Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

# RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

news congressuali
**Intervista a Roberto Bernardini e Antonella Muraro**

allergologia
**Esofagite eosinofila: una revisione per il clinico**

**Il punto sull'atopy patch test per alimenti nel bambino**

immunologia
**Difetti dei linfociti B: dall'espressione clinica al difetto molecolare**

vaccini
**Dobbiamo cambiare per mantenere elevate le coperture vaccinali in Italia!**

letto e commentato
**Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy**

Periodico trimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - DL 353/2003 convin L.27/02/2004 n.46 art1, comma 1, DCB PISA - settembre

tre 2015 ▪ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI EDITORE MEDICINA

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

# RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

*Direttore Editoriale e Scientifico*
Giampaolo Ricci

*Co-Direttore Editoriale e Scientifico*
Salvatore Barberi

*Comitato di Redazione*
Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

*Direttore Responsabile*
Patrizia Alma Pacini

**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

*Edizione*
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

*Marketing Dpt Pacini Editore Medicina*

*Andrea Tognelli*
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

*Fabio Poponcini*
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

*Manuela Mori*
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

*Redazione*
Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

*Segreteria scientifica*
Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacinieditore.it

*Grafica e impaginazione*
Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

*Stampa*
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

tre 2015 ▪ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

RIAP

# INDICE tre 2015


## editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi ..... 1

## news congressuali

**Intervista a Roberto Bernardini e Antonella Muraro**

Giampaolo Ricci ..... 2

## allergologia

**Esofagite eosinofila: una revisione per il clinico**

Antonella Cianferoni ..... 4

**Il punto sull'atopy patch test per alimenti nel bambino**

Alberto Martelli, Roberto Berni Canani ..... 14

## immunologia

**Difetti dei linfociti B: dall'espressione clinica al difetto molecolare**

Tiziana Lorenzini, Raffaele Badolato ..... 20

## vaccini

**Dobbiamo cambiare per mantenere elevate le coperture vaccinali in Italia!** ..... 26

*a cura della Commissione Vaccini della SIAIP*

Caterina Rizzo, Paolo Bonanni, Rita Carsetti, Marta Ciofi degli Atti, Susanna Esposito, Francesca Lippi, Milena Logiudice, Luciana Nicolosi

*e del Gruppo di Lavoro Vaccini e Vaccinazioni della SIPPS*

Luciana Nicolosi, Gianni Bona, Giuseppe Di Mauro, Roberto Liguori, Luciano Pinto, Piercarlo Salari

## letto e commentato

da: Davide Caimmi, Riccardo Castagnoli, Gian Luigi Marseglia

**Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy**

M.B. Kiewiet, M. Gros, R.J. van Neerven, M.M. Faas, P. de Vos ..... 35



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



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

Finito di stampare nel mese di settembre 2015 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2015 ▪ 1

# editoriale

È un piacere per la nostra rivista avere la possibilità di pubblicare una review di Antonella Cianferoni sull'esofagite eosinofila; abbiamo una esperta internazionale che si pone al servizio della nostra società, ma soprattutto una amica che, nonostante i successi scientifici conquistati negli Stati Uniti, in uno dei gruppi di allergologia pediatrica di maggiore rilievo mondiale, non dimentica la sua estrazione italiana. L'estesa casistica del *Children Hospital di Philadelphia* sulla esofagite eosinofila rappresenta una garanzia di unire esperienza clinica e ricerca scientifica su questa malattia che possiamo definire ancora "di recente identificazione".

Chi di noi non si è posto il problema di eseguire un atopy patch test? Sicuramente rimane molto da indagare sulle manifestazioni dell'allergia alimentare ritardate; oltre alla storia clinica e al challenge non abbiamo strumenti che ci aiutino in questa diagnosi. Discutono su questo test due esperti come Alberto Martelli e Roberto Berni Canani, cercando di rispondere ai quesiti che spesso ci poniamo.

È bene periodicamente aggiornarsi sulle immunodeficienze primitive: di fronte a quadri clinici similari emergono difetti genetici differenti. Il lavoro che ci propongono Tiziana Lorenzini e Raffaele Badolato vuole aggiornare le conoscenze sui difetti primitivi legati ai B linfociti. Sono questi difetti che emergono generalmente attorno al primo anno di vita, ma anche in età adolescenziale, come l'immunodeficienza comune variabile. Il semplice dosaggio delle immunoglobuline, rapportato ai valori normali per età, costituisce il primo e determinante passo per arrivare alla diagnosi. Essendo quadri clinici rari, è opportuno procedere con ulteriori indagini, sia di tipo immunologico, per avere un'immuno-caratterizzazione del difetto, sia di tipo genetico, dove è possibile individuarlo.

Il centro di Brescia rappresenta un punto di riferimento cui rivolgersi quando abbiamo dubbi su queste patologie.

Di particolare importanza, inoltre, l'articolo a cura della Commissione Vaccini della SIAIP, *"Dobbiamo cambiare per mantenere elevate le coperture vaccinali in Italia!"*.

Pensiamo sia necessario fare una seria ed attenta riflessione sulle cause che hanno portato ad una graduale ma costante flessione nelle coperture vaccinali, in particolare per il morbillo.

Negli ultimi anni, sempre più hanno preso piede campagne di disinformazione sull'argomento ad opera di blog di mamme nonché purtroppo, di qualche collega poco illuminato. Il rischio è perdere negli anni il lavoro svolto per arrivare all'eradicazione di alcune malattie, in passato causa di mortalità e morbidità per il bambino.

Buona lettura a tutti e al prossimo numero…

*Giampaolo e Salvatore*

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2015 ▪ 2-3



Invece di presentarvi una relazione sulle novità emerse nell'ultimo convegno dello **European Academy of Allergy and Clinical Immunology** (EAACI) tenutosi a Barcellona il 6-10 giugno scorso, mi è sembrato più interessante porre alcune domande al nostro Presidente **Roberto Bernardini** (**RB**) e al Presidente dell'EAACI **Antonella Muraro** (**AM**), in quanto è stata approvata la presenza della SIAIP fra le società affiliate all'EAACI.

Giampaolo Ricci

Roberto Bernardini

Antonella Muraro

**GR: L'Allergy School di Taormina del marzo scorso è stato un segnale precorritore di questo nuovo legame, ma in pratica, la presenza della SIAIP all'interno della EAACI che ricadute ha, sia sotto il profilo istituzionale che della ricerca scientifica?**

**RB**

In sintesi, la affiliazione all'EAACI determinerà: 1) maggiore visibilità della SIAIP in ambito internazionale; 2) essere punto di riferimento nazionale per EAACI per l'allergologia pediatrica; 3) partecipazione come "society member EAACI" alle iniziative EAACI in ambito immuno-allergologico; 4) possibilità di un contributo attivo alla programmazione delle varie attività EAACI.
Da un punto di vista istituzionale: ruolo come "partner" nella realizzazione di iniziative volte a coadiuvare EAACI in "campagne europee" sulla prevenzione-diagnosi e terapia della malattie immuno-allergologiche.
Da un punto di vista scientifico: coinvolgimento nei gruppi di interesse e nelle sezioni EAACI di allergologi-pediatri italiani e maggiore loro presenza nei meeting, nelle Allergy School EAACI

**AM**

Condivido pienamente la risposta di Roberto.

**GR: Uno dei problemi più rilevanti della attività di allergologia pediatrica è legata al fatto che non siamo presenti (nella maggior parte dei casi) nei tavoli istituzionali, specie a livello regionale, dove vengono decise le politiche sanitarie. Considerando che la allergia costituisce una delle epidemia del XXI secolo, e che la componente pediatrica è forse quella su cui si può agire per promuovere la prevenzione, le due società come pensano di muoversi per dare una avere visibilità nelle decisioni di politica sanitaria?**

**AM**

L'**EAACI è presente a Bruxelles con un proprio ufficio** da dove ha avviato iniziative a livello della **Commissione Europea** focalizzate a promuovere una aumento di consapevolezza del problema con diversi obiettivi. Il primo è costituito dal conseguimento di un accreditamento ed incremento dei servizi allergologici anche pediatrici, il secondo da una migliore educazione di medici



Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

di primo livello e pazienti, il terzo dalla creazione di reti allergologiche transnazionali con centri hub di eccellenza che lavorano con secondo e primo livello di assistenza. Una costruttiva partnership con le società nazionali consentirà l'implementazione di questa visione armonica nel singolo paese. A questo proposito Roberto, come Presidente SIAIP, rappresenterà la società nel Comitato EAACI delle società europee.

**RB**
La SIAIP ha realizzato un documento specifico sulla prevenzione primaria delle malattie allergiche in collaborazione con SIP e SIPPS, facilmente consultabile nel nostro sito. Questo documento può aiutare ad attuare una politica di prevenzione di ovvia rilevanza.
Proporsi come interlocutore serio. Importanza della certificazione di qualità, in collaborazione con Agenzia Certificatrice di Qualità, nella diagnosi e terapia di malattia allergica attraverso un percorso diagnostico-terapeutico certificato. In tal modo si ha riduzione di costi tramite un'appropriatezza diagnostica-terapeutica, appropriatezza non più autoreferenziale bensì basata e certificata dalla presenza di requisiti oggettivabili di qualità.
Pubblicato a tal proposito da parte della SIAIP il documento "Choosing Wisely", scegliere saggiamente, in Immuno-Allergologia Pediatrica.
Diffusione di tutto questo e delle altre iniziative tramite ufficio stampa che divulga le nostre attività tramite mezzi di informazione (carta stampata, radio, televisione) assieme al nostro sito web e alla nostra Rivista sempre con correttezza metodologica-scientifica e deontologica-morale finalizzata al servizio e al bene dei bambini con patologia immuno-allergologica.
Tutto questo è fondamentale per far diventare sempre di più la SIAIP un interlocutore serio, propositivo e indispensabile negli indirizzi e nelle decisioni che gli organi amministrativi-politici preposti promuovono e realizzano nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia della patologia immuno-allergologica in età pediatrica.

**GR: In Germania, sotto l'egida del servizio sanitario tedesco, sono presenti iniziative educazionali rilevanti: tra queste cito la *School of Anaphylaxis*, dove diverse figure professionali (allergologi pediatri, psicologi e nutrizionisti ...) incontrano i bambini allergici e le loro famiglie per migliorare la gestione dell'approccio farmacologico ma soprattutto la qualità di vita. Sono possibili in Italia iniziative simili? Ci sono progetti in cantiere che possano essere svolti assieme per valorizzare la allergologia pediatrica italiana?**

**AM**
In Italia esistono numerose iniziative a livello regionale non sempre omogenee. Per tale motivo la partecipazione attiva nel Comitato EAACI consentirà di beneficiare dell'esperienza di tutti e comprendere come procedere in modo coordinato con gli altri paesi europei pur nel rispetto degli specifici contesti. Alcuni progetti educazionali multidisciplinari e multiprofessionali possono essere già attivati senza eccessive implicazioni economiche. Il coinvolgimento delle varie figure professionali con valorizzazione degli apporti delle singole discipline è essenziale per una collaborazione proficua, al fine di migliorare concretamente la gestione complessiva del bambino allergico a casa, nell' ambulatorio medico e nei vari contesti della vita quotidiana come la scuola.

**RB**
I programmi educazionali sono molto importanti. Credo che l'esperienze di scambi culturali facilitati con l'entrata nell'EAACI permetterà, come ha detto Antonella, attuale Presidente EAACI, una valorizzazione delle diverse figure professionali e contemporaneamente una migliora qualità nella vita del bambino allergico e della sua famiglia; la SIAIP si avvallerà sicuramente di queste nuove opportunità.

---

**GR: Grazie per l'intervista e buon lavoro.**

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2015 ▪ 4-13

allergologia

# Esofagite eosinofila: una revisione per il clinico

Antonella Cianferoni

*Division of Allergy and Immunology, The Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania; Perelman School of Medicine at University of Pennsylvania, USA*

## Abstract

Eosinophilic Esophagitis (EoE) is a chronic atopic clinical-pathologic disease that causes symptoms such as difficulties in feeding, vomiting, abdominal pain, dysphagia sue to an esophageal dysfunction and/or fibrosis caused by a T helper type 2 (Th2) inflammation triggered often by food allergens. EoE diagnosis is confirmed if the esophageal biopsy shows at least 15 eosinophils per high power field (eos/hpf). Once EoE is diagnosed endoscopically, is very important to treat the local eosinophilic inflammation not only to control symptoms, but also to prevent complications such as esophageal stricture and food impaction. The conventional therapy of EoE is based on the use of topical steroids or food antigen avoidance.

*Key words*
***eosinophilic esophagitis, food allergy, food impaction, dysphagia***

## Abbreviations

APC = cellule presentanti l'antigene, DC = cellule dendritiche, EGD = endoscopia esofago-gastroduodenale, EoE = Esofagite Eosinofilica, eos = eosinofili, GERD = malattia da reflusso gastro-esofageo, HPF = high power field, IL = interleuchine, iNKT = invariant-natural killer cells , LC = cellule di Langerhans, PG2 = prostaglandina D2, PPI = inibitori della pompa protonica, R = recettore, SNP = polimorfismo nucleare, TNFα = tumor necrosis factor alpha, TGFβ = transforming growth factor beta, Th2 = T helper type 2, TSLP = linfopoietina stromale timica.

## Introduzione

Esofagite eosinofila (EoE) è malattia cronica a chiara eziologia atopica che colpisce sia adulti che pazienti in età pediatrica [1 2]. L'EoE è per definizione associata ad un'infiltrazione eosinofila limitata all'epitelio esofageo e, se non trattata, si traduce in fibrosi e disfunzione esofagea [1 2]. L'EoE prima considerata una malattia rara, oggi ha, nei paesi sviluppati, un'incidenza annuale simile a quella del morbo di Crohn [3-6]. Si sospetta l'EoE se si manifestano sintomi cronici di disfunzione e/o fibrosi esofagea. Una volta emerso il sospetto clinico, i pazienti, dopo aver completato una terapia massimale anti-reflusso con inibitori della pompa protonica (PPI),vengono sottoposti a un'endoscopia esofago-gastroduodenale (EGD). La diagnosi EoE è confermata se la biopsia esofagea mostra almeno 15 eosinofili per campo (eos /HPF) come valore di picco in 1 o più biopsie esofagee [7] (Fig.1).

Ci sono molti dati per supportare il fatto che l'EoE sia una malattia ad eziologia atopica;

1) la maggior parte dei pazienti affetti da EoE hanno altre malattie atopiche come la rinite allergica, asma, allergie alimentari IgE mediate e / o dermatite atopica [7];

***Funding: Institutional Support from The Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, and Joint Center for Gastroenterology and Nutrition of CHOP-HUP; and The CHOP Food Allergy Family Research Fund***

***Corrispondenza***

***Antonella Cianferoni***
*The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, 3615 Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104-4399 USA*
*E-mail: cianferonia@email.chop.edu*



Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

2) l'infiammazione esofagea è di tipo T helper 2 (Th2) come in tutte le malattie allergiche [8];
3) studi genetici hanno dimostrato che l'EoE è associata ad uno specificico polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) nel gene della linfopoietina stromale timica (TSLP), situato vicino al cluster di citochine Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) sul cromosoma 5q22 [9-13];
4) EoE è trattata come molte altre malattie atopiche, con una combinazione di steroidi topici e/o eliminazione dell'allergene alimentare [2 7 14-18].

La diagnosi e il trattamento della EoE richiede un impegno multidisciplinare con il coinvolgimento di allergologi, gastroenterologi e nutrizionisti. Le attuali opzioni di trattamento non sono specifiche, hanno un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie e sono associate ad importanti effetti collaterali. Pertanto molte linee di ricerca sono in atto per creare nuovi indirizzi a strategie terapeutiche specifiche per il trattamento di questa malattia sempre più diffusa.

La storia naturale della malattia è sconosciuta, ma si ritiene che nella stragrande maggioranza dei casi sia cronica. Infatti, pazienti persi al follow up clinico e che una volta diagnosticati hanno optato di non seguire il trattamento consigliato si ripresentano dopo qualche anno con segni di disfagia più severa e non hanno risoluzione spontanea [1].

## Epidemiologia

Ad oggi l'EoE è stata segnalata in bambini e adulti provenienti da tutti i continenti, ma l'incidenza più alta è riportata nel mondo occidentale dove si ha facile accesso all'EGD per fare una diagnosi definitiva e dove si ha un'alta prevalenza di malattie atopiche [4 19].

La reale incidenza e la prevalenza di EoE non è del tutto nota, dal momento che i codici ICD 9 specifici sono stati introdotti solo nel 2009, ma negli Stati Unti si stima che abbia una prevalenza di 56,7 /100.000, con un picco massimo di prevalenza intorno ai 35-39 anni [19]. La prevalenza dell'EoE, descritta per la prima volta nel 1968, ha registrato una rapida espansione dal 2000 in poi, tanto che alcuni autori parlano di un'esplosione della prevalenza della malattia [4 5].

È interessante, inoltre, notare che l'EoE ha un'incidenza significativamente più alta nel sesso maschile sia in età pediatrica che negli adulti, con un rapporto maschi-femmine di 3: 1 [20]. Spesso infatti un altro membro di sesso maschile è affetto dalla malattia e avere un fratello affetto aumenta il rischio di sviluppare la malattia di circa 80 volte rispetto alla popolazione generale [21].

## Diagnosi

Il primo passo per sospettare l'EoE è di sospettare, attraverso una storia clinica dettagliata, la presenza di possibili sintomi (Fig. 1). I sintomi tendono a variare in diversi gruppi di età: nei pazienti più giovani la malattia in genere si presenta come manifestazione di disfunzioni nella motilità esofagea, mentre negli adulti come manifestazione della fibrosi esofagea [8 16 22]. Pertanto i sintomi di presentazione più comuni nel bambino piccolo sono ritardo di crescita, difficoltà di alimentazione (ad esempio arresto nella progressiva introduzione di alimenti solidi o rifiuto di determinati alimenti), sintomi di reflusso gastro esofageo (GERD) non responsivi alla terapia con PPI [23]. Nei bambini più grandicelli si hanno invece dolori addominali e vomito frequente [23]. Mentre in ragazzi ed adulti le manifestazioni cliniche più comuni sono la disfagia e l'occlusione esofagea da bolo alimentare (*food impaction*) [22].

La disfagia tende a diventare ingravescente con l'età e la durata della malattia. Inizialmente è lieve e si manifesta solo come cambiamento nelle abitudini alimentari (evitamento carne, eccessiva masticazione e necessità di bere durante i pasti), ma successivamente diventa sempre piu grave (assunzione solo di alimenti morbidi, occlusione esofagea da bolo alimentare).

