38,8 \pm 2,8$ anni e $27,6 \pm 1,7$ anni, rispettivamente, $p = 0,0021$); età media alla diagnosi di CVID nel gruppo con SNHL rispetto a quella dei soggetti non-SNHL ($23,7 \pm 3,4$ anni e $14,7 \pm 1,9$ anni, rispettivamente, $p = 0,0331$) e intervallo temporale tra esordio e diagnosi di CVID nel gruppo SNHL rispetto al gruppo non-SNHL ($16,9 \pm 3,8$ anni e $6,5 \pm 1,5$, rispettivamente, $p = 0,0034$). Per quanto riguarda l'assetto immunoglobulinico non è stata riscontrata differenza statisticamente significativa tra i valori di tutti gli isotipi nel gruppo SNHL rispetto a quello non-SNHL.

Conclusioni. I nostri dati evidenziano per la prima volta che la sordità neurosensoriale (SNHL) rappresenta un'altra causa di morbidità per i pazienti affetti da CVID (presente nel 30% dei casi), spesso con caratteristiche progressive. Studi ulteriori su corti più numerosi di pazienti sarebbero molto utili per meglio caratterizzare la SNHL all'interno della CVID e per meglio definire l'approccio clinico-terapeutico per questa nuova causa di morbidità.

Usefulness of recombinant to egg allergens in egg allergic children

M. Petrosino

Purpose. The aim of the present study was to assess the value of recombinants to egg allergens in predicting the degree of symptoms in children with and without anaphylaxis to eggs.

Methods. The study included 148 children (99M/49F; mean age \pm Standard Deviation [SD]: 6.5 ± 3.6 years), referred to the Respiratory Unit of the Pediatric Department between the years 2010-2013.

Group A was composed of 33 children (22M/11F; mean age \pm SD: 6.6 ± 3.4 years) with anaphylaxis after ingestion of eggs. Group B was composed of 115 children age (77M/38F; mean \pm SD: 6.5 ± 3.8 years) without a history of anaphylaxis after ingestion of eggs, but presenting less severe symptoms (gastrointestinal and/or skin symptoms). All patients from Group B had a positive open challenge with egg.

All patients underwent an allergologic evaluation and blood samples were collected to measure recombinants to egg allergens (Gal d 1, 2).

Results. A significant difference in Gal d 1 (Ovomucoid) emerged with higher levels in group A (median [IQR] = 1.66 [0.12 - 5.42] kUA/l) than in group B (0.17 [0.06 - 0.45]; kUA/l $p < 0.001$). A statistically significant difference for Gal d 2 also emerged with higher levels in group A (median [IQR] = 2.46 [1.12 - 8.79] kUA/l) than in group B (0.54 [0.24 - 2.00]; kUA/l $p < 0.001$). The recombinants' sum was higher in group A than B: 4.14 [1.44 - 24.49] kUA/l vs 0.74 [0.45 - 2.52] kUA/l; $p < 0.001$. Gal d 1 was superior to the other recombinants in identifying children at risk for anaphylaxis, with an area under the curve of 0.722 (95% C.I. 0.604 - 0.839), $p < 0.001$.

Considering a cut off of 1.460 , Gal d 1 had the most favorable sensitivity and specificity ratio (sensitivity = 55%, specificity = 90%) with an odd ratio of 11.35 (95% C.I.: 4.50 - 28.61).

Conclusions. This study suggested two phenotypes of allergic children, "high-anaphylaxis-risk" and "milder-risk". These types can be differentiated through measuring the dosage of IgE to Gal d 1.

Ruolo della procalcitonina nella diagnosi di sovrainfezioni batteriche

I. Pezone, M. Andreotti, C. Pradella, R. Besana

S.C. Pediatria e Neonatologia Desio, AO Desio Vimercate

Introduzione. La bronchiolite rappresenta una causa frequente di ospedalizzazione infantile e visite in pronto soccorso. Molti studi hanno contribuito negli ultimi anni ad arricchire il già vario e dibattuto panorama diagnostico-terapeutico della bronchiolite, ma non esistono chiare linee guida sulla modalità di esclusione di coinfezione batterica che è stimata intorno al 44%. Per tale motivo si incorre ad un uso eccessivo di antibiotici ed esami con conseguente aumento dei costi e della pressione selettiva determinante

l'incremento dell' antibiotico-resistenza. L'incremento della PCR è di comune riscontro nella bronchiolite anche in assenza di coinfezione batterica. La Procalcitonina (PCT) appare un promettente biomarker di infezione batterica e che correla bene con la gravità in diverse patologie in età pediatrica. Obiettivo: Valutare i markers biologici di flogosi (PCR e PCT) e individuare quello in grado di predire in maniera più accurata la presenza di infezioni batteriche in corso di bronchiolite. Valutare se la PCT correla con la gravità della bronchiolite.

Materiali e metodi. Sono stati presi in esame i bambini afferenti presso il P.S. e ricoverati presso S.C. di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale di Desio, dal 1 novembre 2012 al 20 febbraio 2013, per bronchiolite. La ricerca del virus respiratorio sinciziale (VRS) è stata eseguita in tutti i pazienti tramite test rapido da aspirato nasofaringeo. Veniva, inoltre, eseguito dosaggio di PCT e PCR in tutti i bambini.