Dopo un'occlusione da bolo alimentare è facile diagnosticare l'EoE, più difficile è invece cogliere la presenza di segni di disfagia lievi, tanto più, perché data l'alta familiarità della malattia, i pazienti e i loro genitori possono non essere consapevoli che il loro modo di mangiare non è un comportamento alimentare universale.

Una volta che la EoE viene sospettata clinicamente, occorre procedere a fare una EGD per una conferma diagnostica e per poi monitorare i risulati del trattamento [7] (Fig. 1). Devono essere prelevate almeno 4 biopsie dall'esofago prossimale e distale poiché l'infiammazione eosinofila si manifesta in modo diso-

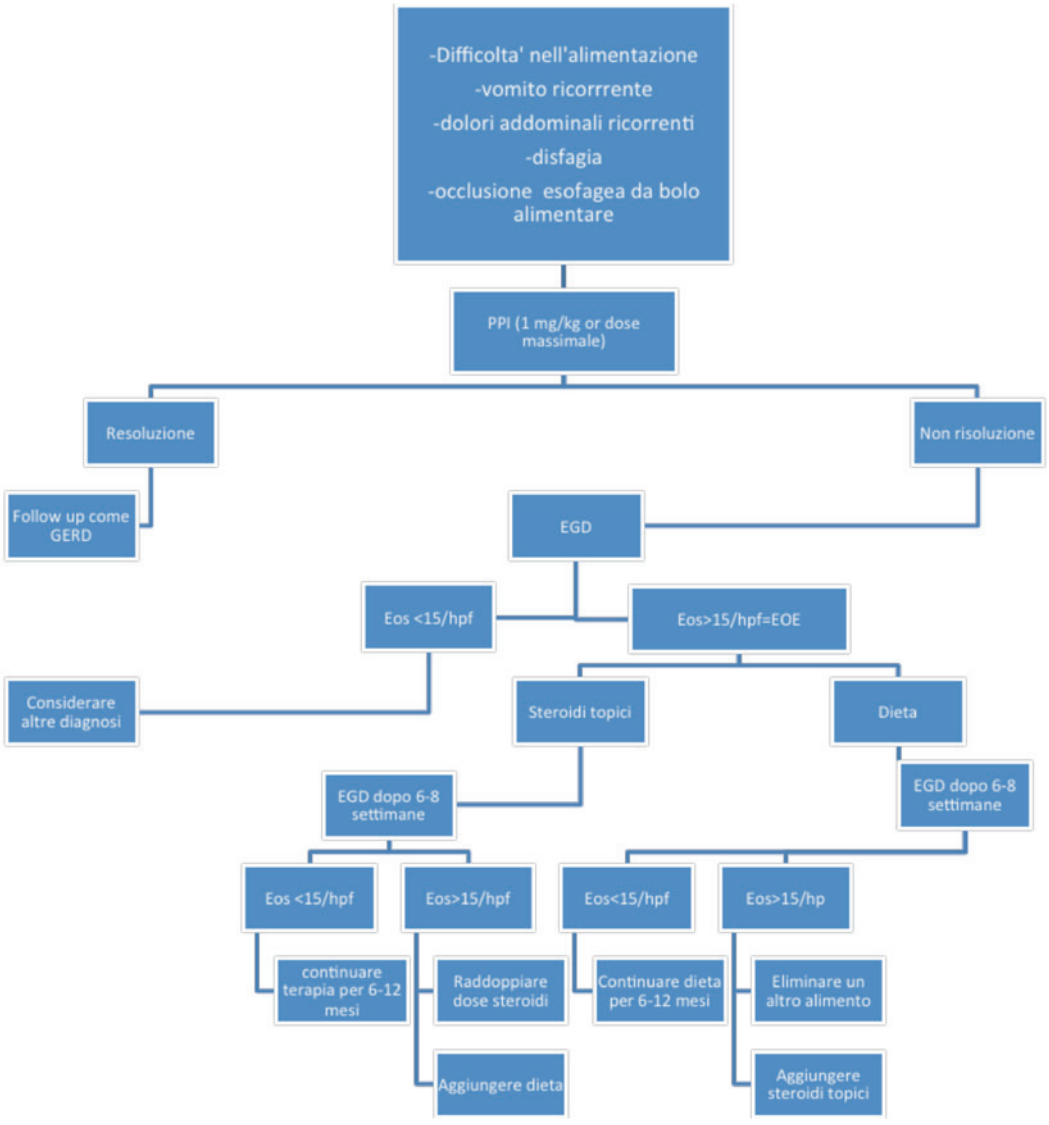



**Figura 1.** Percorso diagnostico terapeutico nel trattamento dell'Esofagite Eosinofila.

mogeneo, con zone epiteliali infiammate alternate a zone epiteliali normali [24]. Anche se macroscopicamnete l'esofago è normale si devono comunque prelevare biopsie per confermare o escludere la presenza di eosinofili [10]. All'EGD macroscopicamente si possono osservare aree di corrugamento, placche mucose bianche, trachealizzazione esofagea, restringimento esofageo, stenosi, strappi della mucosa [7]. L'EoE viene diagnosticata se vengono rilevati almeno 15 eos / HPF in almeno una biopsia esofagea, con eosinofilia limitata all'esofago [7]. Microscopicamente, in aggiunta a eosinofilia, le biopsie possono mostrare stratificazione epiteliale superficiale, microascessi eosinofili, granuli eosinofili extracellulari, iperplasia delle cellule basali, spazi intercellulari dilatati e fibrosi della lamina propria [24].
L'esofago, a differenza di tutto il resto del sistema gastrointestinale, è classicamente privo di eosinofili [24]. Le due sole patologie associate a eosinofilia esclusivamente esofagea sono l'EoE e l'EoE responsiva a trattamento con PPI e GERD [24]. Pertanto per fare diagnosi

di EoE, prima di eseguire una EGD diagnostica o di sorveglianza, tutti i pazienti devono essere trattati con PPI ad alto dosaggio (cioè 20-40 mg 2 volte al giorno in adulti e 1 mg/kg due volte al giorno nei bambini-tabella 2) per 8-12 settimane [7].
Al momento solo con un EGD si può fare la diagnosi e seguire il follow-up di una EoE perché sintomi, biomarcatori o altri elementi patognomonici non sono sufficientemente specifici o sensibili e non possono sostituire l'EGD per il monitoraggio e la diagnosi della malattia [7].

## Patogenesi

Pur essendo una malattia relativamente nuova, vi è stato un rapido avanzamento nella comprensione della patogenesi [8] (Fig. 2). La comunità scientifica concorda che nell'EoE l'infiammazione eosinofila sia dovuta ad una flogosi di tipo Th2 scatenata dal rilascio di TSLP da parte delle cellule epiteliali esofagee in soggetti geneticamente predisposti(8). Si ritiene che le citochine Th2 (IL-13, IL-5, IL-4, IL-10, TSLP) siano responsabili dell'infiammazione osservata nella EoE, in quanto [8 25-31]:

1) inducono un aumento della risposta Th2 da parte di cellule T, basofili, mastociti e iNKTs;
2) migliorano la sopravvivenza e l'attivazione di eosinofili;
3) sono responsabili per i cambiamenti fibrotici osservati nel'epitelio esofageo infiammato.

Comunque la citochina chiave nella patogenesi EoE è la TSLP, che orchestra l'infiammazione Th2 [9 10 30-33]. La TSLP è una citochina secreta principalmente dalle cellule epiteliali della pelle, intestino e polmone in risposta a segnali di pericolo, agenti infettivi, citochine Th2 e allergeni ambientali. La TSLP attiva l'infiammazione di tipo Th2 direttamente promuovendo la secrezione di citochine da cellule infiammatorie come basofili, cellule T, iNKTs, mastociti o, indirettamente, inducendo la maturazione e l'attivazione delle cellule dendritiche (DC) coinvolte nella differenziazione delle cellule CD4 + T naive in cellule Th2 [32] (Fig. 2). Il gene TSLP è localizzato sul cromosoma 5q22.1 vicino al cluster delle citochine Th2. SNPs sul gene TSLP sono stati correlati con alti livelli di TSLP e alla presenza malattie atopiche come l'eczema, asma, rinite allergica [32]. In particolare TSLP è aumentata in biopsie esofagee di soggetti affetti da EoE, specialmente se portatori di un particolare SNP collocato sul Cromosoma 5q22.1 [9 10 32]. In un nuovo modello sperimentale murino di EoE l'inibizione di TSLP porta alla risoluzione della malattia e pertanto TSLP rappresenta un possibile target farmacologico per il trattamento specifico della malattia [31 32]. Bloccare TSLP potrebbe essere un modo per abolire la risposta Th2 nel suo insieme, dal momento che le citochine Th2 sembrano esercitare funzioni ridondanti, in quanto hanno molti effetti simili. Infatti strategie terapeutiche basate sull'abolizione di una singola citochina non si sono sufficienti per trattare EoE. Per esempio la somministrazione anti-IL5 in pazienti sia adulti che pediatrici con EoE, si è rivelata inefficace [34-37].
Come in altre malattie atopiche l'infiammazione cronica tipica dell'EoE porta ad un rimodellamento esofageo che può portare allo sviluppo di stenosi irreversibili [38]. In questo contesto è interessante notare come l'incidenza di occlusione esofagea da bolo alimentare sia aumentata drammaticamente negli ultimi 5-10 anni in parallelo con il sostanziale aumento dell'incidenza di EoE [39] e che in pazienti adulti, EoE è la causa più comune dell'occlusione da bolo alimentare [39 40].

## Fattori eziologici

Nella maggior parte dei pazienti la causa dell'EoE è alimentare; sono alimenti che scatenano un'infiammazione locale eosinofila con un meccanismo non-IgE mediato [8 18 41 42]. In una coorte di 315 pazienti del *Children's Hospital of Philadelphia* sono stati studiati gli allergeni alimentari più comuni che causano la EoE basandosi sulla conferma bioptica (risoluzione dell'eosinofilia con l'eliminazione dell'alimento e riscatenamento con la sua reintroduzione). Il latte, grano, uova, carne di manzo, pollo e soia sono gli alimenti scatenanti più comuni in una popolazione pediatrica [18]. Questi dati sono molto simili a quella di altri studi sia in popolazioni pediatriche che adulte [43 44].
Si ritiene che gli allergeni alimentari inducano EoE con un meccanismo indipendente dalle IgE basandosi su molteplici fatti:

1) topi che non esprimono IgE possono sviluppare lo stesso EoE [31];
2) la terapia con anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab) è inefficacie nel trattamento della EoE [45];
3) l'immunoterapia orale per allergeni alimentari come

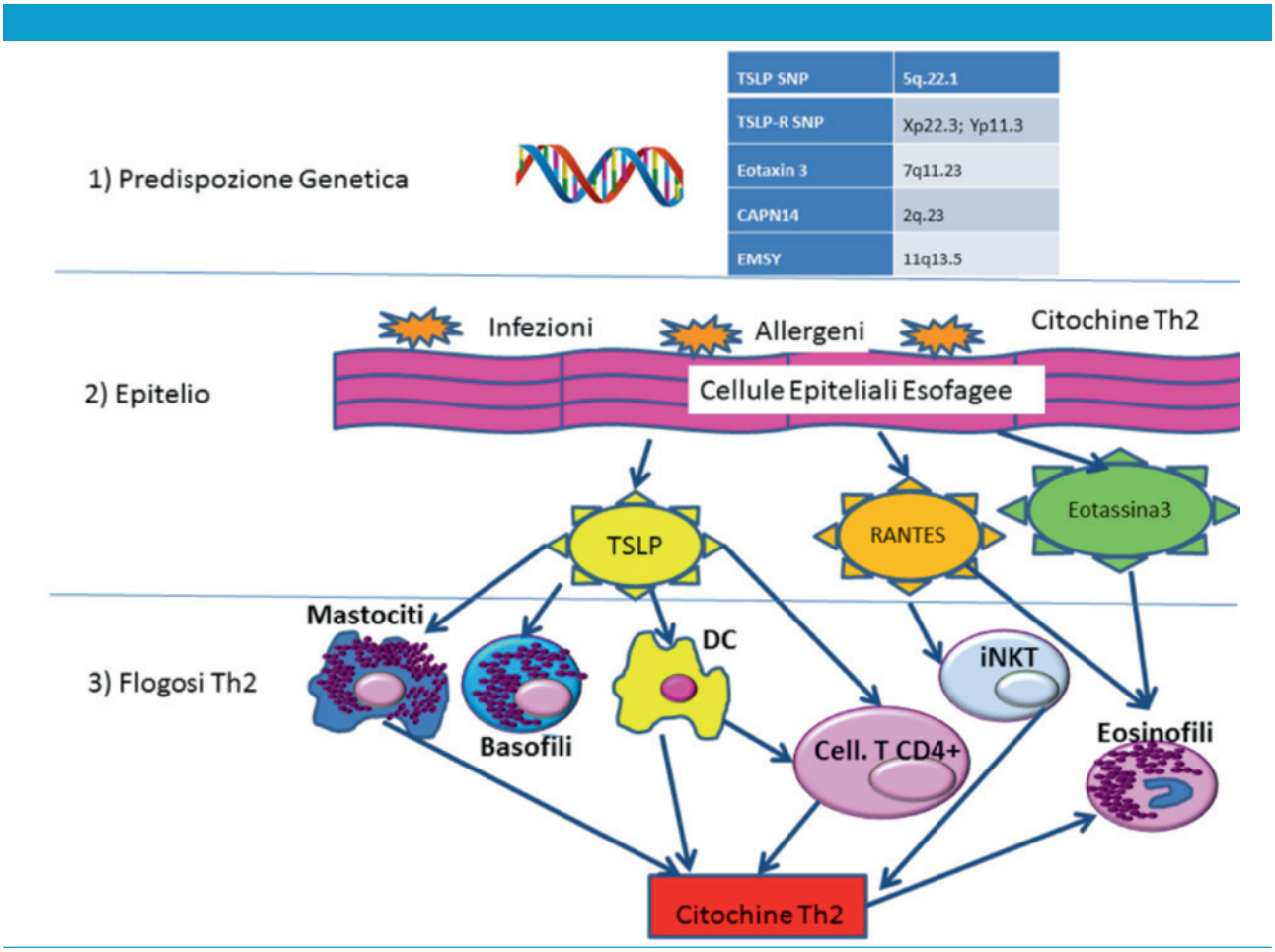



**Figura 2.** Schema grafico della patogenesi della Esofagite Eosinofila.

il latte, usata per ottenere la desensibilizzazione ad allergeni alimentari nell'allergia IgE-mediata, causa EoE nel 10-20% dei pazienti [46];

4) bambini con allergia alimentare IgE-mediata che acquisiscono tolleranza spontanea e reintroducono gli alimenti nella dieta, più tardi possono sviluppare EoE agli stessi alimenti [41].

Non è quindi sorprendente che, test per l'allergia alimentare IgE-mediata, quali skin prick test (SPT) o IgE sieriche specifiche, non siano efficaci nell'identificazione definitiva degli alimenti causali nella EoE [43 47 50]. Per alcuni alimenti l'affiancamento al rilevamento delle IgE specifiche con patch test (APT), che mettono in evidenza risposta specifica-T-linfociti mediata per un determinato allergene, può contribuire a determinare gli alimenti causali [47-49].

Alcuni dati suggeriscono che aeroallergeni possono svolgere un ruolo causale nello sviluppo della EoE nell'uomo [51 52]. Infatti la sensibilizzazione ad allergeni inalanti aumenta con l'età, specialmente dopo 4 anni, mentre diminuisce con l'età la sensibilizzazione ad allergeni alimentari [53 54]. Quindi, ci potrebbe essere un ruolo più forte per aeroallergeni in adulti e per gli allergeni alimentari nei bambini, anche se nessuno studio ha affrontato tale questione e la letteratura sul ruolo di aeroallergeni in EoE resta limitata.

## Trattamento

Come in molte malattie allergiche l'attuale gestione del EoE si basa sull'uso di steroidi per sopprimere l'infiammazione e / o diete di esclusione degli allergeni alimentari scatenanti l'EoE [17 55].

## Steroidi

Gli steroidi orali, sono molto efficaci nel risolvere rapidamente l'infiammazione esofagea eosinofila (prednisone 1,5 -2 mg/kg/die per un massimo di 40-60 mg al giorno per 2-4 settimane); tuttavia sono ben noti gli effetti collaterali quando utilizzato per lunghi periodi di tempo e, dopo la sospensione, l'infiammazione torna invariata [56]. Dal momento che l'EoE è una malattia cronica, steroidi per via orale non sono indicati nella gestione quotidiana della malattia e devono essere riservati solo per i casi di emergenza, quali disfagia grave, ricovero in ospedale, perdita di peso [17]. Steroidi orali dovrebbero essere sospesi per 6-8 settimane prima della endoscopia per la diagnosi o il follow-up [17] (Tab. I).

Corticosteroidi topici usati per via orale invece che per per via inalatoria, come fluticasone o budesonide hanno una bassa biodisponibilità, meno possibilità di effetti collaterali sistemici e sono considerati "ad azione topica" [17] (Tab. I). Dopo la somministrazione di steroidi per uso topico nessun cibo o bevande è consentito per 30 minuti. Essi sono molto efficaci, anche se non allo stesso modo di quelli orali, e inducono una risoluzione dell'EoE fino al 90% dei pazienti a seconda dei diversi studi [15 57 58]. Alla loro sospensione si può avere un rapido ritorno della malattia. Il fluticasone propionato viene somministrato con un inalatore predosato senza distanziatore (110 mcg x 2 puff due volte al giorno per i bambini con età inferiore a 10 anni, e 220 mcg x 2 puff due volte al giorno per i bambini > 10 anni) [15 57 58]. I corticosteroidi per aerosol possono essere più difficili da ingerire per i bambini , in quanto sono spesso di gusto amaro e richiedono la somministrazione due volte al giorno.

La Budesonide viene somministrata come spray (200-400 mcg x 2 volte die) o in forma gelificata (per ora non disponibile in Italia): la dose di budesonide ingerita nei bambini di età inferiore ai 10 anni è di solito 1 mg/die e 2 mg/die in coloro che sono più grandi di 10 anni di età [59 60]. Gli steroidi topici hanno dimostrato di essere sicuri anche se gli studi hanno analizzato il loro effetto per trattamenti della durata di circa 1 anno. L'unico effetto collaterale importante è la candidosi esofagea od orale (riportata in circa 10% dei pazienti) [15]. Tuttavia non ci sono studi sugli effetti collaterali di un uso a lungo termine di steroidi topici, specialmente sulla crescita e la densità ossea. Dall'esperienza derivata dalla terapia dell'asma con steroidi topici è noto che dosi moderate o elevate di steroidi topici come quelle usate per trattare l'EoE, sono associate con una significativa riduzione della crescita nei bambini e una riduzione della densità ossea [61-64].