Risultati. La popolazione finale esaminata è stata di 40 bambini (27 maschi e 13 femmine; età media 80,6 giorni-min10-max 363). Il 72,5% (29/40) dei bambini è risultato positivo per il VRS mentre nel 27,5% dei casi il VRS è risultato assente. Sei (15%) dei 40 bambini hanno mostrato una PCT aumentata, 5 di questi hanno presentato una emocoltura positiva e 2 un addensato polmonare. Tali reperti, sono stati considerati indici di coinfezione batterica, supportati dall'aumento della PCT. La PCR è risultata positiva in 28 sui 40 bambini con bronchiolite sia con che senza coinfezione batterica. Trentasette bambini hanno necessitato di supplementazione di ossigeno umidificato somministrato tramite occhiali nasali e a 3 bambini che hanno presentato dispnea importante e alterazioni emogasanalitiche è stato somministrato ossigeno umidificato con alti flussi (Vapotherm). In questi ultimi 3 bambini la PCT è risultata negativa.

Conclusioni. I nostri risultati, seppur preliminari e su un esiguo numero di pazienti, suggeriscono che il riscontro di una PCT positiva in bambini con bronchiolite è più frequentemente associata a coinfezione batterica rispetto alla positività della PCR. La PCT, inoltre, non è risultata correlata alla gravità della bronchiolite. Sono auspicabili ulteriori studi condotti su corti più ampie per valutare definitivamente la sensibilità e la specificità della PCT nell'individuare infezioni batteriche.

Dermatite esfoliativa da contatto... da interpretare

C. Pidone, S. Manti, T. Alterio, L. Colavita, C. Cuppari, C. Salpietro

Dipartimento/Ospedale: A.O.U. "G. Martino", Messina

C.G., età 7 mesi, è una piccola di origine straniera, proveniente dallo Sri Lanka, con familiarità positiva per allergopatia. Nulla da segnalare all'anamnesi patologica remota, ad eccezione di un quadro di xerosi cutanea diffusa e persistente "da sempre" e che ha risposto alle comuni creme emollienti, utilizzate al bisogno.

Giunge alla nostra osservazione per la riferita comparsa, da circa un mese, di manifestazione cutanea caratterizzata da eritema e graduale desquamazione, dapprima localizzata esclusivamente al volto, interessando successivamente gli arti superiori sino al cavo ascellare ed inferiori sino alle

pieghe inguinali, con un quadro di cute eritemato-eczematosa, ispessita, marcatamente pruriginosa ed, in alcune sedi, crostosa, in presenza di squame medie, grossolane o stratificate diffuse, sottoforma di lamelle fini o a foglie piuttosto ampie, che gradualmente hanno interessato gran parte della superficie corporea, diffondendosi a lamelle ampie, con cute sottostante intensamente disidratata (Fig. 1).

Alla luce di tale quadro abbiamo prescritto terapia antistaminica (Cetirizina, un ciclo di 10 giorni), associata a terapia topica con creme lenitive-emollienti-reidratanti (a base di acidi grassi essenziali poli-insaturi) e per la detersione detergenti oleosi.

Al successivo controllo a distanza di 10 giorni la piccola presentava un quadro dermatologico invariato; da una supplementazione d'anamnesi emergeva l'utilizzo arbitrario, da parte della madre, di una crema di incerta produzione, acquistata al proprio paese di origine. Abbiamo quindi consigliato alla madre di evitare l'uso della crema da lei somministrata e di continuare la terapia da noi prescritta.

Al controllo successivo abbiamo assistito alla completa risoluzione del quadro (Fig. 2).

Alla luce del miglioramento del quadro clinico abbiamo potuto orientare la nostra diagnosi verso una dermatite esfoliativa da contatto.

La dermatite da contatto è una condizione di flogosi a carico della cute, conseguente alla sua interazione con un agente



Fig. 1.



Fig. 2.

esterno. Si possono distinguere la DIC: dermatite irritativa da contatto e la DAC: dermatite allergica da contatto.

La diagnosi di DIC si basa fondamentalmente sui dati anamnestici e sulla clinica che può essere scatenata da sostanze irritanti o anche altri tipi di fattori, quali l'umidità e la temperatura. Si può eseguire un'ulteriore classificazione in: DIC acuta (eritema, vescicole e bolle compaiono in maniera repentina dopo un singolo contatto con una sostanza chimica tossica) e DIC cronica: la forma più frequente e dovuta ad un insulto locale, successivo alla esposizione a sostanze scarsamente irritanti, ad esempio saponi, in maniera continua. Si presenta con eritema, desquamazione, prurito, fissurazioni e lichenificazione. Le lesioni tipiche sono scarsamente delimitate dalla cute circostante, a differenza della DIC acuta.

La DAC è invece una infiammazione immunomediata, in particolare: reazione di ipersensibilità di tipo IV, ritardata, cellulomediata. Anche nel caso della DAC si possono distinguere: la forma acuta (eritema, edema, vescicolazione e prurito) il più delle volte generalizzata e la forma cronica, con eritema, desquamazione, prurito, lichenificazione ed escoriazioni: per tali caratteristiche talora difficilmente distinguibile da una DIC cronica.

Il coinvolgimento di soggetti in età pediatrica corrisponde a circa il 15% dei pazienti con dermatite. È un quadro che si può presentare sin dal periodo neonatale, ma che si fa via via più frequente con l'aumentare dell'età e che sembra essere più frequente nei maschi (rapporto maschi:femmine pari a 4,7:1). Varie sostanze possono scatenare tali quadri, secondo le fasce d'età. Nella prima infanzia sono chiamati in causa oggetti che i piccoli portano più frequentemente alla bocca, come oggetti di gomma, o altro come i pannolini o le scarpette di gomma; per quelli più grandi si tratta fre-

quentemente di farmaci (terapie topiche o vaccini), giocattoli o bigiotteria varia e scarpe da ginnastica; nel caso degli adolescenti: cosmetici o allergie professionali.