Protocolli per la riduzione progressiva fino a trovare la dose minimina efficace non sono standardizzati, ma una volta provato il controllo della malattia per 1-2 anni con le dosi sopraindicate, si può tentare una riduzione. Tale riduzione deve essere seguita, se i sintomi non sono ritornati dopo 8 -10 settimane, da un controllo EGD.

## Dieta

È stato ampiamente dimostrato che specifici alimenti causano la EoE e trattamenti dietetici sono efficaci e clinicamente usati per la gestione della EoE [17 55]. Attualmente si usano 3 diversi approcci nel trattamento della EoE con la dieta:

1) una dieta basata solo sull'assunzione di miscele di aminoacidi (dieta elementare);
2) l'eliminazione di specifici alimenti sulla base di test allergologici (dieta specifica);
3) eliminazione empirica di 4-9 allergeni alimentari più comuni; spesso vien eseguita una eliminazione di sei alimenti: latte vaccino, uova, soia, grano, arachidi/frutta secca, e frutti di mare [17 55].

Tutti e tre i metodi hanno dimostrato di essere efficaci e il regime prescelto dovrebbe essere basata sul singolo paziente [17 18 43 44 47 55 65].

La dieta elementare fatta con esclusiva assunzione di miscele di aminoacidi è il trattamento più efficace con risoluzione istologica e clinica in più del 95% dei pazienti pediatrici e adulti [65]. Tuttavia le diete elementari sono molto difficili da stabilire, spesso richiedono l'alimentazione con sondino nasogastrico o tubo gastrico per raggiungere l'obiettivo calorico, hanno scarsa palatabilità e sono difficili da mantenere a lungo termine [55]. Possono però essere usate con successo quando si voglia una risoluzione rapida non farmacologica della malattia o per meglio capire gli alimenti scatenanti soprattutto nel caso di allergie alimentari multiple quando l'eliminazione di un numero limitato di alimenti [2-6] non ha portato alla risoluzione della patologia [55]. Una volta provata la risoluzione endoscopica della EoE con dieta elementare si puo fare una reintroduzione graduale degli alimenti partendo da alimenti a basso rischio (vegetali a foglia e frutta) per poi passare a alimenti a medio rischio (patate, legumi, noci,

**Tabella I.** Terapia farmacologica.

| | Nome farmaco | Dose < 10 anni | Dose > 10 anni | Max dose | Durata |
|---|---|---|---|---|---|
| Inibitori pompa | | | | | 6-8 settimane prima di ogni EGD e prolungata se c'è GERD coesistente |
| | Omeprazolo | 1mg/kg due volte al dì | 1mg/kg due volte al dì | 40mg due volte al dì | |
| | Lansoprazolo | 1mg/kg due volte al dì | 1mg/kg due volte al dì | 60 mg una volta al dì | |
| | Esomeprazolo | 1mg/kg una volta al giorno | 1mg/kg una volta al giorno | 40 mg una volta al giorno | |
| Steroidi | | | | | Almeno 6-8 settimane prima di ogni EGD di controllo e poi 1-2 anni-necessari talvolta per molti anni |
| | Fluticasone | 220 mcg due volte al dì | 440 due volte al dì | 880 due volte al dì | |
| | Budesonide viscosa (non presente in Italia) | 1 mg una volta al giorno | 2 mg una volta al giorno | 2 mg due volte al giorno | |
| | Prednisone | 1 mg/kg due volte al di' | 1 mg/kg due volte al dì | 30 mg due volte al dì | |

noccioline, pesci,) e per ultimi alimenti ad alto rischio (latte, grano, uovo, carni e soia) [55].

Le diete di eliminazione basate sulla rimozione degli allergeni alimentari più comuni o degli alimenti positivi a SPT o APT (diete di eliminazione mirate) hanno un simile tasso di miglioramento che varia tra il 70 e l'80% a seconda degli studi sia nella popolazione pediatrica che adulta [43 44].

Il ruolo di SPT e APT per stabilire la dieta negli adulti è limitato dal fatto che la positività degli SPT ad allergeni alimentari è rara, mentre è frequente la positività per allergeni ambientali [43]. Nei pazienti pediatrici, sono stati riportati studi più completi [18 47]. Circa due terzi dei bambini con EoE hanno SPT positivi per almeno un allergene alimentare, ma il loro valore predittivo positivo (VPP) è scadente, soprattutto per gli alimenti fondamentali come latte e grano [18 47]. Per aumentare il VPP dei test cutanei nel predire il cibo che innesca l'EoE, si possono usare gli APT, tipicamente utilizzati per la diagnosi di allergie non-IgE come dermatite da contatto o dermatite atopica. Nella valutazione della allergia alimentare gli APT sono stati più studiati nella dermatite atopica, dove in alcuni studi si sono rivelati migliori per l'identificazione delle reazioni tardive nei bambini con sintomi gastrointestinali ed eczema [66-68]. Tra i 361 bambini con EoE, 77% dei pazienti, che aveva eliminato i cibi in base ai risultati degli SPT, ha avuto la risoluzione della malattia [47-49].

Per le diete di eliminazione non guidate dai test allergologici, spesso si elimina empiricamente il latte, o il latte e il grano; se non si ha una risoluzione si procede con SPT e APT ( in caso di SPT negativo). Si eliminerano quindi alcuni degli alimenti positivi basandosi sulla storia alimentare e clinica del paziente. Tipicamente l'EoE è scatenata da alimenti assunti regolarmente ed in discrete quantità; alimenti assunti saltuariamente e/o in minime quantità non sono in genere responsabili [17 55].

Dopo 8 settimane di dieta solitamente viene fatta una EGD per verificare l'efficacia della dieta (Fig. 1). Se una dieta è efficace, cioè il paziente evita il cibo a cui è allergico, la EGD dovrebbe mostrare una riduzione degli eosinofili (< 10-15 eos / HPF) nella biopsia esofagea. L'obiettivo del trattamento dietetico è di mantenere la remissione della malattia con la dieta meno restrittiva, quindi si raccomanda una lenta reintroduzione di alimenti eliminati [17 55]. Per alimenti ad alto rischio allergizzante come latte, soia, frumento, uova,

carni si consiglia di reintrodurre un alimento alla volta e ogni reintroduzione alimentare deve essere seguite da un EGD ripetute circa 2 mesi dopo l'introduzione di cibo [17 55]. Più alimenti, ma di minore allergenicità, possono essere introdotti (uno ogni 2-4 settimane) prima di eseguire la verifica endoscopica. Un alimento che reintrodotto innesca una riattivazione della malattia (> 15eos/HPF), è considerato responsabile e dovrebbe essere rimosso definitivamente dalla dieta [17 55].
Tuttavia mantenere per lungo periodo una dieta non è facile: gli allergeni più difficili da rimuovere sono le proteine di latte e grano, perché sono presenti costantemente nelle diete della maggioranza dei bambini. Nella nostra esperienza clinica e dai dati non pubblicati, la loro rimozione non solo ha il maggiore impatto nutrizionale, ma può ridurre in modo significativo la qualità della vita dei pazienti [17 55]. Quindi si consiglia una valutazione nutrizionale da un dietista esperto in allergia alimentare per tutti i pazienti trattati con qualsiasi tipo di diete di eliminazione prolungata [17 55]. Con i trattamenti dietetici si ottiene la remissione della malattia con tasso di successo simile all'uso di farmaci. Soprattutto in pediatria, dove gli effetti collaterali degli steroidi sono in genere più gravi e la somministrazione del farmaco è spesso problematica, la dieta è un'opzione terapeutica interessante. Ancora più interessante è il fatto che i pochi bambini che sono stati riportati a superare veramente la malattia, sono stati tutti trattati con dieta [1]. Eliminazione dietetica dovrebbe essere considerata quindi in tutti i bambini con diagnosi di EoE e negli adulti motivati, in particolare le donne a rischio di osteoporosi.

## Dilatazione esofagea

La fibrosi e le stenosi esofagee sono note complicazioni dell'EoE. La dilatazione endoscopica delle stenosi esofagee è una procedura comune eseguita negli adulti con EoE per fornire sollievo sintomatico a breve termine. Tuttavia dovrebbe essere utilizzata solo in situazioni di emergenza o solo se i pazienti hanno fallito la terapia dietetica e medica. Infatti è importante ricordare che la fragilità della mucosa esofagea è una caratteristica nota della EoE e le dilatazioni meccaniche nell'EoE sono associate ad un aumentato rischio di complicanze tra cui dolore, sanguinamento e perforazione esofagea [17].

## Conclusioni

L'EoE è una condizione clinico-patologica caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea e eosinofilia limitata all'esofago, in assenza di reflusso acido gastro- esofageo.È caratterizzata da un'infiammazione cellulare di tipo Th2 spesso scatenata da allergeni alimentari in individui predisposti geneticamente. Ci sono due principali strategie di trattamento clinico accettate per l'EoE: eliminazione dietetiche e terapia con corticosteroidi. Con l'aumento della nostra comprensione della patogenesi EoE, è logico prevedere che in futuro ci saranno opzioni più specifiche di trattamento per questa malattia in rapido aumento.

### *Bibliografia*


1 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:30-6.

2 Straumann A. Eosinophilic esophagitis: a bulk of mysteries. Dig Dis 2013;31:6-9.

3 Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? J Allergy Clin Immunol 2005;115: 418-9.

4 Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. Arch Dis Child 2006;91:1000-4.

5 van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. Neurogastroenterol Motil 2013;25:47-52 e45.

6 Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1349-1350 e1345.

7 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20 e26; quiz 21-22.

8 Merves J, Muir A, Modayur Chandramouleeswaran P, et al. Eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112:397-403.

9 Sleiman PM, Wang ML, Cianferoni A, et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci. Nat Commun 2014;5:5593.

10 Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. Nat Genet 2010;42:289-91.

11 Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. Nat Genet 2014;46:895-900.

12 Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2014;126:160-5 e3.

13 Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic and epigenetic underpinnings of eosinophilic esophagitis. Gastroenterol Clin North Am 2014;43:269-80.

14 Cianferoni A, Spergel JM. Immunotherapeutic approaches for the treatment of eosinophilic esophagitis. Immunotherapy 2014;6:321-31.

15 Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2014;147:324-33 e5.

16 Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, et al. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:114-121.

17 Greenhawt M, Aceves SS, Spergel JM, et al. The management of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:332-340; quiz 341-332.

18 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J Allergy Clin Immunol 2012;130,:461-7 e5.

19 Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:589-96 e1.

20 Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, et al. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:415-9.

21 Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med 2004;351:940-1.

22 Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology 2007;133:1342-63.

23 Liacouras CA, Spergel J, Gober LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. Gastroenterol Clin North Am 2014;43:219-29.

24 Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2008;18:59-71; viii-ix.

25 Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1292-300.

26 Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). Clin Exp Allergy 2005;35:1096-103.

27 Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1054-9.

28 Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. J Clin Invest 2006;116:536-47.

29 Jyonouchi S, Smith CL, Saretta F, et al. Invariant natural killer T cells in children with eosinophilic esophagitis. Clin Exp Allergy 2014;44:58-68.

30 Siracusa MC, Saenz SA, Wojno ED, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated extramedullary hematopoiesis promotes allergic inflammation. Immunity 2013;39:1158-70.

31 Noti M, Wojno ED, Kim BS, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. Nat Med 2013;19:1005-13.

32 Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. Expert Rev Clin Immunol 2014;10:1463-74.

33 Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. Nature 2011;477:229-33.

34 Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2012;129:456-63, 463 e1-3.

35 Conus S, Straumann A, Simon HU. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy does not alter IL-5 receptor alpha levels in patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:269; author reply 269-70.

36 Conus S, Straumann A, Bettler E, et al. Mepolizumab does not alter levels of eosinophils, T cells, and mast cells in the duodenal mucosa in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2010;126:175-7.

37 Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Gut 2010;59:21-30.

38 Aceves SS, Ackerman SJ. Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:197-211, xiii-xiv.

39 Crockett SD, Sperry SL, Miller CB, et al. Emergency care of esophageal foreign body impactions: timing, treat-

ment modalities, and resource utilization. Dis Esophagus 2013;26:105-12.

40 Desai TK, Stecevic V, Chang CH, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. Gastrointest Endosc 2005;61:795-801.

41 Maggadottir SM, Hill DA, Ruymann K, et al. Resolution of acute IgE-mediated allergy with development of eosinophilic esophagitis triggered by the same food. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1487-9, 1489 e1.

42 Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2013;131:813-4.

43 Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al., Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology 2012;142:1451-59 e1451; quiz e1414-1455.

44 Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1097-102.

45 Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. Eur J Pediatr 2011;170:1471-4.

46 Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1155-7.

47 Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:336-43.

48 Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:363-8.

49 Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2007;119:509-11.

50 Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. Gastroenterol Clin North Am 2007;36:75-91, vi.

51 Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, et al. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. Clin Exp Allergy 2005;35:1423-31.

52 Simon D, Marti H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1090-2.

53 Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:99-106; quiz 107-109, 117.

54 Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. Immunol Allergy Clin North Am 2010;30:269-80.

55 Spergel JM, Shuker M. Nutritional management of eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2008;18:179-94; xi.

56 Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:380-5.

57 Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:568-75.

58 Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. Gastroenterology 2002;122:1216-25.

59 Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2010;139:418-29.

60 Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, et al. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2005;116:705-6.

61 Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med 2012;367:904-12.

62 Turpeinen M, Pelkonen AS, Nikander K, et al. Bone mineral density in children treated with daily or periodical inhaled budesonide: the Helsinki Early Intervention Childhood Asthma study. Pediatr Res 2010;68:169-73.

63 Sorva R, Tahtela R, Turpeinen M, et al. Changes in bone markers in children with asthma during inhaled budesonide and nedocromil treatments. Acta Paediatr 1996;85;1176-80.

64 Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, et al. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90:808-15.

65 Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. Am J Gastroenterol 2003;98:777-82.

66 Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1996;97:9-15.

67 Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. Allergy 1997;52:755-9.

68 Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2005;5:86-90.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2015 ▪ 14-19

allergologia

# Il punto sull'atopy patch test per alimenti nel bambino

Alberto Martelli[1]

Roberto Berni Canani[2]

*[1] UOC Pediatria, Ospedali di Garbagnate Milanese e Bollate, Azienda Ospedaliera G. Salvini;*
*[2] UO di Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Università degli Studi di Napoli, Federico II*

*Parole chiave*
***Atopy patch test, allergia alimentare, Non IgE***

***Corrispondenza***

***Alberto Martelli***
*agmartelli@aogarbagnate.lombardia.it*

***Roberto Berni Canani***
*berni@unina.it*

Significato e accuratezza diagnostica dell'atopy patch test (APT) nel bambino con allergia alimentare (AA) sono ancora dibattuti. Proprio per questo motivo abbiamo preferito fare il punto su questo test diagnostico con uno schema "a sfavore (Alberto Martelli, **AM**) e "a favore" (Roberto Berni Canani, **RBC**)". Buona lettura.

## 1) Pensi che gli APT debbano solo essere confinati in ambito di ricerca o possano entrare nella pratica clinica?

### AM

Penso che l'APT non sia ancora pronto per essere utilizzato nel quotidiano della nostra diagnostica dell' allergia alimentare (AA) non-IgE mediata. Dopo i primi entusiasmi, il test è stato molto ridimensionato nel suo significato specie in virtù dei risultati davvero dissimili osservati. L'accuratezza diagnostica degli APT, riportata in una recente review sull'argomento, e che riporto in Tabella I, mostra una variabilità troppo ampia al punto che un PPV di 12-40% per l'arachide è inferiore alla probabilità del 50% che avviene con il testa o croce del lancio di una monetina [1]. Anche il valore predittivo positivo (PPV) che varia dallo 0 al 100% esprime un'esagerata variabilità del dato. I tentativi di standardizzazione dell'APT sono stati proposti ma la letteratura non si è mai univocamente allineata a questi.
Anche i recenti practice parameter, al "summary statement 35" ribadiscono che l'uso routinario degli APT per alimenti non è raccomandato[2].

### RBC

Gli APT sono già di fatto entrati nella pratica clinica in molti centri di gastroenterologia e allergologia pediatrica in Europa e in USA, anche se cautela viene ancora raccomandata nelle più recenti raccomandazioni sul management dell'AA [2-4]. Bisogna però evidenziare alcuni punti essenziali:

1. Al pari degli SPT, gli APT sono solo un test di screening allergologico, non un test diagnostico di AA. Possono essere di ausilio in alcuni casi per individuare una sensibilizzazione non per confermare una diagnosi di AA.
2. Gli APT trovano spazio nell'approccio al bambino con sospetta AA non-IgE mediata, non è quindi corretto valutare la loro accuratezza diagnostica



Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Tabella I.** APT per i diversi alimenti. Variabilità di sensibilità, specificità, PPV e NPV (da Edwards et al., 2014 [1], mod.).

| Alimento | Sensibilità | Specificità | PPV | NPV |
|---|---|---|---|---|
| Latte vaccino | 0 - 95% | 58 - 100% | 0 - 100% | 21 - 99% |
| Grano | 0 - 90% | 32 - 100% | 0 - 100% | 60 - 93% |
| Uovo | 25 - 88% | 73 - 100% | 39 - 100% | 43 - 99% |
| Soia | 23 - 75% | 86 - 93% | 30 - 67% | 82 - 95% |
| Arachide | 50 - 100% | 82 - 94% | 12 - 40% | 96 - 100% |

valutando insieme soggetti con AA IgE mediata e non–IgE mediata

3. La gran parte dei lavori utilizzati nella revisione citata da AM [1] sono stati effettuati prima della standardizzazione della metodica proposta nel 2006. La grande eterogeneità riguardo tecnica utilizzata, metodologia di interpretazione, disegno dello studio, popolazione studiata sono probabilmente alla base della grande variabilità evidenziata in questa revisione e in altri lavori. Nella stessa revisione viene riportata la procedura standardizzata proposta dall'EAACI [5] che sicuramente limita di molto la grande variabilità di tecniche riportate per lungo tempo in letteratura. In Tabella II riporto i punti chiave per l'esecuzione dell'APT con tecnica standardizzata [5 6].