La dermatite esfoliativa è una patologia invalidante per la sua cronicità, ma relativamente rara e con prognosi ottima. Il quadro dermatologico caratterizzato da eritema e desquamazione cutanea interessa spesso il 90% della superficie corporea, associandosi a segni/sintomi sistemici, quali iperpiressia ($TC > / = 38^{\circ}C$), linfadenopatia, alterazioni laboratoristiche, quali anemia, eosinofilia, ipoproteinemia, aumento della creatinina. Molti studi hanno tentato di definire in modo certo le cause della dermatite esfoliativa: si riconosce una causa certa nel 58-74,4%; frequentemente si associa ad altre patologie a carico della cute (psoriasi 30,5-44,9%, micosi fungoide) o sistemiche; molto spesso deriva dall'utilizzo di alcuni farmaci, come penicillina, carbamazepina ed allopurinolo (5,5-16%); talvolta la causa sottostante rimane sconosciuta nonostante indagini attente ed approfondite anche dopo una accurata anamnesi (6,6-14,6 %); altre volte si associa a neoplasie (linfoma di Hodgkin, linfoma cutaneo a cellule T, sindrome di Sezary) o patologie ematologiche come la leucemia. Nonostante la mortalità sia bassa, la morbidità è molto alta, essendo una patologia cronica, con segni e sintomi debilitanti, come il prurito intenso diffuso e la desquamazione della cute. L'approccio terapeutico varia secondo l'etiologia; dovrà essere specifico: tramite l'abolizione dell'ulteriore esposizione all'allergene responsabile; aspecifico: attraverso la somministrazione di antistaminici e sintomatica; essenzialmente locale, a scopo detergente, antisettico, anestetico ed antipruriginoso con terapia topica con creme lenitive-emollienti-reidratanti che possono risolvere il quadro in breve tempo. Quindi, a seconda della causa scatenante, la dermatite esfoliativa può risultare una patologia cronica, anche se numerosi studi effettuati hanno confermato che trattasi di una patologia con buona prognosi, se trattata adeguatamente.

Una attenta e approfondita anamnesi è, come confermato dal nostro caso clinico, fondamentale per riconoscere la causa scatenante la dermatite, sulla quale, in questo modo, sarà possibile intervenire repentinamente con la terapia appropriata, anche per contrastare l'eventuale comparsa di iperpiressia, ipoproteinemia, iposideremia.

Bibliografia

1. Sicherer SH, Leung DYM. *Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2013*, J Allergy Clin Immunol 2014;133:324-34.
2. Wollenberg A, Feichtner K. *Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook*. Allergy 2013;68:1509-19.
3. Li J, Zheng HY. *Erythroderma: a clinical and prognostic study*. Dermatology 2012;225:154-62.
4. Yuan XY, Guo JY, Dang YP, et al. *Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases*. Eur J Dermatol 2010;20:373-7.
5. Milavec-Puretić V, Zorić Z, Zidanić M, et al. *Exfoliative erythroderma*. Acta Dermatovenerol Croat 2007;15:103-7.
6. Kond RN, dos Santos Gon A, Minelli L, et al. *Exfoliative dermatitis: clinical and etiologic study of 58 cases*. Investigaçao Clínica, Epidemiológica, Laboratorial e Terapêutica 2006.
7. Nemelka O. *Dermatite da contatto in età pediatrica*. http://www.gaslini.org/upload/gaslini_ecm8/gestionedocumentale/Dermatite%20da%20contatto%20in%20et%C3%A0%20pediatrica%20Occella_784_3284.pdf

Sindrome da Delezione 22: studio del ruolo della delezione di Crkl nello sviluppo del difetto immunitario

P. Poli, M. Giacomelli, R. Kumar, M. Milanese, A. Mantovani, A. Zini, R. Abaribi, D. Moratto, A. Soresina, R. Badolato, A. Plebani

Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Scopo. La sindrome da Delezione 22 o Sindrome di DiGeorge è una immunodeficienza primaria causata dalla delezione 22q11.2. Essa si caratterizza per anomalie e tronco-conali, ipoplasia del timo e delle paratiroidi, anomalie scheletriche e da infezioni batteriche e virali. La delezione classica include il gene *Crkl*, il quale codifica per una proteina adattatrice coinvolta in molteplici processi biologici. Topi con mutazioni null in *Crkl* mostrano un fenotipo simil DiGeorge^{1,3}. Così noi abbiamo cercato di indagare il potenziale ruolo, svolto dalla aplo-insufficienza di *Crkl*, nei difetti funzionali dei linfociti T, nella sindrome da delezione 22q11.2.

Metodi. Abbiamo analizzato l'espressione di *Crkl* e il suo stato di fosforilazione in un gruppo di pazienti e di controlli sani. Successivamente, abbiamo investigato le attività biologiche dei linfociti T quali la proliferazione, in risposta a ingaggio del TCR, l'apoptosi e l'espressione di markers di attivazione come CD25 e CD69 sui linfociti T CD4, stimolati con IL-2 o via triggering del TCR. Infine, abbiamo verificato l'effetto del silenziamento di *Crkl* sulla proliferazione in cellule Jurkat. **RISULTATI:** abbiamo evidenziato la bassa espressione di *Crkl* e una ridotta fosforilazione di *Crkl* in blasti T (PHA-T cells) stimolati con IL-2, di pazienti affetti da sindrome di DiGeorge. Fra i saggi biologici alterati abbiamo osservato una riduzione sia della apoptosi che della proliferazione, nei pazienti, rispetto a controlli sani. In aggiunta abbiamo anche evidenziato una riduzione della fosforilazione di Stat5 e un decremento nell'espressione del fattore trascrizionale c-Fos e della ciclina D3. Questi risultati si sono confermati anche in cellule Jurkat, dopo silenziamento specifico di *Crkl*.

Discussione. Nel presente studio abbiamo osservato che *Crkl* è coinvolto nel signaling di IL-2, il principale fattore di proliferazione dei linfociti T. Sia la proteina *Crkl* che la sua fosforilazione appaiono marcatamente ridotti nei pazienti, e così pure i processi di apoptosi e proliferazione appaiono in calo. Su tali risultati abbiamo postulato un possibile ruolo di *Crkl* nei difetti funzionali dei linfociti T (nella sindrome da 22q11.2) e un legame fra *Crkl* e il fattore trascrizionale c-Fos.

Conclusioni. La delezione di *Crkl* sembra giocare un ruolo chiave nei difetti funzionali dei linfociti T, che si osservano nella sindrome di DiGeorge, in particolare nei difetti di risposta all'attivazione del TCR e a nella risposta ad IL-2 e nel deficit apoptotico. Tale risultato è sicuramente molto interessante e dovrà essere confermato su casistiche più ampie.

Bibliografia

- ¹ Guris DL, Fantes J, Tara D, et al. *Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome*. *Nat Genet* 2001;27:293-8.
- ² Moon AM, Duris DL, Seo JH, et al. *Crkl deficiency disrupts Fgf8 signaling in a mouse model of 22q11 deletion syndromes*. *Dev Cell* 2006;10:71-80.
- ³ Guris DL, Duster J, Papaloannau V, et al. *Dose-dependent interaction of Tbx1 and Crkl and locally aberrant RA signaling in a model of del22q11 syndrome*. *Dev Cell* 2006;10:81-92.

pH nell'esalato e esacerbazioni asmatiche

C. Povesi Dascola, M. Corradi, D. Peroni, S. Ricò, M. Varini, C. Caffarelli

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

L'esalato (EBC) è sempre più utilizzato per valutare le vie aeree. In precedenti studi è stato trovato un valore di pH diminuito nei pazienti asmatici, ed è stata riscontrata una correlazione con l'infiammazione delle vie aeree. Lo scopo di questo studio è di determinare i livelli di pH nell'esalato durante le esacerbazioni asmatiche acute in relazione al trattamento farmacologico nei bambini asmatici e confrontarle con soggetti di controllo. Dodici bambini asmatici con attacco acuto d'asma in atto e 27 bambini sani sono stati arruolati. Sono state raccolte osservazioni cliniche e pH in EBC prima e dopo il trattamento standard per attacco d'asma, (basato su beta2-agonista per via inalatoria e corticosteroidi secondo le linee guida) e sono state confrontate con soggetti sani. Tutti i bambini hanno eseguito i prick test cutanei per aeroallergeni e sono stati sottoposti a spirometria. I livelli di pH esalato erano significativamente più bassi nei bambini con attacco acuto d'asma prima del trattamento (media SD 7.87 0.66; P = 0,03), ma non dopo il trattamento (8.11 0.06; P 0,40) rispetto ai controlli (8.12 0.19). Sono stati riscontrati livelli più bassi, ma non significativamente, di pH nell'esalato dei bambini asmatici prima del trattamento rispetto a dopo il trattamento. Nessuna correlazione è stata trovata tra i valori di pH e il trattamento con corticosteroidi sistemici o funzionalità polmonare. I bambini asmatici erano atopici nel 75% dei casi. I livelli di pH sono diminuiti nell'EBC di bambini asmatici con esacerbazione prima del trattamento. Sono necessari ulteriori studi per determinare se i livelli di pH nell'EBC possa essere un biomarker non invasivo utile per guidare il trattamento delle esacerbazioni asmatiche durante l'infanzia.

Negativizzazione dei test cutanei per uovo e raggiungimento della tolleranza orale

C. Povesi-Dascola, S. Ricò, M. Varini, E. Gioia, C. Caffarelli
Clinica Pediatrica, Dipartimento di Clinica e Medicina Sperimentale, Università di Parma

Il test di provocazione orale è lo standard di riferimento per verificare l'avvenuta tolleranza all'uovo nel bambino. Tuttavia, è una metodica costosa e non priva di rischi. Pertanto, vi è un crescente interesse nel trovare metodologie più semplici nella valutazione dell'allergia all'uovo nei bambini.

Abbiamo quindi determinato se la perdita di cutipositività per albume o tuorlo sia correlabile con lo sviluppo di tolleranza clinica. Sono stati studiati 75 bambini seguiti presso il nostro Ambulatorio per allergia all'uovo e prick test positivi per uovo. Sulla base dei parametri clinici, sono stati sottoposti a test di provocazione orale per valutarne la tolleranza. I bambini sono stati suddivisi in 2 gruppi: primo gruppo 23 bambini con prick test cutanei negativizzati per uovo, e secondo gruppo di controllo 52 bambini con prick test cutanei ancora positivi per uovo. Uno (4,34%) su 23 bambini con i risultati dei test cutanei negativi per uovo e 13 (25%) dei 52 bambini con prick test positivi, hanno presentato un test di provocazione orale positivo ($p < 0,03$). I risultati dei test cutanei per albume e tuorlo d'uovo hanno quindi alta sensibilità (0,92) e potere predittivo negativo (0,95), ma scarsa specificità (0,36) e potere predittivo positivo (0,25). In conclusione, nei bambini con allergia all'uovo, una strategia basata sulla perdita di positività ai test cutanei può essere utile per predire quali bambini reagiranno all'esposizione così da poter ridurre la necessità di test di provocazione orale sotto controllo medico.