## 2) Quali sono le caratteristiche del bambino che dovrebbe essere sottoposto all'APT?

### AM

Credo che nuovi studi siano necessari per meglio definire in quali fenotipi di AA non-IgE mediata (dermatite atopica, esofagite eosinofilica, ecc.) gli APT possano essere utili al fine diagnostico. Anche se una recentissima revisione [7] non ha ancora chiarito il ruolo degli APT nell' esofagite eosinofilica, il test, se confermata la sua utilità, potrebbe rendere meno accidentato il percorso diagnostico/dietoterapeutico di questi bambini. Utile sarebbe anche verificare se, nel bambino con dermatite atopica, la risposta degli APT cambi se la sua dermatite è in quel momento quiescente oppure se è in fase di attività. Anche nella sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari (FPIES) è stato ipotizzato un tentativo, per ora senza successo, di verificare se l'APT potesse predire i tempi dell'avvenuta tolleranza [1]. Non c'è dubbio però che, anche in prospettiva, gli APT con alimenti possano essere un test indicato nel solo sospetto di AA non-IgE mediata.

### RBC

Gli APT andrebbero effettuati nel paziente con sospetta AA non-IgE mediata (con SPT negativi) e necessità di individuare l'alimento/gli alimenti potenzialmente responsabile/i. Mi riferisco al paziente che presenta una tipica reazione non-IgE mediata dopo assunzione di un pasto contenente diversi allergeni alimentari, un paziente con patologia eosinofilica del tratto GI (esofagite eosinifila *in primis*) potenzialmente secondaria ad AA multipla. Un recente lavoro del nostro gruppo suggerisce l'utilità dell'APT ripetuto durante il decorso della malattia nel predire l'acquisizione della tolleranza in bambini affetti da allergia non-IgE-mediata alle proteine del latte vaccino e sintomatologia gastrointestinale non indotta da FPIES [9]. Al contrario nei pazienti FPIES l'APT non sembra essere in grado di predire l'acquisizione della tolleranza [10].

## 3) Cosa pensi della standardizzazione del test?

### AM

Ben venga! Ma occorre allestire studi, con significatività del campione osservato, dove si possa confrontare l'esito degli APT, come test di sensibilizzazione ritardata, con il DBPCFC, come test di diagnosi di allergia alimentare, ritenuto ancora il "gold standard" nella diagnostica delle reazioni non-IgE mediate. Questo è il vero punto dolente degli APT. Per quanto ci siano stati

**Tabella II.** Verso una standardizzazione della tecnica di esecuzione dell'atopy patch test nel bambino con sospetta allergia alimentare.

| | |
|---|---|
| **Materiali** | Cerotto ipoallergenico (Scanpor tape, Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland) contenente un pozzetto di alluminio (Finn Chambers, Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland) di 12 mm su cui adagiare un disco di cellulosa assorbente l'allergene. |
| **Allergeni** | 1 goccia di alimento fresco (pari a 50 µl) *(es.latte vaccino intero, uova, grano in polvere sciolto in acqua o soluzione fisiologica: 1g/10ml).*<br>Come controllo negativo è preferibile utilizzare acqua bi distillata. |
| **Luogo di applicazione** | Schiena del paziente in una porzione di cute integra priva di eritema o eczema.<br>Raccomandare di evitare bagno/doccia fino alla lettura definitiva. |
| **Trattamenti concomitanti** | Sospensione di antistaminici da almeno 3-5 giorni; sospensione di steroidi topici da 7 giorni; sospensione di steroidi sistemici o terapia UV da almeno 4 settimane. |
| **Tempo di occlusione** | 48 ore |
| **Tempo di lettura** | 72 ore |

sforzi per uniformare la metodica, ad oggi non possiamo ancora affermare di poter fruire di una metodica standardizzata. È proprio questo che rende così diversi i risultati ottenuti. È vero che alcuni punti sono stati chiariti come la sede del dorso come punto ottimale di applicazione, la dimensione del supporto di 12 mm e la lettura a 72 ore [5] , ma troppe sono ancora le variabili intra-test che non sono ancora state uniformemente definite. Pensiamo alla quantità di alimento da applicare ed alla sua preparazione. Oppure alle modalità di lettura che dovrebbero sempre riguardare l'infiltrato e non l'eritema [5 6]. Utile ricordare anche i criteri che possano differenziare la reazione allergica da quella soltanto irritativa. La Tabella III chiarisce alcuni di questi aspetti.

### RBC

Come sopra accennato esistono delle raccomandazioni su come effettuare e interpretare gli APT [5 6]. Suggerisco di attenersi scrupolosamente a questo tipo di procedura valutando con molta attenzione la risposta cutanea. Per facilitare il lettore riporto in Figura 1 la tecnica di valutazione del test attualmente suggerita. Utile sottolineare che un punteggio di lettura dell'APT ≥ 2 permette di aumentare significativamente l'accuratezza diagnostica [11].

**Tabella III.** Criteri per differenziare la lettura di una reazione allergica da quella irritativa.

| Tipo di reazione da APT | Allergica | Irritativa |
|---|---|---|
| Esordio | Lento | Rapido |
| Tempi | Crescendo | Decrescendo |
| Durata | Persistente | Breve |
| Margini | Sfumati | Netti |
| Eritema | Marcato | Lieve |
| Altre caratteristiche | Infiltrato con papule | Bolle, imbrunimento della cute e necrosi |

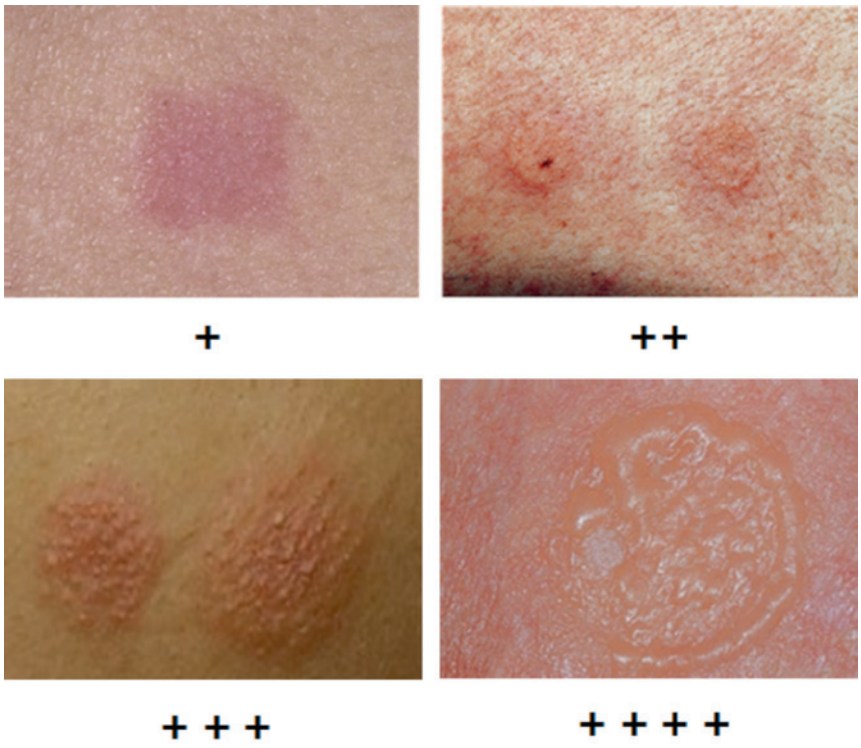
## 4) Gli alimenti dovrebbero essere applicati freschi sulla cute?

### AM

Dalla prima esperienza della Turjanmaa eseguiti con preparati liofilizzati in polvere [12], si è rapidamente passati ai preparati freschi di Niggeman [13]. Le osservazioni più convincenti orientano per quest'ultima soluzione. Non dobbiamo dimenticare che, in questo modo, aboliamo almeno una delle tante variabili interpretative. Poiché, come abbiamo detto, gli APT dovrebbero essere comparati al DBPCFC che viene sempre eseguito con l'alimento fresco, almeno siamo in grado di confrontare, allo stesso modo, la stessa sostanza testata, cioè lo stesso alimento fresco anche se non nelle stesse condizioni. Poiché abbiamo la variabile del diverso apparato con cui si cimenta la stessa sostanza (tegumentario nell'APT, gastrointestinale nel DBPCFC) occorre il più possibile limare le altre variabili.

### RBC

Sì sicuramente conviene utilizzare l'alimento fresco.




| Risultato | Ispezione visiva |
|---|---|
| + | Presenza di eritema ed infiltrazione |
| ++ | Presenza di eritema e di alcune papule |
| +++ | Presenza di eritema con numerose e/o papule diffuse |
| ++++ | Presenza di eritema con vescicole |

*Nota. In presenza di solo eritema, il test è da considerare negativo*

**Figura 1.** Come interpretare il risultato dell'atopy patch test.

## 5) Cosa pensi dei test commerciali?

### AM

I test commerciali sono, per definizione, dei preparati liofilizzati. Hanno due vantaggi innegabili: la comodità, perché le dosi sono già pronte, e una migliore precisione nelle dosi, già preconfezionate, da porre sulla cute del dorso. Come detto il liofilizzato è, per definizione, diverso dall'alimento fresco, cioè da quello che il bambino deve ingerire per saggiare l'effettiva tolleranza. Oltre a questa considerazione va ricordato che spesso non sappiamo se il liofilizzato sia contaminato da altre proteine che potrebbero determinare delle false positività. Pensate al grano e alla presenza di allergeni del mondo animale, come ad esempio gli insetti che, frequentemente, infestano le derrate alimentari. Tempo fa abbiamo affrontato questo problema ed abbiamo osservato che il preparato commerciale testato, per proteine del latte vaccino e uovo, aveva buona aderenza, all'SDS-PAGE, con l'alimento fresco [14]. Non mi risulta che nuove osservazioni siano state realizzate su altri preparati commerciali.

### RBC

Negli anni sono stati proposti diversi prodotti com-

merciali allo scopo di superare eventuali problemi di standardizzazione della concentrazione dell'antigene e facilitare la procedura di applicazione. In realtà non sono al momento disponibili evidenze definitive a favore di una superiore accuratezza diagnostica di questi test. Al contrario alcune osservazioni sembrano testimoniare il contrario [15]. Al momento consiglio utilizzare gli APT effettuati secondo la tecnica riportata in Tabella II.

## 6) Come utilizzi un risultato negativo e come un positivo?

**AM**

Dopo averli utilizzati in passato, pur con molte perplessità, attualmente non utilizzo gli APT nella gestione quotidiana del bambino con sospetta AA. Anche noi avevamo notato la scarsa riproducibilità del test anche se condotto nello stesso bambino ma in sedi corporee diverse come già descritto da Weissenbacher [16]. Pertanto non so rispondere a questa domanda perché non li utilizzo più, se non nell'ambito di protocolli di ricerca. Quello che si può dire a chi li utilizza con regolarità è che mai va tolto un alimento solo sulla base della positività di un APT.

**RBC**

Alla pari degli SPT o del dosaggio dei livelli sierici di IgE specifiche anti-alimento/epitopo, il risultato degli APT deve essere sempre interpretato nell'ambito di una attenta valutazione di storia clinica, risposta alla dieta di eliminazione e risultato del test di provocazione orale.

## 7) Quali rischi nell'esecuzione del test?

**AM**

Talora può accadere una reattività cutanea locale, dopo pochi minuti, nella sede di applicazione. In questi casi mi viene più da pensare ad una reazione IgE-mediata, tipo skin prick test, correlata al fatto che la cute, come avviene spesso nella dermatite atopica, è finemente disepitelizzata e si verifica l'applicazione di un alimento sulla cute non del tutto integra. È un test che di norma non determina particolare reattività. Talvolta è segnalato prurito o fastidio ma, la piccola area di competenza, non induce quasi mai la necessità di dover togliere prima del tempo i cerotti dalla cute. Il vero rischio è quello di dare troppo significato ad un test ancora troppo variabile.

**RBC**

Gli APT sono da considerare un test sicuro. Reazioni severe nei pazienti con AA non-IgE mediata sono rarissime [17]. In ogni caso quando c'è incertezza sul meccanismo allergico alla base della storia clinica del paziente può essere utile praticare prima gli SPT. In presenza di una franca positività del SPT credo che sia inutile praticare gli APT.

## Conclusioni condivise

L'APT è una tecnica diagnostica semplice, sicura ed economica, potenzialmente utile nell'approccio diagnostico al bambino con sospetta AA non-IgE mediata. Di fatto è l'unica disponibile per questo tipo di paziente. Negli ultimi anni sono stati compiuti significativi progressi riguardo la standardizzazione del test che, peraltro, non rimane del tutto definita. In attesa di ulteriori dati necessari per una maggiore definizione dell'accuratezza del test nelle diverse forme di AA non-IgE-mediata, consigliamo di eseguire il test seguendo lo schema riportato in Tabella II. Il test necessita di un po'di esperienza, specie nella lettura della reazione cutanea, ed il risultato deve essere sempre interpretato nell'ambito di una attenta valutazione di storia clinica, risposta alla dieta di eliminazione e risultato del test di provocazione orale. Ribadiamo che non è possibile iniziare una dieta di eliminazione o formulare una diagnosi di allergia alimentare solo in base alla risposta degli APT.

## *Bibliografia*


1 Edwards KP, Martinez BA. Atopy patch testing for foods: a review of the literature. Allergy Asthma Proc 2014;35:435-43.

2 Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1016-25.e43.

3 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Allergy Clin Immunol 2014;133:291-307.

4 Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69:76-86.

5 Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. Allergy 2006;61:1377-84.

6 Heine RG, Verstege A, Mehl A, et al. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:213-7.

7 Lin SK, Sabharwal G, Ghaffari G. A review of the evidence linking eosinophilic esophagitis and food allergy. Allergy Asthma Proc 2015;36:26-33.

8 Aceves SS. Food allergy testing in eosinophilic esophagitis: what the gastroenterologist needs to know. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1216-23.

9 Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy. Allergy 2013;68:246-8.

10 Jarvinen KM, Caubet JC, Sickles L, et al. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109:221-2.

11 Berni Canani R, Buongiovanni A, Nocerino R, et al. Toward a standardized reading of the atopy patch test in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms. Allergy 2011;66:1499-500.

12 Majamaa H, Moisio P, Holm K, et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch test and specific IgE. Allergy 1999;54:346-51.

13 Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importance of chamber size for the outcome of atopy patch testing in children with atopic dermatitis and food allergy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:515-6.

14 Ballabio C, Fiocchi A, Martelli A, et al. A method for the analysis of milk and egg allergens for the atopy patch test. Exp Dermatol 2009;18:886-8.

15 Berni Canani R, Ruotolo S, Auricchio L, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. Allergy 2007;62:738-43.

16 Weissenbacher S, Bacon T, Targett D, et al. Atopy patch test–reproducibility and elicitation of itch in different application sites. Acta Derm Venereol 2005;85:147-51.

17 Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, et al. Side effects of food atopy patch tests. Clin Pediatr (Phila) 2008;47:602-3.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2015 ▪ 20-25

immunologia

# Difetti dei linfociti B: dall'espressione clinica al difetto molecolare

Tiziana Lorenzini
Raffaele Badolato

*Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia*

*Parole chiave:*
***linfociti B, ipo/agammaglobulinemia, geni, fenotipo clinico, infezioni***

## Abstract

Nel 1952 il Dottor Colonello Odgen C. Bruton descrisse il primo caso di un difetto congenito dei linfociti B: si trattava dell'Agammaglobulinemia X-linked (XLA), dovuta ad un'alterazione della differenziazione che provocava un'assenza di linfociti B e plasmacellule in circolo. Negli anni successivi furono identificate le forme autosomiche recessive di agammaglobulinemia. Nel 1993 fu scoperto il gene responsabile dell'XLA, denominato BTK (Bruton tirosin-chinasi). Da allora molti geni implicati in difetti dei linfociti B sono stati identificati, grazie all'avanzamento delle tecniche di analisi molecolare e all'introduzione delle tecnologie di *Whole exome sequencing* che permettono di analizzare l'intero esoma. La conoscenza dei diversi quadri clinici di presentazione dei difetti B linfocitari e delle rispettive cause molecolari è indispensabile per una diagnosi precoce e per un corretto approccio terapeutico. Lo scopo di questo lavoro è quello di presentare i geni associati ad immunodeficienza B, con i relativi fenotipi clinici, compresi quelli di recente descrizione: tale elenco è destinato ad ampliarsi ulteriormente in futuro.

## I difetti associati ad agammaglobulinemia

Il più comune difetto immunologico, presente nella popolazione con un'incidenza di circa 1:400 individui, è il difetto di IgA, una condizione perlopiù benigna che solo in 1/3 dei casi comporta un'aumentata suscettibilità ad infezioni delle alte e basse vie respiratorie. In pochi casi è stata descritta un'associazione con malattie infiammatorie croniche intestinali, mentre relativamente più frequente è l'occorrenza di una predisposizione all'autoimmunità e a malattie autoimmuni, quali celiachia, tiroiditi, anemia e piastrinopenia immuno-mediate. In rari casi è stata osservata un'evoluzione in Immunodeficienza Comune Variabile.

Una presentazione clinica caratterizzata da infezioni da patogeni extracellulari, delle alte e basse vie respiratorie, gastrointestinali e cutanee a decorso grave, prolungato e complicato, generalmente a partire dalla fine del primo anno di vita, quando viene persa l'immunità passiva materna, deve indurre il sospetto di un difetto anticorpale. Gli esami immunologici, che dimostrano bassi o assenti livelli di immunoglobuline sieriche, in associazione ad un difetto pressoché completo di linfociti B periferici, con le altre linee cellulari generalmente ben rappresentate, e ad una ridotta risposta anticorpale alle vaccinazioni, consentono di confermare la diagnosi di Agammaglobulinemia (Fig. 1).

In circa l'85% dei casi la causa dell'Agammaglobulinemia risiede in una mutazione del gene BTK, localizzato a livello del cromosoma X, per cui i maschi che ne sono portatori risultano affetti. BTK codifica per una tirosinchinasi citoplasmatica coinvolta nella trasduzione del segnale a partire dalla stimolazione del

***Corrispondenza***

***Raffaele Badolato***
*Clinica Pediatrica*
*dell'Università di Brescia*
*E-mail: raffaele.badolato@unibs.it*



Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

recettore dei linfociti B (pre-BCR/BCR) e nella conseguente differenziazione dei linfociti B. BTK è espresso anche a livello di altre linee cellulari, quali i monociti, i neutrofili, i macrofagi, le cellule dendritiche e le cellule NK, perciò diversi studi recentemente si sono concentrati sul suo ruolo nell'ambito dell'immunità innata [1].

Circa un altro 5-7% dei casi di Agammaglobulinemia è dovuto ad un difetto di uno dei componenti del pre-BCR: la catena pesante μ (IGHM), λ5 (IGLL1), Igα (CD79A) e Igβ (CD79B); si tratta di forme autosomiche recessive. Ne consegue un blocco della differenziazione dei linfociti B nella fase di transizione dallo stadio pro-B allo stadio pre-B [2]. Un'altra piccola percentuale di casi è attribuibile ad una mutazione del gene BLNK che codifica per una proteina che funziona da ponte nella trasduzione del segnale tra il BCR attivato e proteine a valle. Anche quest'ultimo gene è associato ad un numero normale di cellule pro-B, in assenza di cellule pre-B e B mature: il blocco coincide con l'espressione del pre-BCR [3].

Nel 2003 è stato descritto un caso di Agammaglobulinemia associata a dismorfie facciali minori: l'analisi del cariotipo ha mostrato una traslocazione cromosomica bilanciata t(9;20): nel sito della traslocazione era presente il gene LRRC8A che risultava deleto. L'espressione di una forma deleta della proteina lrrc8a nel modello murino ha determinato l'inibizione dello sviluppo dei linfociti B [4]. Infine nel 2012 è stata identificata per la prima volta una mutazione *"stop codon"* in omozigosi a carico del gene PIK3R1 quale responsabile di un quadro di Agammaglobulinemia e assenza di cellule B. Tale mutazione provoca l'assenza della subunità p85α del complesso PI3K, con una normale espressione delle subunità p50α ep55α. Ne consegue un blocco maturativo più precoce rispetto ai pazienti con un difetto della via di segnale del BCR, essendo marcatamente ridotti o assenti anche i linfociti allo stadio pro-B [5]. Recentemente la mutazione in eterozigosi del gene PIK3R1 è stata identificata in quattro pazienti con una storia di infezioni respiratorie batteriche ad esordio precoce, in assenza di infezioni conclamate virali e opportunistiche e di fenomeni autoimmuni. La conta linfocitaria risulta nella norma, sebbene con alterazioni delle sottopopolazioni linfocitarie; il difetto dei linfociti B si manifesta con ipogammaglobulinemia e necessità di terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa [6] (Tab. I).

**Tabella I.** Geni associati ad Agammaglobulinemia.

| Gene | OMIM | Fenotipo |
|---|---|---|
| BTK | 300755 | Agammaglobulinemia, X-linked; XLA |
| IGHM | 601495 | Agammaglobulinemia 1; AGM1 |
| IGLL1 | 613500 | Agammaglobulinemia 2; AGM2 |
| CD79A | 613501 | Agammaglobulinemia 3; AGM3 |
| BLNK | 613502 | Agammaglobulinemia 4; AGM4 |
| LRRC8A | 613506 | Agammaglobulinemia 5; AGM5 |
| CD79B | 612692 | Agammaglobulinemia 6; AGM6 |
| PIK3R1 | 615214<br>616005 | Agammaglobulinemia 7; AGM7<br>Immunodeficiency 36; IMD 36 |

## Ipogammaglobulinemia comune variabile

Qualora gli esami immunologici dimostrino una marcata riduzione di almeno due classi di immunoglobuline (IgG e IgA) e una ridotta risposta anticorpale alle vaccinazioni e l'età d'esordio dei sintomi sia variabile la diagnosi più probabile è quella di Immunodeficienza Comune Variabile (CVID). I pazienti soffrono di infezioni delle vie respiratorie e del tratto gastrointestinale e sono maggiormente a rischio di sviluppare malattie infiammatorie intestinali, neoplasie e fenomeni autoimmunitari (Fig. 1). Si tratta della forma di immunodeficienza primitiva sintomatica più frequente nella popolazione e solo in circa il 10% dei casi diagnosticati c'è la possibilità di giungere alla definizione di un'eziologia genetica [7].

In circa l'8-10% dei pazienti con CVID risulta mutato il gene TNFRSF13B che codifica per Taci, un recettore espresso sui linfociti B che ha un ruolo cruciale nella maturazione e nella differenziazione degli stessi, mediante l'interazione con i ligandi BAFF, BCMA e APRIL [8]. Meno frequentemente risulta mutato il gene TNFRSF13C, che codifica per il recettore Baffr, appartenente anch'esso alla famiglia dei recettori TNF-simili, coinvolto nell'attivazione dei linfociti B. Recentemente sono stati descritti casi di Immunodeficienza Comune Variabile in pazienti con difetti a livello delle molecole CD19, CR2 e CD81, che insieme formano il complesso recettoriale dei linfociti B. CD20 è un antigene di membrana dei linfociti B che, se difettivo, determina una compromissione della risposta anticorpale T-indipendente [9]. Un altro gene descritto in associazione

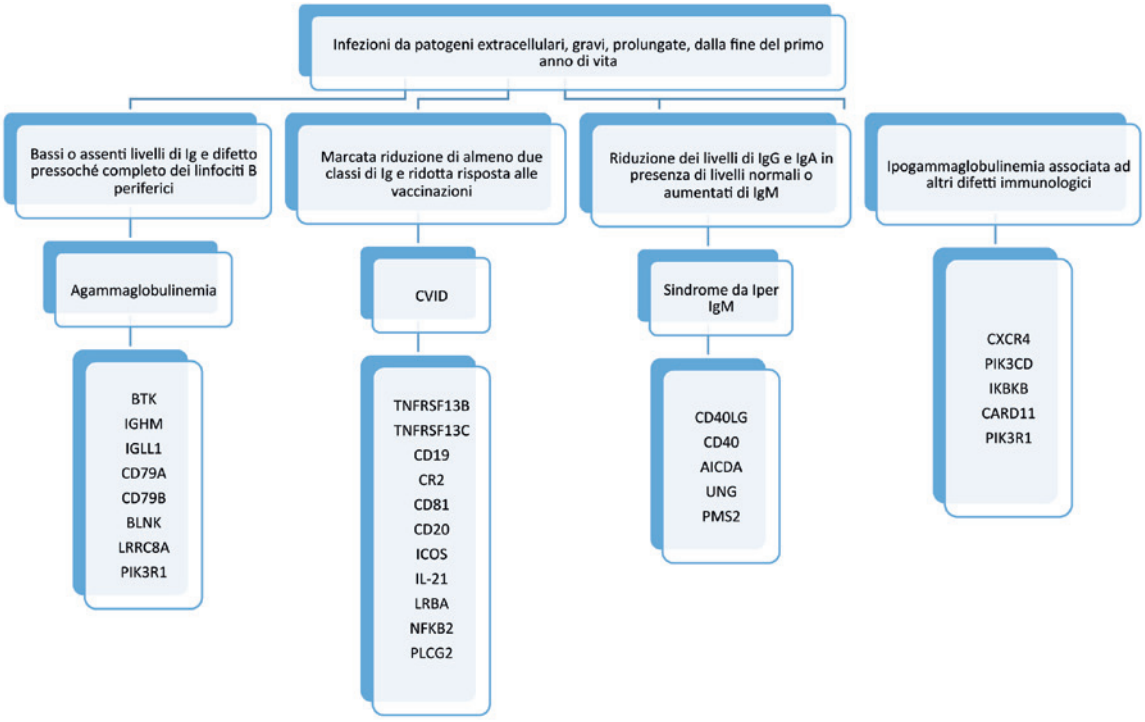



**Figura 1.** Diagramma di flusso dei difetti anticorpali.

ad Immunodeficienza Comune Variabile è ICOS che appartiene alla famiglia delle molecole costimolatorie CD28 espresse esclusivamente sui linfociti T attivati [10]. Infine il difetto di IL-21 è stato descritto in associazione ad un caso di malattia infiammatoria cronica intestinale associata ad una compromissione della differenziazione dei linfociti B [11].

Nel 2012 è stata descritta una forma di CVID associata a fenomeni di autoimmunità e ad enterocolite dovuta a mutazione del gene LRBA. I linfociti B dei pazienti affetti presentavano una ridotta capacità differenziativa, un difetto nell'autofagia e un'aumentata suscettibilità all'apoptosi [12]. Un'altra forma di CVID che si manifesta con fenomeni autoimmunitari, come l'alopecia totale, e con insufficienza surrenalica, definita nel 2013, è attribuibile ad una mutazione in eterozigosi del gene NFKB2 [13]. Infine una sindrome autoinfiammatoria, associata a difetto anticorpale e disregolazione immunitaria è stata descritta nel 2012 come causata da mutazione del gene PLCG2. I pazienti descritti presentavano una malattia infiammatoria cronica intestinale, associata a lesioni cutanee, bronchiolite, artralgia, uveite ed enterocolite, insieme ad una ridotta risposta anticorpale [14] (Tab. II).

## Ipogammaglobulinemia con Iper IgM

Un quadro clinico di infezioni ricorrenti, respiratorie, gastrointestinali e polmoniti da *Pneumocystis jirovecii*, insieme a livelli sierici molto ridotti di IgG e IgA, in presenza di valori normali o elevati di IgM, deve indurre il sospetto di un difetto dei meccanismi di scambio di classe (Fig. 1). Tale difetto può essere estrinseco rispetto ai linfociti B e in tal caso dipende dalla mutazione, a trasmissione *X-linked* del gene CD40LG, espresso dai linfociti T CD4+ attivati. Il difetto può essere invece intrinseco ai linfociti B, a trasmissione autosomica recessiva, quando è mutato il gene CD40. L'interazione tra CD40 e CD40LG attiva la via di trasduzione intracellulare del segnale NF-κB dipendente nei linfociti B che risulta nell'attivazione dei meccanismi di scambio di classe e di ipermutazione somatica.

**Tabella II.** Geni associati ad Immunodeficienza Comune Variabile.

| Gene | OMIM | Fenotipo |
|---|---|---|
| ICOS | 607594 | Immunodeficiency, Common Variable, 1; CVID1 |
| TNFRSF13B | 240500/ 609529 | Immunodeficiency, Common Variable, 2; CVID2/ Immunoglobulin A Deficiency 2; IGAD2 |
| CD19 | 613493 | Immunodeficiency, Common Variable, 3; CVID3 |
| TNFRSF13C | 613494 | Immunodeficiency, Common Variable, 4; CVID4 |
| MS4A1 | 613495 | Immunodeficiency, Common Variable, 5; CVID5 |
| CD81 | 613496 | Immunodeficiency, Common Variable, 6; CVID6 |
| CR2 | 614699 | Immunodeficiency, Common Variable, 7; CVID7 |
| LRBA | 614700 | Immunodeficiency, Common Variable, 8, with autoimmunity; CVID8 |
| NFKB2 | 615577 | Immunodeficiency, Common Variable, 10; CVID 10 |
| IL21 | 615767 | Immunodeficiency, Common Variable 11; CVID11 |
| PLCG2 | 614878/ 614468 | Autoinflammation, Antibody Deficiency, and Immune Dysregulation, PLCG2-associated; APLAID/ Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 3; FCAS3 |

Qualora invece il difetto molecolare risieda nei meccanismi di ipermutazione somatica, l'esordio clinico è generalmente più tardivo con infezioni respiratorie, gastrointestinali, batteriche ma non opportunistiche, linfoadenopatia e, meno frequentemente, manifestazioni autoimmuni. Tra i geni da indagare vi sono AICDA e UNG che codificano per due enzimi coinvolti nell'ipermutazione somatica, attraverso la quale mutazioni sono introdotte nella regione V delle immunoglobuline. Si tratta quindi di un processo successivo all'interazione CD40-CD40LG necessaria, oltre che per la risposta anticorpale, anche per la funzionalità dei macrofagi. Si spiega così il motivo per il quale le infezioni opportunistiche sono frequenti nei difetti di CD40 e CD40LG, ma non nei difetti di AICDA e UNG [15].
Recentemente è stata descritta la mutazione in eterozigosi di PMS2 in tre pazienti con un difetto dei meccanismi di riparo del DNA e di ipermutazione somatica e suscettibilità all'adenocarcinoma colon-rettale. Gli esami immunologici risultavano parzialmente sovrapponibili alla sindrome da Iper IgM, con bassi livelli sierici di IgG e IgA. Uno dei tre pazienti aveva avuto una storia di infezioni batteriche gravi prima di sviluppare un adenocarcinoma del colon [16] (Tab. III).

## Ipogammaglobulinemia associata ad altri deficit immunologici

In alcune condizioni l'ipogammaglobulinemia non è isolata, ma si accompagna ad altri difetti immunologici (Fig. 1). Nella sindrome WHIM l'ipogammaglobulinemia di entità variabile si associa ad una linfopenia, soprattutto a carico dei linfociti B di memoria *switched*, e ad una neutropenia periferica a dispetto di un midollo osseo ipercellulare, in cui la linea dei granulociti

**Tabella III.** Geni associati a Sindrome Iper-IgM.

| Gene | OMIM | Fenotipo |
|---|---|---|
| CD40LG | 308230 | Immunodeficiency with Hyper-IgM, TYPE 1; HIGM1 |
| AICDA | 605258 | Immunodeficiency with Hyper-IgM, TYPE 2; HIGM2 |
| CD40 | 606843 | Immunodeficiency with Hyper-IgM, TYPE 3; HIGM3 |
| UNG | 608106 | Immunodeficiency with Hyper-IgM, TYPE 5; HIGM5 |
| PMS2 | 276300 | Mismatch Repair Cancer Syndrome; MMRCS |

neutrofili è ben rappresentata; tale condizione è definita mielocatessi. La conta dei neutrofili nel sangue periferico può transitoriamente aumentare in seguito ad un'infezione. I pazienti affetti presentano infezioni batteriche ricorrenti e sono suscettibili ad infezioni da *Papilloma virus*. Tale predisposizione è attribuibile ad un'alterazione dell'omeostasi delle cellule dendritiche plasmacitoidi [17]. Il difetto molecolare, a trasmissione autosomica dominante, risiede nel gene CXCR4 che determina un'iperfunzione del recettore stesso in risposta alla stimolazione da parte del ligando CXCL12 [18] (Fig. 2). Alcuni pazienti possono presentare anche malformazioni cardiache, quali la tetralogia di Fallot, ciò può essere spiegato dal fatto che CXCR4 forma eterodimeri con CXCR7 per regolare la risposta cellulare CXCL12 e l'angiogenesi.

Recentemente è stata descritta una nuova immunodeficienza caratterizzata da infezioni delle alte vie respiratorie ad esordio precoce, linfoproliferazione dovuta ad un'alterata risposta delle cellule T di memoria, infezioni croniche da virus *Epstein Barr* e *Cytomegalovirus* e in alcuni casi da citopenia autoimmune. L'ampio spettro di infezioni alle quali i soggetti sono suscettibili è dovuto ad un difetto sia dei linfociti B, con ipogammaglobulinemia e ridotta risposta anticorpale, che dei linfociti T, con linfopenia e ridotta risposta ai mitogeni *in vitro*. Il gene mutato in eterozigosi con effetto *gain-of-function* è PIK3CD che codifica per la subunità p110δ del complesso PI3K e ne determina un incremento dell'attività [19]. Nel 2013 è stata descritta una forma di Immunodeficienza Grave Combinata ad esordio precoce in quattro pazienti con polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, sepsi, candidiasi, infezioni croniche da *Cytomegalovirus*, infezioni respiratorie e gastrointestinali virali persistenti e diarrea protratta con difetto di crescita. I pazienti presentavano ipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con un numero normale di linfociti T e linfociti B ridotti solo in un paziente. Il gene causale identificato, a trasmissione autosomica recessiva, è IKBKB che codifica per la proteina Ikkβ, il cui difetto determina un'alterazione della via di segnale che porta all'attivazione di NF-κB [20].

Un difetto della via di attivazione di NF-κB si riscontra anche in caso di mutazione in omozigosi di CARD11. La presentazione clinica dei pochi casi descritti è quella di un'immunodeficienza grave combinata. Gli esami immunologici hanno mostrato un'ipogammaglobulinemia, con un numero normale di linfociti B e T, tuttavia vi erano un blocco della differenziazione dei linfociti B, una diminuzione delle cellule T regolatorie e una disfunzione dei linfociti T [21](Tab. IV).

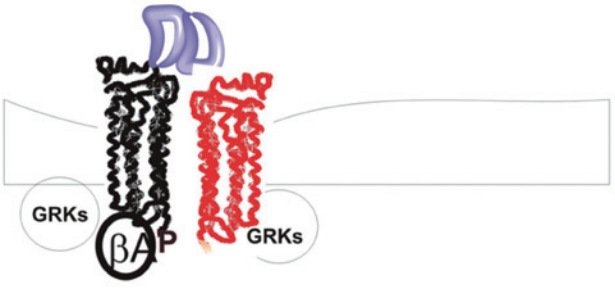



**Figura 2.** Rappresentazione grafica del difetto molecolare della sindrome WHIM. Nella figura è rappresentato il recettore CXCR4 nella forma completa (in nero) e in quella mancante della tratto carbossiterminale (in rosso).

## Conclusioni

In conclusione, i difetti dei linfociti B si manifestano generalmente dopo il primo anno di vita; prevalentemente con infezioni da parte di patogeni extracellulari. Un semplice dosaggio delle immunoglobuline sieriche può indirizzare la diagnosi. Qualora si dimostri una agammaglobulinemia e il paziente sia maschio andrà indagato il gene BTK, altrimenti andranno valutate le forme a trasmissione autosomica recessiva (Fig. 1). Qualora almeno due classi di immunoglobuline risultino ridotte, ma non assenti, e l'età di esordio sia variabile, potendo riguardare anche soggetti adulti in precedenza apparentemente sani, bisognerà indagare l'ampia e pleomorfa entità dell'Immunodeficienza Comune Variabile. In questo caso sarà difficile giungere ad una

**Tabella IV.** Geni associati ad Ipogammaglobulinemia e ad altri difetti immunologici.

| Gene | OMIM | Fenotipo |
|---|---|---|
| CXCR4 | 193670 | WHIM Syndrome |
| PIK3CD | 615513 | Immunodeficiency 14; IMD14 |
| IKBKB | 615592 | Immunodeficiency 15; IMD15 |
| CARD11 | 615206 | Immunodeficiency 11; IMD11 |

diagnosi molecolare: andrà esclusa una possibile mutazione del gene TNFRSF13B che codifica per Taci, ma bisognerà anche prestare attenzione alle possibili manifestazioni autoimmuni e di disregolazione immunitaria, che potrebbero indirizzare la diagnosi verso le nuove forme descritte. Inoltre l'evidenza di un'anomalia della risposta B linfocitaria nelle patologie caratterizzate da fenomeni autoimmuni e autoinfiammatori pone in luce il ruolo cruciale della risposta umorale nei meccanismi di immunotolleranza. In questo contesto si inserisce la recente scoperta di una sottopopolazioni di linfociti B regolatori in grado di produrre IL-10. Qualora invece il difetto anticorpale interessi le IgG e le IgA, ma non le IgM, si porrà la necessità di studiare eventuali difetti dei geni implicati nei meccanismi di scambio di classe e di ipermutazione somatica. Infine, recentemente sono state descritte condizioni caratterizzate da ipogammaglobulinemia non isolata: in questi casi lo studio della funzione degli altri effettori del sistema immunitario e delle manifestazioni cliniche associate può orientare la diagnosi. Una corretta definizione del difetto dei linfociti B può permettere di mettere in atto le opportune strategie terapeutiche, in primo luogo la terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa, quando necessarie.