Valutazione delle resistenze delle vie aeree (R_{int}) in una popolazione pediatrica

N. Severini, M. Aloe, C. Giancotta, S. Perrone, E. Anastasio
Cattedra di Pediatria, Università degli studi "Magna Graecia" di Catanzaro

Introduzione. La funzionalità respiratoria risulta spesso difficile da valutare in particolare in età prescolare per la scarsa collaborazione dei piccoli pazienti. Attualmente sono disponibili molte tecniche che richiedono la respirazione a volume corrente e quindi una minima cooperazione da parte del bambino: tra queste una metodica non invasiva, semplice da eseguire e poco costosa è la tecnica dell'interruzione (R_{int}). Attualmente non esistono valori di riferimento per le R_{int} in età pediatrica, data l'eterogeneità delle popolazioni prese in esame negli studi disponibili in letteratura.

Scopo. Valutare le resistenze delle vie aeree in una popolazione pediatrica calabrese.

Materiali e metodi. Abbiamo eseguito le R_{int} in 129 bambini (75M, 54F; range: 3-13 anni) di etnia caucasica, giunti presso la nostra Unità Operativa, divisi in casi e controlli. Questi ultimi dovevano rispondere ai seguenti criteri: sani al momento della visita, meno di 3 episodi di broncospasmo e nessun utilizzo di broncodilatatori nell'ultimo anno, nessuna patologia respiratoria acuta nell'ultimo mese. Tutti sono stati sottoposti a prick test per i più comuni aeroallergeni.

Risultati. Sono stati individuati 79 casi e 50 controlli. Dall'analisi statistica è emersa una differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$, IC 95%) tra il valore medio delle R_{int} nel gruppo dei casi (0,909 kPa/(L/s) e quello dei controlli (0,709 kPa/(L/s)). Tale valore varia in maniera inversamente proporzionale all'età e all'altezza dei bambini. È stata inoltre rilevata una differenza statisticamente significativa ($P:0,001$) fra i pazienti allergici [1,07 kPa/(L/s)] rispetto ai non allergici [0,7 kPa/(L/s)].

Conclusioni. I risultati del nostro studio concordano con quanto descritto in letteratura circa la validità della tecnica

dell'interruzione nella valutazione della funzione polmonare dei bambini.

I modelli statistici utilizzati in questo studio hanno dimostrato che l'altezza è la variabile che maggiormente influenza il valore delle R_{int} ;

I valori ottenuti nei pazienti esaminati hanno dimostrato inoltre l'utilità di questa tecnica nella valutazione della funzionalità polmonare nei bambini e come questa metodica sia particolarmente utile in età pediatrica, in soggetti scarsamente collaboranti e in cui le altre tecniche non possono essere utilizzate con successo, specie in età prescolare.

Prevalenza delle mattie allergiche in età pediatrica: confronto tra diagnosi riferita e diagnosi clinica all'interno della coorte Co.N.ER.

S. Terranova¹, M.P. Fantini², D. Gori², J. Lenzi², F. Mattana¹, G. Ricci¹, A. Pession¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UO Pediatria, AOU Policlinico S. Orsola, Malpighi, Università di Bologna; ² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

Introduzione. Negli ultimi decenni si è verificato un drammatico incremento della prevalenza delle patologie allergiche, anche se non sono state ancora definite in modo chiaro le cause. Infatti le malattie allergiche hanno un'eziologia multifattoriale, con componenti sia genetiche che ambientali; l'interazione gene-ambiente gioca pertanto un ruolo chiave nell'eziopatogenesi. Ed è proprio sulla base di tali considerazioni che nasce il progetto europeo "Mechanisms of the Development of Allergy" (acronimo "MeDALL"), che ha come obiettivo migliorare le conoscenze sui meccanismi alla base delle patologie allergiche, utilizzando dati ottenuti grazie ad una rete di coorti di nascita europee. Tra queste è presente anche la coorte Italiana ROBIC, composta da una coorte di Roma (Genetica e Ambiente: Studio Prospettico dell'Infanzia in Italia, acronimo "GASPII") e una di Bologna (Studio di una coorte di neonati in Emilia Romagna, acronimo "Co.N.ER"). Obiettivo: Obiettivo principale del presente studio è valutare la prevalenza delle patologie allergiche (asma, rinocongiuntivite allergica e dermatite atopica) all'età di otto anni all'interno dei soggetti arruolati nella coorte di nascita Co.N.ER e, come obiettivo secondario, mettere a confronto la della prevalenza delle patologie allergiche ottenuta esclusivamente tramite diagnosi riferita (somministrazione di questionario ai genitori) e quella effettuata dopo valutazione clinica specialistica.

Materiali e metodi. Per il presente studio sono stati ricontattati telefonicamente, al compimento dell'ottavo anno di età, tutti i bambini arruolati alla nascita nella coorte Co.N.ER (periodo di arruolamento: giugno 2004-dicembre 2005). Per i tutti i soggetti che hanno aderito al follow-up è stata raccolta un'accurata anamnesi attraverso un questionario validato a livello europeo con lo scopo di documentare la presenza di familiarità allergica, sintomi di asma, rinocongiuntivite o dermatite atopica ed eventuali reazioni avverse a farmaci, alimenti o vaccini. Durante la visita sono stati eseguiti test allergometrici in vivo (Skin Prick Test) per i principali allergeni inalanti (graminacee, composite, parietaria, acari

della polvere, alternaria, cladosporium, epitelio di gatto e di cane). La severità della dermatite atopica è stata valutata attraverso lo SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). È stato infine effettuato un test di funzionalità respiratoria (spirometria di base e test di broncodilatazione).

Risultati. Dei 643 bambini eligibili, 226 hanno effettuato il follow-up a otto anni (35.2%). Tra questi, 46 (20,3%) hanno riferito una diagnosi di dermatite atopica, 16 (7%) di rinocongiuntivite e 13 (5,7%) di asma. Dopo la valutazione clinica, la diagnosi di dermatite atopica è stata confermata solo in 24 dei 46 casi, mentre sono stati diagnosticati 14 nuovi casi (38 casi di dermatite atopica in totale; prevalenza 16,8%); la diagnosi di rinocongiuntivite allergica è stata confermata solo in 10 casi, con 11 nuove diagnosi (21 casi; prevalenza 9,3%); infine la diagnosi di asma è stata confermata in 5 casi e sono state effettuate 6 nuove diagnosi (11 casi; prevalenza 4,9%). Pertanto, all'età di 8 anni la prevalenza di dermatite atopica nella popolazione studiata è risultata del 16,8% (rispetto al 20,3% delle diagnosi stimate tramite questionario), quella di rinocongiuntivite allergica del 9,3% (rispetto al 7%) e di asma del 4,9% (rispetto al 5,7%).

Conclusioni. Il nostro studio ha evidenziato la presenza di discrepanza tra la diagnosi di patologia allergica effettuata esclusivamente in base a dati anamnestici e sintomi riferiti dal paziente (compilazione del questionario da parte dei genitori) e quella effettuata tramite visita specialistica con test allergometrici e prove di funzionalità respiratoria. Infatti solo una parte delle diagnosi riferite è stata confermata al termine della valutazione clinica; inoltre sono state effettuate nuove diagnosi. Tuttavia, all'interno della popolazione studiata, la prevalenza delle patologie allergiche ottenuta tramite il questionario validato è simile a quella determinata attraverso la valutazione clinica. Pertanto, il questionario rappresenta uno strumento valido e utile per stimare della prevalenza delle patologie allergiche in una data popolazione soprattutto nell'ambito di ampi studi epidemiologici; tuttavia, solamente una valutazione clinica con test allergometrici e prove di funzionalità respiratoria permette di confermare la diagnosi nel singolo individuo.

Analisi metabolomica nella predizione della risposta al test di provocazione alimentare in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino

F. Tirelli, G. Giordano, M. Maretti, D. El Mazloum, M. Berardi, I. Costa, S. Carraro, E. Baraldi, S. Zanconato
Dipartimento Salute Donna e Bambino (SDB), Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Laboratorio di Metabolomica. Università degli studi di Padova

Background. La metabolomica è una scienza emergente, con promettenti applicazioni in campo medico. L'approccio metabolomico si basa sull'identificazione globale, non guidata da ipotesi a priori, di un elevato numero di metaboliti presenti in un fluido biologico; questo consente di caratterizzare il profilo metabolico tipico di una determinata condizione e permette di identificare quali metaboliti o pattern di metaboliti possono essere utili nella discriminazione tra differenti gruppi di studio. L'impatto di questa scienza "omica"

nel campo dell'allergia alimentare è di particolare interesse. Il *gold standard* della diagnosi di allergia alimentare è il test di provocazione orale con alimenti; questo test è però di lunga esecuzione, costoso, deve essere eseguito in ambiente protetto ed espone il bambino al rischio di sviluppare una reazione allergica severa. Tuttavia, al momento attuale non esistono accurati marcatori biologici di reazione allergica generalizzata associata all'assunzione dell'alimento in bambini in dieta per l'alimento stesso: in letteratura, infatti, nessuno dei numerosi studi sull'argomento è riuscito finora ad individuare in maniera soddisfacente elementi clinici predittivi della risposta al test di provocazione orale. In questo contesto, l'analisi metabolomica rappresenta un approccio innovativo che potrebbe colmare tale lacuna.

Scopo dello studio. Obiettivo del presente studio è stato identificare pattern metabolici urinari predittivi di risposta al test di provocazione orale con latte in bambini affetti da allergia alle proteine del latte vaccino, mediante utilizzo dell'analisi metabolomica. In particolare si è voluto individuare pattern metabolici in grado di discriminare tra un gruppo di bambini con risposta positiva al test di provocazione e un gruppo di bambini con risposta negativa allo stesso test. Ulteriore obiettivo è stato di valutare se esistevano differenze tra i due gruppi in esame in base al valore di IgE specifiche e prick test cutaneo per le proteine del latte vaccino e in base alle caratteristiche della storia clinica.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio di tipo prospettico, reclutando 25 bambini (19 maschi e 6 femmine, età media 4 anni) con indicazione al test di provocazione orale al latte per pregressa reazione clinica generalizzata al latte; tutti i bambini seguivano una dieta di esclusione per questo alimento (durata media della dieta: 3,7 anni). Di ogni paziente sono stati raccolti i dati anamnestici (durata della dieta di esclusione, familiarità per allergia, storia clinica positiva per anafilassi, dermatite atopica, asma, rinite allergica) e sono stati rilevati i valori di IgE specifiche e dei prick test cutanei per le proteine del latte vaccino. Tutti i bambini sono stati sottoposti a test di provocazione orale con latte, eseguito secondo protocollo standardizzato, e in base all'esito sono stati classificati in positivi (15 pazienti - pre-P) e negativi (10 pazienti - pre-N). Prima del test, di ogni paziente è stato raccolto un campione di urina. L'analisi metabolomica dei campioni di urina è stata eseguita mediante spettroscopia di massa accoppiata a cromatografia liquida Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC). Sono state utilizzate 2 colonne cromatografiche (per UPLC) con diversa idrofilicità e idrofobicità, e i campioni sono stati analizzati in polarità positiva e negativa. I dati così ottenuti sono stati elaborati con metodiche di analisi statistica multivariata. Sono state prima applicate metodiche *unsupervised*, con costruzione di un modello PCA (Principal Component Analysis), per esplorare la distribuzione dei campioni e valutare la presenza di raggruppamenti. Poi, l'utilizzo di modelli di classificazione PLS - DA (Partial Least Square - Discriminant Analysis) e OPLS - DA (Orthogonal Latent Structure - Discriminant Analysis), metodiche *supervised* in cui si conosce a priori il gruppo di appartenenza di ciascun campione, ha permesso di evidenziare con maggior chiarezza gli elementi più utili nella discriminazione tra i campioni. I dati