## *Bibliografia*


1. Lougaris V, Baronio M, Vitali M, et al. Bruton tyrosine kinase mediates TLR9-dependent human dendritic cell activation. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1644-50.
2. Conley ME. Genes required for B cell development. J Clin Invest 2003;112:1636-8.
3. Minegishi Y, Rohrer J, Coustan-Smith E, et al. An essential role for BLNK in human B cell development. Science 1999;286:1954-7.
4. Sawada A, Takihara Y, Kim JY, et al. A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans. J Clin Invest 2003;112:1707-13.
5. Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, et al. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85-alpha subunit of PI3K. J Exp Med 2012;209:463-70.
6. Deau M.-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest 2014;124:3923-8.
7. Keller MD, Jyonouchi S. Chipping away at mountain: genomic studies in common variable immunodeficiency. Autoimmun Rev 2013;12:687-9.
8. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. Nat Genet 2005;37:820-8.
9. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. J Clin Invest 2010;120:214-22.
10. Takahashi N, Matsumoto K, Saito H, et al. Impaired CD4 and CD8 effector function and decreased memory T cell populations in ICOS-deficient patients. J Immunol 2009;182:5515-27.
11. Salzer E, Kansu A, Sic H, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. J Allergy Clin Immun 2014;133:1651-9.
12. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstrom Q, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. Am J Hum Genet 2012;90:986-1001.
13. Chen K, Coonrod EM, Kumanovics A, et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-kappa-B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. Am J Hum Genet 2013;93:812-24.
14. Zhou Q, Lee G.-S, Brady J, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C-gamma-2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. Am J Hum Genet 2012;91:713-20.
15. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. Brit J Haematol 2010;149:167-80.
16. Peron S, Metin A, Gardes P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. J Exp Med 2008;205:2465-72.
17. Tassone L, Moratto D, Vermi W, et al. Defect of plasmacytoid dendritic cells in warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis (WHIM) syndrome patients. Blood 2010;116:4870-3.
18. Dotta L, Tassone L, Badolato R. Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) syndrome. Curr Mol Med 2011;11:317-25.
19. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110-delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nature Immun 2014;15:88-97.
20. Pannicke U, Baumann B, Fuchs S, et al. Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation. N Engl J Med 2013;369:2504-14.
21. Stepensky P, Keller B, Buchta M, et al. Deficiency of caspase recruitment domain family, member 11 (CARD11), causes profound combined immunodeficiency in human subjects. J Allergy Clin Immun 2013;131:477-85.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2015 ▪ 26-34

vaccini

# Dobbiamo cambiare per mantenere elevate le coperture vaccinali in Italia!

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP
Caterina Rizzo[1] *(coordinatore)*
Paolo Bonanni[2]
Rita Carsetti[3]
Marta Ciofi degli Atti[3]
Susanna Esposito[4]
Francesca Lippi[5]
Milena Logiudice[6]
Luciana Nicolosi[3]

e del Gruppo di Lavoro Vaccini e Vaccinazioni della SIPPS
Luciana Nicolosi[3] *(coordinatore)*
Gianni Bona[8]
Giuseppe Di Mauro[7]
Roberto Liguori[7]
Luciano Pinto[7]
Piercarlo Salari[9]

*[1] Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma; [2] Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; [3] Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; [4] Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [5] Ospedale "Meyer", Università di Firenze; [6] Pediatra di Famiglia, Palermo; [7] SIPPS - Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale; [8] Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienza della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara; [9] Pediatra Consultoriale e divulgatore scientifico, Gruppo Lavoro sulla Genitorialità SIPPS*

*Parole chiave:* ***coperture vaccinali, vaccinazioni, vaccini, genitori, preoccupazioni***

***Corrispondenza***

***Luciano Pinto*** • *lucianopinto@virgilio.it*

## Abstract

In Italia, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014, definisce gli interventi vaccinali da realizzare ed il relativo target, il calendario vaccinale, gli obiettivi di copertura da raggiungere. Nel 2013 si è registrata invece una lieve flessione: l'obiettivo del 95% è stato mantenuto per 5 dei vaccini contenuti nel vaccino esavalente (Difterite, Tetano, Pertosse, Polio, Epatite B), è appena inferiore a questa soglia (94,6%) per il vaccino contro l'Hib, mentre è sceso all'88,3% per il vaccino MPR.
L'argomento è certamente complesso e impone una riflessione articolata e approfondita, per comprendere meglio l'accentuarsi di un clima di minore fiducia nei confronti delle vaccinazioni, che si registra da qualche anno in Italia come in altre nazioni.
A prima vista il fenomeno è limitato, in quanto nel 2013 il calo rispetto al 2012 è stato inferiore all'1% per i vaccini contenuti nel vaccino esavalente. Ma se si analizzano i dati regionali, ed in particolare quelli relativi al vaccino MPR si osserva un importante calo soprattutto in alcune regioni. Nel 2013 si è verificato, a livello nazionale, un calo di quasi 2 punti percentuali della copertura vaccinale rispetto all'anno precedente, nonostante la particolare attenzione che è stata posta in questi anni sulla promozione della vaccinazione MPR, essendo il morbillo target di un Piano di eliminazione dal 2003.
Solo quando saranno resi disponibili i dati del 2014 si potrà verificare se il calo registrato nell'ultimo anno è una reale tendenza o se si è trattato di una flessione temporanea; in ogni caso una risposta energica e rapida che coinvolga tutti i gruppi di interesse è imprescindibile. Solo il mantenimento di adeguati livelli di copertura vaccinale permette di contenere la circolazione dei microrganismi responsabili delle malattie prevenibili con la vaccinazione, e conseguentemente può garantire una protezione alla comunità, compresi gli individui non vaccinati.

## Introduzione

Il Piano sanitario nazionale 1998-2000 [1], recependo le indicazioni dell'OMS per il controllo, l'eliminazione o l'eradicazione di alcune malattie prevenibili con vaccino, aveva stabilito che la copertura vaccinale per la popolazione di età inferiore a 24 mesi dovesse raggiungere almeno il 95% sul territorio nazionale sia per le vaccinazioni obbligatorie (difterite, tetano, polio, epatite B) che raccomandate (pertosse, morbillo, parotite, rosolia, Haemophilus influenzae B). Il programma è stato riconfermato dai successivi Piani Sanitari Nazionali e dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 [2], nel quale sono stati definiti gli interventi vaccinali da realizzare ed il relativo target, il calendario vaccinale, gli obiettivi di copertura vaccinale da raggiungere.
L'analisi dei dati 2002-2012 delle coperture vaccinali in età pediatrica al 24° mese (per cicli completi (3 dosi) di DT, DTP, Epatite B, Polio, Hib, e per una



Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

dose di MPR), aveva messo in evidenza che l'obiettivo del 95% era stato raggiunto e mantenuto da circa 10 anni per tutti i vaccini, tranne che per il morbillo, la cui copertura era ferma dal 2007 intorno al 90%, nonostante gli enormi progressi fatti dal 2003 in poi.
Nel 2013 si è registrata invece una lieve flessione: l'obiettivo del 95% è stato mantenuto per 5 dei vaccini contenuti nel vaccino esavalente (Difterite, Tetano, Pertosse, Polio, Epatite B), è appena inferiore a questa soglia (94,6%) per il vaccino contro l'Hib, mentre è sceso all'88,3% per il vaccino MPR [3].
Analizzando le coperture vaccinali per Regione, si rileva che nel 2013

- per il vaccino esavalente le coperture sono stazionarie, o in lievissimo rialzo solo in Piemonte e in Sardegna, mentre nelle rimanenti Regioni si nota un calo, più o meno accentuato, rispetto al 2012: in 13 Regioni la copertura rimane superiore al 95%, in 6 (Calabria, Campania, Friuli Venezia Giulia, Molise, Valle d'Aosta, Veneto [a]) e nella P.A. di Trento è di poco inferiore all'obiettivo, mentre si distacca con l'88,3% la P.A. di Bolzano.
- per il vaccino MPR, il calo è stato più marcato rispetto alle altre vaccinazioni, e si è registrato in tutte le Regioni ad eccezione di Abruzzo, Piemonte e Sardegna, dove la copertura è uguale o in lieve aumento rispetto al 2012; nessuna regione ha raggiunto l'obiettivo del 95%: in 10 è superiore al 90%, in 9 e nella P.A. di Trento è fra l'80 ed il 90%, ed è molto più bassa nella P.A. di Bolzano (68,9%).

## L'abbassamento delle coperture vaccinali: le cause

I dati 2013 sembrano denunciare l'accentuarsi di un clima di minore fiducia delle famiglie nei confronti delle vaccinazioni, che si registra da diversi anni in Italia come in altre nazioni.
A prima vista il fenomeno è limitato, in quanto nel 2013 il calo rispetto al 2012 è stato inferiore all'1% per i vaccini contenuti nel vaccino esavalente (dallo 0,3% dell'Hib allo 0,8% di DPT-3 e Polio), e di poco inferiore al 2% per il vaccino anti-morbillo, da solo o in associazione (MPR, morbillo-parotite-rosolia): "solo" il 5% delle famiglie italiane non ha fatto vaccinare i propri figli con il vaccino esavalente ed l'11,2% con il vaccino MPR. Ma se si analizzano i dati regionali, ed in particolare quelli relativi a quest'ultima vaccinazione, si osserva che mentre in 2 regioni vi è stato un incremento (Sardegna +3,5% e Piemonte +0,3%), in tutte le altre e nelle P.A. di Bolzano e di Trento si è registrato un calo, che è stato particolarmente vistoso nelle Marche (-9,3%), nel Molise (-4,9%), nella Basilicata (-3,7%) nella P.A. di Bolzano (-3,5%), nella Liguria (-3%) e nella Valle d'Aosta (-2,7%) (Tab. I).
Bisogna domandarsi quali siano le cause di questo calo, i correttivi da adottare e le azioni da intraprendere, se ci si può continuare a basare quasi esclusivamente sull'adesione "di default" dei genitori a vaccinare i propri figli dei genitori, su cui è fondamentalmente tarata l'organizzazione attuale del sistema vaccinale [4 5].
Infatti, quando i programmi di vaccinazione raggiungono il loro obiettivo eradicando, eliminando o contenendo le malattie prevenibili con le vaccinazioni, la capacità degli individui di valutarne i vantaggi tende a diminuire: i rischi dei vaccini che si somministrano a bambini in buona salute come prevenzione sono visibili, mentre i benefici sono difficili o a volte impossibili da valutare da un punto di vista individuale [6 7]. È sempre più elevato il numero di genitori (ma a volte anche di medici e di operatori sanitari) che hanno una scarsa o nessuna esperienza di prima persona con malattie quali la poliomielite, il tetano o la difterite, e che non si rendono conto di quante morti e disabilità oggi non si verificano solo perché vengono evitate dalle vaccinazioni. Nello stesso tempo la riduzione dell'incidenza delle malattie prevenibili con la vaccinazione li porta a ritenere che la loro gravità e la suscettibilità individuale siano diminuite, ed a focalizzare l'attenzione sulla sicurezza e sulla utilità dei vaccini, e sugli eventuali danni causati dai loro componenti [8 9].
Inoltre, è aumentato nei genitori il desiderio di una maggiore informazione sui vaccini, sulle loro controindicazioni, sugli effetti collaterali, ma si è anche accresciuta la paura della comparsa di reazioni locali, di febbre o di complicanze di lunga durata e di gravità incerta, di danni causati dalla somministrazione di vaccini multipli in un arco di tempo ritenuto troppo breve, del rischio che il sistema immunitario dei figli venga sovraccaricato da un eccessivo numero di antigeni [10 11]. Alcuni ritengono che sia preferibile, perché più

[a] Dal 1° gennaio 2008 è stato sospeso nel Veneto l'obbligo vaccinale per i nuovi nati (Legge Regionale n° 7 del 23 marzo 2007).

**Tabella I.** Differenze percentuali fra le coperture vaccinali 2012 e 2013 per i vaccini POLI-3, DTP-3, DT-DTP-3 EpB3 M-MPR1-MPRV, Hib3.

| Regione | POL-3 | DTP-3 | DT-DTP-3 | EpB3 | M-MPR1-MPRV | Hib3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Piemonte | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,3 | 0,1 |
| Valle d'Aosta | -2,6 | -2,5 | -2,6 | -2,8 | -2,7 | -2,5 |
| Lombardia | -0,7 | -0,7 | -0,7 | -0,7 | -1,5 | 0 |
| P.A. Bolzano | -0,5 | -1 | -0,5 | -0,5 | -2,6 | -0,6 |
| P.A. Trento | -0,9 | -0,8 | -0,9 | -0,9 | -1,1 | -0,8 |
| Veneto | -1 | -0,9 | -0,9 | -0,9 | -1,8 | -0,8 |
| Friuli V Giulia | -1 | -0,9 | -0,9 | -0,9 | -2,2 | -0,9 |
| Liguria | -1,1 | -0,9 | -1 | -1,1 | -3 | -1,2 |
| Emilia-Romagna | -0,2 | -0,2 | -0,5 | -0,3 | -1,3 | -0,1 |
| Toscana | 0,5 | 0,8 | -0,6 | 0,5 | -1 | 1,3 |
| Umbria | -0,4 | -0,6 | -0,6 | -0,6 | -1,4 | -0,6 |
| Marche | -0,8 | -0,8 | -0,8 | -0,6 | -9,3 | 8,5 |
| Lazio | -0,9 | -0,9 | -1 | -0,8 | -2 | 0,3 |
| Abruzzo | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 |
| Molise | -3 | -3 | -3 | -3 | -4,9 | -3 |
| Campania | -0,6 | -0,6 | -1,5 | -0,6 | -0,9 | -0,7 |
| Puglia | -0,8 | -0,8 | -0,8 | -0,8 | -2 | -0,9 |
| Basilicata | -0,8 | -0,8 | -0,8 | -0,8 | -3,7 | -0,8 |
| Calabria | -1,6 | -1,6 | -1,6 | -1,6 | -0,5 | -15 |
| Sicilia | -0,4 | -0,4 | -0,4 | -0,4 | -0,1 | -0,4 |
| Sardegna | 3,5 | 3,5 | 3,5 | 3,5 | 3,5 | 13 |
| Italia | -0,7 | -0,7 | -0,8 | -0,7 | -1,9 | -0,3 |

duratura ed efficace, l'immunità acquisita attraverso la malattia piuttosto che mediante la vaccinazione [12], e non si rendono conto che il rifiuto del vaccino mette a rischio non solo l'individuo, ma l'intera comunità [13].
Queste preoccupazioni sono favorite da una intensa campagna anti-vaccinale [14], basata su accuse infondate e su falsificazioni, diffusa direttamente nelle case[b] e senza alcun filtro, grazie alle nuove modalità di comunicazione (ad esempio internet e social network) [15].
Molti continuano ancora oggi a ritenere elevati i rischi delle vaccinazioni e vicende come quella Wakefield hanno causato (e purtroppo continuano a causare) danni enormi in termini di riduzione delle coperture vaccinali, nonostante sia stato ampiamente dimostrato che il presunto legame fra vaccinazione antimorbillo e autismo era inesistente [1 16] e che la ricerca era falsificata ed eticamente scorretta [17-19].
L'interazione della disinformazione anti-vaccinale con le preoccupazioni dei genitori e con i pregiudizi ha portato ad un aumento della paura per le vaccinazioni [11 20 21], inducendo un numero crescente di genitori a rifiutare o ritardare la vaccinazione per i loro figli, ad evitare alcune vaccinazioni, o comunque ad esitare prima di decidersi. L'atteggiamento di una popolazione verso le vaccinazioni deve essere visto come un continuum che va dalla domanda attiva di vaccini

[b] Secondo i dati Istat, nel 2013 il 60,7% delle famiglie disponeva di un accesso ad Internet da casa ed il 62,8% di un personal computer. Delle famiglie con almeno un minorenne, l'87,8% possedeva un personal computer e l'85,7% aveva accesso ad Internet da casa.

fino al rifiuto assoluto [22]. Gli individui vaccino-esitanti sono un gruppo eterogeneo nel mezzo di questo continuum: possono rifiutare alcuni vaccini, ma essere d'accordo con altri; possono ritardare le vaccinazioni o seguire gli schemi raccomandati, ma nutrire dubbi nel farlo. Infatti, mentre la scelta di non vaccinare un bambino è reversibile, il contrario non è vero [23 24]. Ci si preoccupa maggiormente dei rischi derivanti da un'azione, quale utilizzare un vaccino che non si ritiene sicuro, rispetto a rischi associati al non fare, come il non vaccinare [25]. Anche se gli eventi negativi causati da una malattia sono certamente superiori a quelli derivanti dal vaccino, molti genitori potrebbero scegliere di non vaccinare un figlio, per non aggiungere all'eventuale danno causato dalla vaccinazione il rimpianto di avere contribuito attivamente al suo determinarsi [26 27].

Ma quanti sono i genitori "esitanti"? Se negli Stati Uniti, nel 2000 il 19% dei genitori aveva indicato in un sondaggio di avere dubbi sulle vaccinazioni, nel 2009 questa quota era salita al 50% [28 29]. In una indagine del 2010, effettuata peraltro su di un campione limitato, solo il 23% dei genitori non aveva dubbi sulle vaccinazioni [30]. Nel Regno Unito ed in Australia, un terzo dei genitori ha espresso preoccupazione per l'elevato numero di vaccini che i bambini oggi ricevono, ed è più diffidente nei confronti dei nuovi vaccini [31]. Nel 2008-2009 il 20% dei genitori di 5 paesi europei (Inghilterra, Norvegia, Polonia, Spagna e Svezia) riferiva di avere dubbi sulle vaccinazioni dei propri figli [32]. Secondo Leask, in base ad un'analisi della letteratura fino al 2010, oltre il 50% dei genitori immunizzerebbe i propri figli anche se ha dubbi e preoccupazioni sui vaccini [33].