clinici e anamnestici sono stati analizzati mediante analisi statistica univariata (data la distribuzione non normale, sono stati utilizzati test non parametrici, considerando significativi valori di $p < 0,05$).

Risultati. Si sono ottenuti 4 set di dati (derivanti dall'uso combinato di 2 modalità di ionizzazione e di 2 diverse colonne cromatografiche), per ciascuno dei quali è stato possibile elaborare un modello robusto in grado di discriminare tra i soggetti con test di provocazione orale positivo e quelli con test negativo ($R^2 = 0,79$. $Q^2 = 0,72$). Nello specifico, 4 variabili sono emerse come particolarmente significative nella differenziazione tra i due gruppi. Il confronto delle caratteristiche chimico-fisiche di queste variabili con i database metabolomici non ha per ora permesso di identificare l'esatta natura delle variabili.

Tra i dati clinici ed anamnestici, è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi per i valori di IgE per la caseina ($p = 0,044$), per il valore del prick test per la caseina ($p = 0,004$), e per la pregressa storia di anafilassi ($p = 0,0010$), più elevati nei bambini con test di provoca-

zione positivo. Per gli altri dati, non esistevano differenze significative.

Conclusione. Lo studio ha dimostrato che l'analisi metabolomica consente di identificare pattern metabolici urinari in grado di discriminare tra i bambini con risposta positiva al test di provocazione orale al latte e quelli con risposta negativa.

Le variabili emerse come più importanti nella discriminazione tra i due gruppi non sono ancora state identificate dal punto di vista strutturale. Tuttavia, anche a prescindere dalla completa identificazione dei metaboliti coinvolti, il dato rilevante è rappresentato dall'esistenza di un "fingerprint metabolico" in grado di individuare preventivamente i bambini più a rischio di avere una risposta positiva al test di provocazione orale con alimenti.

Questa metodica, una volta sviluppata e validata, potrà essere utile nella predizione della risposta al test di provocazione orale, evitando di sottoporre al test i bambini con alta probabilità di sviluppare una reazione allergica generalizzata.

- Abaribi R., 98
 Aitoro R., 89
 Allegorico A., 37, 46
 Aloe M., 65, 99
 Alterio E., 37, 46
 Alterio T., 65, 74, 87, 96
 Amoroso A., 89
 Anastasio E., 65, 99
 Andreotti M., 95
 Antolini M., 66, 78, 85, 94
 Antona R., 59
 Antonopoulos D., 89
 Armano C., 82, 84
 Attanasi M., 78
- Badolato R., 66, 78, 85, 94, 98
 Baldo E., 90, 91, 92
 Balzanelli C., 94
 Banderali G., 53
 Baraldi E., 100
 Barberi S., 7
 Baronio M., 66, 85, 94
 Battiglia N., 43
 Benuzzi T., 90, 91, 92
 Benzo S., 82
 Berardi M., 100
 Berlucchi M., 94
 Bernardini R., 43
 Berni Canani R., 89, 90
 Besana R., 95
 Bisceglia M., 72
 Bizzarri I., 67
 Boldrighini B., 69
 Bona G., 10
 Boner A.L., 75, 76
 Bosoni M., 57
 Bottau P., 12, 14, 15, 16
 Brambilla I., 84
 Brambilla M., 84
 Brando B., 69
 Budelli A., 89
 Buzi F., 66
- Caffarelli C., 12, 14, 15, 16, 82, 98
 Caggiano L., 46
 Caimmi S., 12, 14, 15, 16, 70, 84
 Calamelli E., 88
 Calignano A., 89
 Calzavara-Pinton P., 66
- Caminiti L., 29, 41
 Campana G., 37, 46
 Cappiello A.R., 51, 88
 Caprio S., 89
 Cardinale F., 51, 88
 Carraro S., 100
 Castagnoli R., 70
 Catania P., 43
 Cavagni G., 32
 Cervone R., 43
 Chiappini E., 54
 Chiarelli F., 78
 Chiarello P., 72
 Chiera F., 29
 Chinellato I., 51
 Chini L., 23
 Cigalini E., 77
 Cingolani A., 78
 Cioni C., 43
 Cipriani F., 39, 88
 Cirisano A., 72
 Colavita L., 65, 74, 87, 96
 Comberiat P., 61, 75, 76
 Congiu D., 76, 79, 80
 Copula M., 79, 80
 Corona F., 5
 Coronella A., 37, 46
 Cosenza, 89, 90
 Costa I., 100
 Cozzolino T., 89, 90
 Crisafulli G., 12, 14, 15, 16, 41
 Cuomo B., 31
 Cuppari C., 65, 74, 87, 96
- D'Auria E., 26
 De Amici M., 70, 77
 De Giacomo C., 2
 De Matti A.J., 81
 De Silvestri A., 70, 82
 De Vittori V., 48
 de' Angeli G. L., 82
 Dello Iacono I., 23, 24
 Di Costanzo, 89, 90
 Di Domenico F., 51
 Di Filippo P., 78
 Di Nardo G., 86
 Di Pillo S., 78
 Di Prisco S., 37, 46
 Di Rocco A., 81
- Di Scala C., 89
 Dinnella G., 90, 92
 Dinnella G., 91
 Dondi A., 56
 Duse M., 48
- El Mazloum D., 100
 Ernesti I., 81
- Fabio Mosca, 53
 Fantini M. P., 99
 Fasano F., 89
 Favoriti A., 81
 Ferrante G., 59
 Flores d'Arcais A., 69
 Fornaroli F., 82
 Forti S., 90, 92
 Fracaschetti I., 78
 Franceschini F., 12, 14, 15, 16
 Fredian S., 86
 Frediani T., 86
 Furno M., 76, 79, 80
- Galdo F., 37, 46
 Garrubba M., 82
 Gatti A., 69
 Ghiselli A., 82
 Giacomelli M., 78, 98
 Giancotta C., 65, 99
 Giardino G., 78, 94
 Giliani S., 85
 Gioia E., 15, 98
 Giordano G., 100
 Gori D., 99
 Gualdi G., 66
 Guandalini, 89
 Guardo D., 84
 Guerini P., 77
 Guidi C., 10
- Indinnimeo L., 48
 Indolfi C., 37
- Kumar R., 98
- La Grutta S., 59
 Lambiase C., 20, 81
 Landi M., 7
 Lanzano R., 81

Lastrucci G., 86
 Lazzeroni P., 82
 Lenzi G., 85
 Lenzi J., 99
 Leo G., 35
 Leone L., 90
 Leone M., 69, 84
 Leoni M.C., 82, 84
 Leoni M.M., 70
 Licari A., 58, 70, 77, 84
 Liotti L., 14, 15, 16
 Lombardi E., 19
 Lorenzini T., 66, 78, 85, 94
 Lostia M., 76
 Lougaris V., 66, 78, 85, 94
 Lucarelli S., 86

 Maddalena Y., 89
 Maggiore G., 78
 Malizia V., 59
 Manti S., 65, 74, 87, 96
 Mantovani A., 98
 Maretti M., 100
 Marianello R., 10
 Marseglia A., 70, 77, 82, 84
 Marseglia G. L., 70, 77, 84
 Mastrototaro M. F., 51, 88
 Mattace Raso G., 89
 Mattana F., 88, 99
 Melengu T., 48
 Meli R., 89
 Milanese M., 98
 Minasi D., 34
 Minelli, 76, 79, 80
 Minniti F., 61, 75, 76
 Miraglia del Giudice M., 46
 Montalbano L., 59
 Montanile F., 81
 Monti G., 28
 Morabito G., 65, 74, 87
 Moratto D., 66, 85, 94, 98

 Nagler C. R., 89
 Nigrisoli S., 77

Nocerino R., 89, 90

 Orani S., 79, 80

 Pace M., 90, 91, 92
 Pajno C., 41
 Pajno G. B., 29, 41
 Paparo L., 89
 Paravati F., 72
 Parente C., 24
 Patton T. J., 89
 Pellegrini F., 78, 94
 Pero D.G., 75
 Peroni D., 12, 14, 15, 61, 76
 Peroni D. G., 16
 Perrone L., 46
 Perrone S., 65, 99
 Pession A., 88, 99
 Petrosino M. I., 78
 Pezone I., 95
 Pezzella V., 89, 90
 Piacentini G. L., 76
 Piazza M., 61, 75, 76
 Piccolo G., 51
 Pidone C., 65, 74, 87, 96
 Pignatelli M., 51
 Pigozzi R., 61, 75
 Pilotta A., 66
 Piras E., 90
 Piras E. M., 92
 Pitrolo E., 34
 Plebani A., 66, 78, 85, 94, 98
 Poerio E., 72
 Poli P., 98
 Povesi Dascola, 82, 98
 Pradella C., 95
 Purin B., 90

 Ragazzo V., 43
 Ragni A., 77
 Ramistella V., 41
 Ricci G., 39, 88, 99
 Ricò S., 82, 98

Ricupito F., 81
 Rossetti D., 86

 Salpietro C., 65, 74, 87, 96
 Santarelli C., 86
 Saretta F., 12, 14, 15, 16
 Scaparrotta A., 78
 Scomodon O., 78
 Severini N., 65, 99
 Simeoli R., 89
 Simeone G., 23, 24
 Sodano S., 86
 Soresina A., 66, 78, 85, 94, 98
 Squassabia L., 78
 Staiano A., 6
 Stefka A.T., 89

 Tammaro M., 46
 Tampella G., 66, 85, 94
 Tancredi G., 20, 81
 Tassone L., 78
 Terranova S., 88, 99
 Terrin G., 90
 Testa G., 77
 Tirelli F., 100
 Torcoletti M., 5
 Torre C., 70, 77
 Torreggiani S., 5
 Troncone R., 90
 Trovamala V., 77, 82

 Vadalà R., 41
 Vairo D., 78
 Valenti N., 37, 46
 Varini M., 82, 98
 Verga M. C., 23, 24
 Vernich M., 12, 14, 15, 16
 Vitali M., 66, 85, 94

 Zanconato S., 100
 Zanutto A., 92
 Zavras N., 84
 Zini A., 98

Finito di stampare nel mese di Marzo 2014
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