Ed in Italia? Le polemiche connesse alla "pandemia influenzale" causata dal virus A/H1N1, i timori per la sicurezza dei vaccini, la diffusa sensazione di una sproporzione fra le misure cautelative adottate e la reale entità della pandemia avevano già contribuito a creare uno stato di incertezza nelle famiglie, accentuato dalla constatazione che molti operatori sanitari erano contrari alla vaccinazione [34 35], con il risultato che l'accettazione del vaccino è stata molto bassa [36]. Una sentenza emessa nel 2012 da un giudice del lavoro di Rimini ha stabilito che l'insorgenza di una sindrome autistica "è ragionevolmente connessa" alla vaccinazione anti MPR, ha accentuato queste preoccupazioni [11], nonostante le immediate reazioni dell'Istituto Superiore di Sanità e delle Società Scientifiche che hanno ribadito l'infondatezza delle accuse e la recente Sentenza (n. 1767/14 del 13 febbraio 2015) che ha ribaltato quella di primo grado [37-39].

È lecito ipotizzare che vi sia una conseguenza fra l'aumentata paura delle famiglie ed il calo delle coperture vaccinali che si è registrato nel 2013, ma è anche vero che il continuo incremento delle coperture vaccinali registrato fino al 2012 aveva fatto sottovalutare il rischio di una flessione, nonostante vi fossero dei segnali: un'ampia indagine effettuata nel 2011 nel Veneto [4], aveva infatti evidenziato che vi erano dei cambiamenti in atto nelle famiglie, per cui bisognava intervenire sul sistema vaccinale per adeguarlo [40]. Dall'analisi dei 2.315 questionari riempiti da genitori residenti nelle 6 USL del Veneto oggetto della ricerca, in forma cartacea e tramite web, è apparso evidente che la loro decisione di continuare a vaccinarli o a non vaccinarli era tutt'altro che definita. L'85% dei genitori "vaccinatori" (che avevano vaccinato l'ultimo figlio nato con l'esavalente e anche con altri vaccini) confermava la propria scelta, ma il 15% era "esitante": l'8% li avrebbe vaccinati solo parzialmente, il 6,3% era indeciso, e lo 0,5% ha dichiarato di non volerli più vaccinare. Ancora più ampia è la zona di incertezza rilevabile nell'analisi dei questionari riempiti on-line, provenienti sia dal Veneto che da altre regioni, in cui la quota di "esitanti" fra i genitori vaccinatori è dell'ordine del 37-45%, superiore quindi di 2-3 volte a quella rilevata mediante il questionario cartaceo nelle 6 USL del Veneto. Considerando che attualmente i "vaccinatori totali" rappresentano nel nostro paese il 90-95% di tutti i genitori, appare evidente che bisogna agire per rafforzare la loro decisione, oltre che cercando di recuperare gli indecisi ed i "non vaccinatori", con i quali, peraltro, vi sarebbero "inaspettate prospettive di dialogo" [4] (confermava infatti la propria scelta solo il 50% dei non vaccinatori del popolo del web ed appena un terzo di quelli residenti nel territorio di ricerca del Veneto).

L'elevata percentuale di genitori che hanno vaccinato totalmente i propri figli nonostante le loro perplessità (dal 15 al 45%) emersa da questa indagine è in linea con le più recenti revisioni della letteratura internazionale, secondo cui il 25-35% dei genitori vaccinerebbe i figli con qualche preoccupazione, ed il 20-30% con molte preoccupazioni [33].

Non si possono più considerare i genitori "vaccinatori" come un blocco monolitico che continuerà sempre

a vaccinare i propri figli. L'"esitazione" di oggi si può trasformare domani in un rifiuto, e con una "esitazione" diffusa, potrebbe essere difficile mantenere un elevato tasso di copertura vaccinale [41].

Attualmente, dato il calo delle nascite, nel nostro paese la copertura vaccinale a 24 mesi viene valutata su poco più di 500.000 bambini/anno: applicando su scala nazionale le percentuali rilevate nel Veneto, potremmo ipotizzare che ogni anno da 75.000 a 225.000 bambini rischiano di non essere vaccinati o di essere vaccinati parzialmente per scelta di genitori che fino ad oggi sono stati "vaccinatori totali", aumentando il numero di soggetti "suscettibili" che negli anni potrebbero dare vita a nuove epidemie.

Si sente il bisogno di una informazione più ampia e trasparente sulla diffusione e pericolosità delle malattie prevenibili da vaccino, sulle reazioni avverse che diversi genitori pensano che siano tenute nascoste [42].

Ma una buona informazione non è sufficiente: occorre stabilire una relazione empatica con i genitori, utilizzando processi di comunicazione che consentano di costruire un rapporto di fiducia [40], ascoltandoli con attenzione per capire che cosa sanno o pensano di sapere sulle vaccinazioni, per comprendere i loro dubbi e le loro paure, e rendendo manifesta la propria comprensione. Bisogna dialogare con i genitori, che devono ricevere informazioni aggiornate e complete su benefici e rischi delle malattie e delle vaccinazioni, che rispondano ai bisogni manifestati durante il colloquio, e siano espresse con un linguaggio chiaro e comprensibile [43 44].

È necessario che gli operatori sanitari (pediatri di famiglia e dei consultori, medici ed infermieri dei centri vaccinali) dedichino la massima cura ai "vaccinatori totali" per rinsaldare la loro decisione con una informazione completa e trasparente, aiutandoli a superare le paure fino ad oggi nascoste, senza trascurare le famiglie che non hanno vaccinato i bambini o li hanno vaccinati parzialmente.

Questo processo, in cui i pediatri di famiglia e gli operatori dei servizi vaccinali sono le figure-chiave [45], deve iniziare durante il percorso-nascita, utilizzando i Corsi preparto ed i Servizi che accompagnano la donna durante la gravidanza (Consultori Familiari; Ambulatori Specialistici), e proseguire con le visite del pediatra e con gli incontri dei genitori con gli operatori dei centri vaccinali.

Il ruolo dei pediatri è di particolare importanza perché, essendo considerati dai genitori come la fonte più affidabile di informazioni [4 46-48], hanno le maggiori probabilità di aiutarli a superare gli eventuali dubbi sulle vaccinazioni. I genitori che ricevono informazioni dal loro medico hanno molti meno dubbi di quelli che le ricevono da altre fonti, e sono maggiormente propensi a rispettare il calendario vaccinale [49].

Perché il loro intervento abbia successo, è necessario che i pediatri, oltre ad avere una buona conoscenza delle vaccinazioni, siano convinti della loro efficacia. In questo senso destano preoccupazione i dati della ricerca nel Veneto, da cui è risultato che una significativa quota dei pediatri di famiglia consiglierebbe solo alcuni vaccini [4], e che meno del 50% sarebbe esplicitamente favorevole alle vaccinazioni [50].

**Tabella II.** Ricorso dei genitori a fonti informative sulle vaccinazioni.

| Fonte | Vaccinatori | Vaccinatori parziali | Non vaccinatori |
|---|---|---|---|
| Pediatra di famiglia | 72% | 76% | 72% |
| Operatori vaccinali | 32% | 37% | 35% |
| Internet | 28% | 55% | 69% |
| Medico di fiducia esterno al SSN | 9% | 26% | 47% |
| Corso pre-parto | 28% | 24% | 27% |
| Passaparola | 43% | 60% | 76% |
| Libretto informativo ASL | 58% | 51% | 58% |
| Massmedia | 15% | 29% | 37% |
| Associazioni antivaccinali | 8% | 46% | 84% |

Fonte: Valsecchi M. et al. "Indagine sui Determinanti del Rifiuto dell'Offerta Vaccinale nella Regione Veneto

Da uno studio effettuato in Italia nel periodo 2006-2007 per verificare le conoscenze ed il comportamento dei pediatri in merito alle vaccinazioni, era risultato che solo 1 pediatra su 10 era altamente favorevole alle vaccinazioni raccomandate, ed appena il 42,8% le conosceva tutte [51].

## Azioni da intraprendere

È necessario cambiare l'attuale politica vaccinale, basata sull'effetto trainante delle vaccinazioni obbligatorie e dell'adattamento "abitudinario" dei genitori alla vaccinazione dei propri figli, sostituendola con l'arma del dialogo tra la famiglia e gli operatori sanitari e la trasparenza delle informazioni; l'adesione dei genitori alla vaccinazione non è automatica, non può essere imposta [52]. Bisogna aiutare le famiglie a fare una scelta consapevole, grazie ad una chiara illustrazione da parte di operatori preparati e dotati di una elevata capacità di ascolto, del rapporto rischi/benefici delle vaccinazioni e dei pericoli derivanti dalle malattie prevenibili con le vaccinazioni. Ogni contatto con i genitori deve essere utilizzato per promuovere un'adesione completa al calendario vaccinale ed al rispetto dei tempi stabiliti, al fine di evitare ingiustificati ritardi che lascerebbero il bambino indifeso.

Un primo tipo di interventi è più facilmente attuabile in quanto fa parte delle abitudini formative dei medici e degli infermieri, o rientra nel rapporto che intercorre tra il pediatra e le famiglie:

a) **Corsi di formazione continua sulle vaccinazioni** con la partecipazione congiunta dei PLS, e del personale medico ed infermieristico dei servizi vaccinali e dei Consultori, per favorire lo scambio di idee e la condivisione delle strategie vaccinali; in questi corsi dovrà essere riservato un ampio spazio al counselling, per migliorare le capacità degli operatori sanitari di stabilire un dialogo con le famiglie ed aiutarle a fare una scelta vaccinale consapevole. Un medico esperto nella comunicazione e nel counselling è in grado di interagire in modo più efficace con i propri pazienti senza dover prolungare il tempo della visita [53].
b) **Verifica del livello di conoscenza e di accettazione delle vaccinazioni da parte dei pediatri** mediante questionari distribuiti all'inizio ed alla fine del percorso formativo.
c) **Verifica del grado di accettazione delle vaccinazioni da parte dei genitori** mediante semplici questionari distribuiti durante l'attesa nello studio dei pediatri; la valutazione durante la visita delle risposte al questionario consente peraltro al pediatra di individuare rapidamente la posizione dei genitori sulle vaccinazioni, e lo mette in condizione di intavolare un discorso mirato in base alle loro esigenze [54].

Altri interventi richiedono invece il diretto impegno delle Istituzioni, ed una azione di sostegno delle Società Scientifiche:

- Ristrutturazione dei servizi vaccinali per garantire un adeguato dialogo degli operatori con le famiglie, utilizzando tutte le tappe del percorso previsto per vaccinare un bambino, compreso il consenso informato, attualmente sottoutilizzato da alcuni servizi vaccinali [55].
- Aggiornamento in tempo reale degli operatori sanitari sull'andamento delle vaccinazioni, sulle reazioni avverse e sulle epidemie di malattie prevenibili con le vaccinazioni, effettuato dalle Istituzioni in collaborazione con le Società Scientifiche, per metterli in grado di rispondere agli interrogativi delle famiglie, che sono continuamente bombardate da una propaganda antivaccinale molto agguerrita [56].
- Favorire l'istituzione in ogni Regione di un'anagrafe vaccinale centralizzata [57] e di un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse, per fornire in tempi brevi chiare informazioni agli operatori sanitari ed alle famiglie: la trasparenza aumenta la fiducia dei cittadini verso le strutture pubbliche.
- Promozione di indagini territoriali il più possibile capillari, per valutare per singola zona e per singolo vaccino le motivazioni dei cali registrati. L'"esitazione" rispetto ai vaccini è legata al contesto in cui si manifesta, e varia fra un paese e l'altro, e nello stesso paese in rapporto a fattori diversi quali lo stato socio-economico, il livello di istruzione, la religione di appartenenza, ed altri [58].
- Organizzazione di incontri con le famiglie, con il supporto delle Associazioni di Volontariato, per comprendere lo stato di animo dei genitori, diffondere una informazione corretta e raccogliere elementi utili per aggiornare i programmi di promozione locale delle vaccinazioni.
- Utilizzo da parte delle Società Scientifiche delle nuove possibilità offerte dai Social Network per

campagne di comunicazione sulle vaccinazioni che in opposizione alla controinformazione dei movimenti antivaccinale.

## Conclusioni

La lotta contro le malattie prevenibili con le vaccinazioni è ben lungi dall'essere conclusa anche se nel nostro paese la loro incidenza si è così ridotta che molti hanno perduto la memoria storica di queste malattie e dei rischi che comportano.

Queste malattie, invece, esistono ancora, sia in Italia (1.517 casi di morbillo registrati nei primi 8 mesi del 2014! [59]) che in Europa e nel resto del mondo, con cui vi sono contatti sono sempre più frequenti ed intensi. È vero ad esempio che nel nostro Paese da anni non si verificano casi di difterite, ma la malattia in Europa è ancora presente [60] e, come insegna il recente caso di un bambino spagnolo non vaccinato per scelta dei genitori e deceduto per difterite, molti medici non ne hanno esperienza [61].

È altresì vero che l'ultimo caso di poliomielite in Italia risale al 1988 ed in Europa al 1998, ma, nonostante l'impegno del WHO, la polio rimane endemica nell'Afghanistan, nella Nigeria e nel Pakistan [62], e fino a quando in questi paesi non ne verrà interrotta la trasmissione, tutte le nazioni corrono il a rischio di importarla attraverso portatori inconsapevoli (200 per ogni caso di malattia) [63].

Solo il mantenimento di adeguati livelli di copertura vaccinale permette di contenere la circolazione dei microrganismi responsabili delle malattie prevenibili con la vaccinazione, e conseguentemente può garantire una protezione alla comunità, compresi gli individui non vaccinati.

### *Bibliografia*


1 Ministero della Salute Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_947_allegato.pdf.

2 Ministero della Salute Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2012-2014. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf.

3 Ministero della Salute Vaccinazioni dell'età pediatrica, in Italia: coperture vaccinali (per 100 abitanti). Aggiornamento 29 luglio 2014 http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=811&area=Malattie%20infettive&menu=vaccinazioni

4 Valsecchi M, Speri L, Simeoni L, et al. Progetto "Indagine sui Determinanti del Rifiuto dell'Offerta Vaccinale nella Regione Veneto - Report di Ricerca, Analisi dei Dati e Indicazioni Operative". http://prevenzione.ulss20.verona.it/indagine_scelta_vaccinale.html

5 Kennedy A, Lavail K, Nowak G, et al. Confidence about vaccines in the United States: understanding parents' perceptions. Health Aff (Millwood) 2011;30:1151-9.

6 Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. Vaccine 1999;17:S41-S46.

7 Poland GA, Jacobson RM. Understanding those who do not understand: a brief review of the anti-vaccine movement. Vaccine 2001;19:2440-5.

8 François G, Duclos P, Margolis H, et al. Vaccine safety controversies and the future of vaccination programs. Pediatr Infect Dis J 2005;24:953-61.

9 Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. Nat Med 2005;11(Suppl):S5-11.

10 Hilton S, Petticrew M, Hunt K. Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body's immune system: parental conerns about vaccine 'overload' and 'immune-vulnerability'. Vaccine 2006;24:4321-7.

11 Tozzi AE. La paura delle vaccinazioni: le motivazioni dell'opposizione e dell'esitazione da parte dei genitori. Prospettive in Pediatria 2013;41:87-93.

12 Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, et al. Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:470-6.

13 Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, et al. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. N Engl J Med 2009;360:1981-8.

14 Stefanelli P, Rezza G. Commentary. Contrasting the antivaccine prejudice: a public health perspective. Ann Ist Super Sanità 2014;50:6-9.

15 Scullard P, Peacock C, Davies P. Googling children's health: reliability of medical advice on the internet. Arch Dis Child 2010;95:580-2.

16 Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine 2014;32:3623-9.

17 General Medical Council (GMC) Andrew Jeremy Wakefield: determination of serious professional misconduct (SMP) and sanction. Published May 24, 2010.

http://www.gmc-uk.org/wakefield_spm_and_sanction.pdf_32595267.pdf

18 Retraction-ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 2010;375:445.

19 Rizzo C. La vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia. RIAP 2013;27(02):21-3.

20 Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective. Vaccine 2001;20(Suppl 1):S78- 84.

21 Tickner S, Leman PJ, Woodcock A. Factors underlying suboptimal childhood immunisation. Vaccine 2006;24:7030-6.

22 ECDC Meeting Report: Individual decision-making and childhood vaccination 24 May 2013, Stockholm, Sweden http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/vaccination-individual-decision-making-and-childhood-vaccination.pdf.

23 Benin AL, Wisler-Scher DJ, Colson E, et al. Qualitative analysis of mothers' decision-making about vaccines for infants: the importance of trust. Pediatrics 2006;117:1532-41.

24 Dubé E, Laberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: an overview. Hum Vaccin Immunother 2013;9:1763-73.

25 Healy CM, Pickering LK. How to communicate with vaccine-hesitant parents. Pediatrics 2011;127(Suppl 1):S127-33.

26 Ritov I, Baron J. Reluctance to vaccinate: omission bias and ambiguity. J Behav Decis Making 1990;3:263-77.

27 Crupi E, Festa R. Dai giochi d'azzardo ai test diagnostici: la teoria della decisione nella medicina clinica. L&PS Logic & Philosophy of Science 2009;7:69-94.

28 Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. Pediatrics 2000;106:1097-102.

29 Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, et al. Parental vaccine safety concerns in 2009. Pediatrics 2010;125:654-9.

30 Kennedy A, Lavail K, Nowak G, et al. Confidence about vaccines in the United States. Health Aff (Millwood) 2011;30:1151-9.

31 Leask J. Target the fence-sitters. Nature 2011;473:443-5.

32 Stefanoff P, Mamelund SE, Robinson M, et al.; VACSATC working group on standardization of attitudinal studies in Europe. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: the Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication Project (VACSATC). Vaccine 2010;28:5731-7.

33 Leask J, Kinnersley P, Jackson C, et al. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. BMC Pediatr 2012;12:154.

34 Larson HJ, Heymann DL. Public health response to influenza A(H1N1) as an opportunity to build public trust. JAMA 2010;303:271-2.

35 Blasi F, Aliberti S, Mantero M, et al. Compliance with anti-H1N1 vaccine among healthcare workers and general population. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 5):37-41.

36 Rizzo C, Rota MC, Bella A, et al. Response to the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in Italy. Euro Surveill 2010;15(49).

37 Salmaso S. Vaccinazione anti-morbillo-parotite-rosolia (Mpr) e autismo. Epicentro, 19 aprile 2012.

38 Board Scientifico del Calendario Vaccinale per la Vita Vaccino MPR e autismo: falso scientifico in una sentenza http://sip.it/per-il-medico/vaccino-mpr-e-autismo-falso-scientifico-in-una-recente-sentenza

39 Pinto L, Di Mauro G. Una sentenza non deve minare la fiducia nelle vaccinazioni! www.sipps.it/pdf/home/ArticoloSipps.pdf

40 Speri L, Simeoni L, Campara P, et al. Vaccinazioni: dalla prescrizione all'ascolto. Dialogo sui Farmaci 2012;5:219-22.

41 Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, et al. Attitudes to vaccination: a critical review. Soc Sci Med 2014;112:1-11.

42 Valsecchi M, Speri L, Simeoni L, et al. Superare gli stereotipi: dal Veneto i risultati della ricerca sui determinanti della scelta vaccinale Epicentro http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/Ulss20VenetoDeterminantiVaccinazioni.asp

43 Lo Palco PL. La comunicazione per la prevenzione delle vaccinazioni. Prospettive in Pediatria 2013;41:94-7.

44 De Mei B, Luzi AM. Il counselling: uno strumento operativo per una comunicazione efficace del pediatra in ambito vaccinale. Prospettive in Pediatria 2002;32:101-9.

45 WHO Ufficio Regionale Europeo Parlare con i genitori dei vaccini in età pediatrica Strategie per gli operatori sanitari 2012 www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoli-Poster_134_allegato.pdf

46 Giuliani AR, Perrotti A, Matricardi G, et al. Valutazione dei fabbisogni cognitivi dei genitori utenti degli Uffici di vaccinazione. Ann Ig 2008;20:113-21.

47 Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, et al. Sources and perceived credibility of vaccine-safety information for parents. Pediatrics 2011;127(suppl 1):S107-S112.

48 Giambi C, Del Manso M, De Mei B, et al. e il gruppo di lavoro VALORE. Progetto VALORE (VAlutazione LOcale e REgionale delle campagne di vaccinazione contro l'HPV): favorire l'adesione consapevole alla vaccinazione. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/47). http://www.iss.it/publ/index.php?lang=1&id=2796&tipo=5

[49] Wheeler M, Buttenheim AM. Parental vaccine concerns, information source, and choice of alternative immunization schedules. Hum Vaccin Immunother 2013;9:1782-9.

[50] Speri L, Zivelonghi G. Determinanti dell'adesione alle vaccinazioni. Relazione al Convegno 2008-2013 5 anni di sospensione dell'obbligo vaccinale nella Regione Veneto, Verona 6 dicembre 2013.

[51] Anastasi D, Di Giuseppe G, Marinelli P, et al. Paediatricians knowledge, attitudes, and practices regarding immunizations for infants in Italy. BMC Public Health 2009;9:463.

[52] De Mei B. Aspetti comunicativo-relazionali nell'intervento vaccinale. XII CONVEGNO dell'Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant, Istituto Superiore di Sanità 28 maggio 2013.

[53] Marvel MK, Doherty WJ, Weiner E. Medical interviewing by exemplary family physicians. J Fam Pract 1998;47:343-8.

[54] Opel DJ, Taylor JA, Zhou C, et al. The relationship between parent attitudes about childhood vaccines survey scores and future child immunization status: a validation study. JAMA Pediatr 2013;167:1065-71.

[55] Attena F, Valdes Abuadili A, et al. The informed consent in Southern Italy does not adequately inform parents about infant vaccination. BMC Public Health 2014;14:211.

[56] European Centre for Disease Prevention and Control. Communication on immunisation – building trust. Stockholm: ECDC 2012.

[57] Community Preventive Services Task Force. Recommendation for use of immunization information systems to increase vaccination rates. J Public Health Manag Pract 2015;21:249-52.

[58] Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, et al. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. Vaccine 2014;32:2150-9.

[59] Bella A, Filia A, Del Manso M, et al. Morbillo & Rosolia News, Luglio 2014. http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp

[60] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC 2013.

[61] Pinto L., Di Mauro G. Bona G. Riflessioni sulla ricomparsa della difterite in Spagna Epicentro, 25 giugno 2015 http://www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/RiflessioniSpagna.asp

[62] Global Polio Eradication Initative - http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring.aspx

[63] Eichner M, Brockmann SO. Polio emergence in Syria and Israel endangers Europe. Lancet 2013;382:1777.

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica

tre 2015 ▪ 35-37

letto e commentato

da: Davide Caimmi[1, 2], Riccardo Castagnoli[3], Gian Luigi Marseglia[3]

*[1] Department of Pulmonology - Division of Allergy, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, F-34295 Montpellier cedex 5, France; [2] MACVIA-LR, European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing Reference Site, University Hospital of Montpellier, France; [3] Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche Università degli Studi di Pavia.*

E-mail: davide.caimmi@gmail.com

# Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy

M.B. Kiewiet, M. Gros, R.J. van Neerven, M.M. Faas, P. de Vos

*Pediatr Allergy Immunol 2015;26:206-17.*

Le proteine del latte vaccino causano allergia nel 2-3% dei bambini [1]. Ad oggi, l'unica terapia efficace consiste nell'esclusione dell'alimento dalla dieta. Le manifestazioni allergiche possono essere evitate impiegando per l'alimentazione dei bambini idrolisati proteici, ottenuti tramite la degradazione enzimatica delle proteine intatte. Il razionale di utilizzo degli idrolisati nei pazienti con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è basato sul riscontro di assenza di sintomi di allergia nei soggetti trattati; tuttavia, i meccanismi alla base di questa tolleranza non sono stati completamente chiariti. Fin dall'iniziale interesse riguardo a questi prodotti, l'effetto ipoallegenico degli idrolisati è stato attribuito alla distruzione mediante idrolisi degli epitopi proteici responsabili dell'induzione della risposta allergica IgE-mediata [2]. Recenti studi hanno dimostrato un importante ruolo degli idrolisati nella modulazione di meccanismi immunologici, in grado di indurre un effetto ipoallergenico e, in alcuni casi, tollerogenico nei confronti delle proteine del latte vaccino.

In quest'ottica, la review pubblicata dal gruppo olandese di de Vos analizza in maniera esaustiva le più recenti evidenze in merito alle proprietà immunomodulanti degli idrolisati proteici, utilizzati nella dieta dei pazienti con APLV, chiarendo inizialmente i principali meccanismi dell'immunità mucosale intestinale.

Il sistema immunitario gastrointestinale gioca un ruolo fondamentale nella storia naturale dell'allergia alimentare. Numerosi studi hanno dimostrato che tre differenti meccanismi immunologici contribuiscono allo sviluppo della tolleranza verso gli allergeni alimentari a livello della mucosa intestinale. Quando è presente un'alta dose di antigene, i meccanismi principalmente coinvolti sono l'anergia e la delezione dei linfociti T. L'anergia si verifica quando, durante l'interazione tra cellula dendritica presentante l'antigene (APC) e linfocita T, vengono a mancare le molecole co-stimolatrici, con il risultato di ottenere dei linfociti T anergici, incapaci di montare una risposta immunitaria. La delezione clonale consiste nell'apoptosi di cloni linfocitari antigene-specifici in seguito a interazione con cellule NK, prevalentemente attraverso il sistema recettoriale Fas-Fas ligando. Diversamente, in presenza di una ridotta carica antigenica, il principale meccanismo immunologico alla base della tolleranza mucosale è costituito dall'induzione dei linfociti T regolatori (Treg).

La sensibilizzazione a un allergene alimentare si verifica quando uno di questi meccanismi tollerogenici fallisce. In questo modo, gli antigeni alimentari vengono processati dalle cellule presentanti l'antigene (APC) e presentati ai linfociti T, con conseguente sviluppo di una risposta immunitaria di tipo Th2 caratterizzata da un pattern citochinico caratteristico (soprattutto IL-4, IL-5, IL-6), in grado di indurre i linfociti B a maturare in plasmacellule secernenti IgE specifiche, le quali si legano ai recettori ad alta affinità (FcεRI) sulla superficie di mastociti e basofili. La riesposizione all'antigene causa l'accoppiamento dei complessi IgE-FcεRI e la degranulazione dei

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

mastociti, con sviluppo di una reazione di ipersensibilità immediata [3]. Oltre ai linfociti Th2, altre cellule si sono dimostrate fondamentali nel mantenimento dell'omeostasi intestinale; tra queste, le più studiate sono i linfociti Th17 e i linfociti Th22 [4].

È stato dimostrato che alcuni peptidi che costituiscono gli idrolisati del latte vaccino sono in grado di influenzare attivamente il sistema immunitario e modulare la risposta allergica [5]. Tuttavia, il meccanismo attraverso il quale tali peptidi svolgano la loro azione tollerogenica deve essere ulteriormente indagato. Attualmente, si ipotizza che l'azione di queste molecole venga esplicata attraverso l'interazione ligando-recettore. Già nel 1992, uno studio di Jarizi et al. ha evidenziato che peptidi isolati dalla caseina sono in grado di legare specifici siti recettoriali sui fagociti di sangue umano [6]. Una ricerca di Iskander et al. ha dimostrato inoltre come il possibile target recettoriale sia rappresentato dai Pattern Recognition Receptors (PRRs), quali i Toll-like Receptors (TLRs) [7]. I PRRs sono proteine espresse prevalentemente dalle cellule del sistema immunitario innato, in grado di riconoscere specifici pattern molecolari quali i pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) e i damage-associated-molecular patterns (DAMPs). Il legame dei peptidi idrolisati a tali recettori può impedire l'interazione tra i TLRs e i fattori solubili pro-infiammatori. Inoltre, i peptidi possono direttamente attivare la cascata recettoriale legata a specifici TLRs con attività tollerogenica.

Numerosi studi *in vitro* hanno chiarito che i peptidi idrolisati hanno la capacità di potenziare l'effetto barriera dell'epitelio intestinale, indurre uno stato tollerogenico nelle APCs, mantenere l'omeostasi tra le risposte Th1 e Th2 e regolare l'azione dei Treg. Ad oggi, un limitato numero di studi *in vivo* su animale ha confermato questi risultati (Tab. I).

L'effetto degli idrolisati sul potenziamento della barriera intestinale è stato indagato mediante studi *in vitro* e *in vivo* sul ratto. I principali meccanismi implicati si sono dimostrati la normalizzazione dell'espressione di mRNA di geni codificanti per le proteine costituenti le tigh junctions tra le cellule epiteliali e l'aumentata produzione della citochina IL-10 con ruolo anti-infiammatorio [8]. Inoltre, uno studio condotto da Nielsen et al. ha osservato che la caseina sottoposta ad idrolisi mediante l'uso combinato di due enzimi (pepsina e corolasi) ha un maggiore potere anti-infiammatorio (riduzione di numerosi marker d'infiammazione) sulla mucosa intestinale rispetto alla caseina trattata con la sola pepsina, dimostrando una maggiore efficacia del preparato maggiormente idrolizzato [9].

Oltre al miglioramento della funzione di barriera a livello intestinale, i peptidi idrolisati sono in grado di indurre uno stato tollerogenico nelle APCs. In particolare, uno studio *in vitro* ha dimostrato che alcuni peptidi riducono la produzione di molecole infiammatorie da parte dei macrofagi attivati, favorendo uno stato di tolleranza immunitaria e di riparazione tissutale [10].

Per quanto riguarda il mantenimento dell'equilibrio tra risposta Th1 e Th2 e la regolazione dell'azione dei Treg, gli effetti degli idrolisati sono dovuti prevalentemente all'induzione dell'espressione di geni codificanti per citochine di tipo Th1 (in particolare, IL-2 e IFN-γ) e all'aumentata produzione di IL-10 da parte dei Treg, con conseguente riduzione dello stato pro-infiammatorio a livello mucosale [11].

Ad oggi, quindi, le evidenze circa gli effetti immunomodulanti degli idrolisati proteici sono state ottenute da studi *in vitro* o *in vivo* sull'animale. Inoltre, la grande varietà di idrolisati impiegati nei trials non permette di esprimere un giudizio univoco e definitivo sulle proprietà di questi preparati. È dunque necessario ormai poter

**Tabella I.** Principali funzioni immunomodulanti degli idrolisati proteici.

| |
|---|
| • Potenziamento delll'effetto barriera dell'epitelio intestinale |
| • Induzione di uno stato tollerogenico nelle APCs |
| • Mantenimento dell'omeostasi tra le risposte immunitaria Th1 e Th2 |
| • Regolazione dell'azione dei Treg |
| • Riduzione dello stato pro-infiammatorio a livello mucosale |

confermare anche nell'uomo i dati pubblicati su modelli animali. Nei futuri studi dovranno essere altresì descritte con massima precisione le caratteristiche dell'idrolisato utilizzato (l'origine, il grado di idrolisi e le tecniche di processazione del prodotto) e si dovrà valutare separatamente l'azione biologica degli specifici peptidi costituenti l'idrolisato. Quindi, benché gli attuali risultati siano promettenti, sono necessari nuovi studi per chiarire ulteriormente quali siano i meccanismi d'azione alla base delle proprietà immunomodulanti degli idrolisati proteici e per individuare possibili applicazioni terapeutiche di specifici peptidi idrolisati così da poter sfruttare la loro azione tollerogenica.

### *Bibliografia*


1 Sackesen C, Assa'ad A, Baena-Cagnani C, et al. Cow's milk allergy as a global challenge. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:243-8.

2 Tanabe S. Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients. Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:649-59.

3 van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: oral tolerance versus allergic sensitization. Biomed Pharmacother 2007;61:8-20.

4 Langrish C, Chen Y, Blumenschein W, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med 2005;201:233-40.

5 Wichers H. Immunomodulation by food: promising concept for mitigating allergic disease? Anal Bioanal Chem 2009;395:37-45.

6 Jaziri M, Miglioresamour D, Casabiancapignede M, et al. Specific binding-sites on human phagocytic blood-cells for gly-leu-phe andval-glu-pro-ile-pro-tyr, immunostimulating peptides from human-milk proteins. Biochim Biophys Acta 1992;1160:251-61.

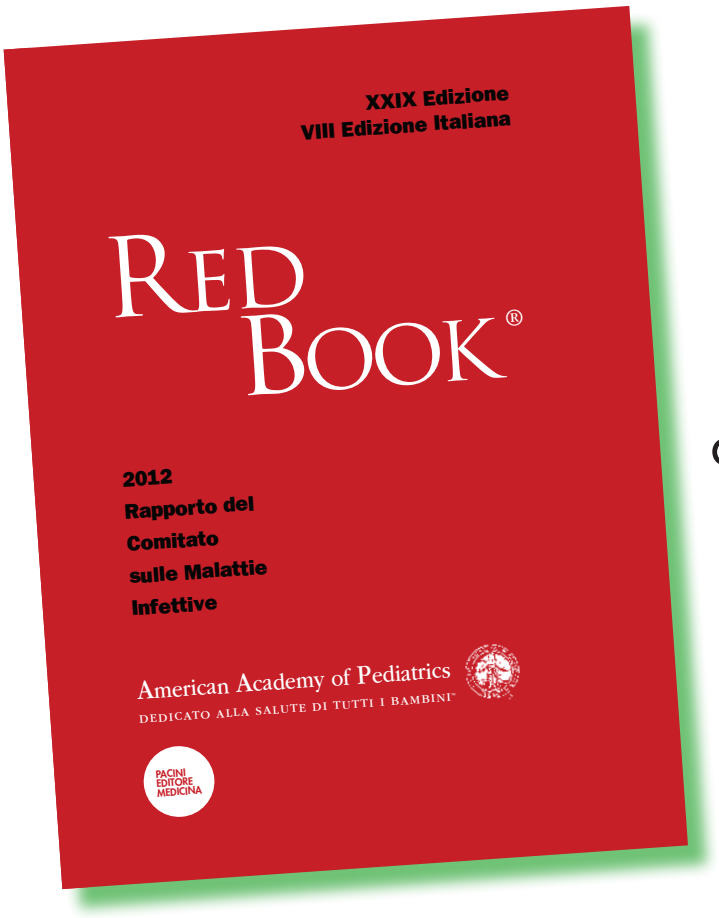
7 Iskandar MM, Dauletbaev N, Kubow S, et al. Whey protein hydrolysates decrease IL-8 secretion in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated respiratory epithelial cells by affecting LPS binding to toll-like receptor 4. Br J Nutr 2013;110:58-68.

8 Visser JT, Lammers K, Hoogendijk A, et al. Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat. Diabetologia 2010;53:2621-8.

9 Nielsen DSG, Theil PK, Larsen LB, et al. Effect of milk hydrolysates on inflammation markers and drug-induced transcriptional alterations in cell-based models. J Anim Sci 2012;90:403-5.

10 Oseguera-Toledo ME, Gonzalez dME, Dia VP, et al. Common bean (Phaseolus vulgaris L.) hydrolysates inhibit inflammation in LPS-induced macrophages through suppression of NF-kappa B pathways. Food Chem 2011;127:1175-85.

11 Cian RE, Lopez-Posadas R, Drago SR, et al. A porphyra columbina hydrolysate upregulates IL-10 production in rat macrophages and lymphocytes through an NF-kappa B, and p38 and JNK dependent mechanism. Food Chem 2012;134:1982-90.




2014

# NUOVA EDIZIONE

Pubblicato in esclusiva per l'Italia
a cura di Pacini Editore Medicina

VIII EDIZIONE ITALIANA

Prezzo di copertina Euro 75,00

## PER ACQUISTARLO ON LINE COLLEGATI A

## www.pacinimedicina.it

PACINI EDITORE MEDICINA

Pacini Editore SpA - Via A. Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto Pisa
Tel 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300 • www.pacinimedicina.it

# Novità 2015

# www.riaponline.it

# RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

*è on line il*
*SITO WEB*
*DEDICATO ALLA RIVISTA*

*Archivio*
*Appuntamenti*
*Informazioni per gli Autori*
*Supplementi e Documenti ufficiali SIAIP*

*TUTTO COMPLETAMENTE*
*OPEN ACCESS E GRATUITO*

*ISCRIVITI ALLA e-NEWSLETTER*
*PER ESSERE SEMPRE INFORMATO SUI*
*FASCICOLI E SULLE NOVITA'*

*Accedi a www.riaponline.it*
*sul tuo smartphone*

PACINI
EDITORE
MEDICINA

*www.pacinimedicina.it*
*Nuovi spazi. Stessa qualità*