Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

Il Saluto del Presidente

allergia

Il management dell'enterocolite allergica

pneumologia

Effetti dannosi sul bambino del fumo di sigaretta di 1ª - 2ª e 3ª mano

vaccini

Vaccinazione anti-Rotavirus: razionale, efficacia, impatto

I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive

letto e commentato

Early term birth is a risk factor for wheezing in childhood: a cross sectional population study

Periodico trimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004 n.46 art.1, comma 1, DCB PISA - dicembre

quattro 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 Srl
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

quattro 2015 ▪ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

RIAP

INDICE quattro 2015

Il Saluto del Presidente

Roberto Bernardini 1

allergia

Il management dell'enterocolite allergica

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Giovanna Monti, Maria Carmen Verga, Giovanni Simeone, Enza D'Auria, Loredana Chini, Giovanni Traina, Pasquale Comberiati, Piercarlo Poli, Iride Dello Iacono 6

pneumologia

Effetti dannosi sul bambino del fumo di sigaretta di 1ª - 2 ª e 3 ª mano

a cura della Commissione Aerobiologia, Inquinamento ambientale e Monitoraggio pazienti della SIAIP

Giuliana Ferrante, Mariangela Bosoni, Maria Antonia Brighetti, Auro Della Giustina, Massimo Landi, Alessandro Travaglini, Alice Vignoli, Salvatore Tripodi 18

vaccini

Vaccinazione anti-Rotavirus: razionale, efficacia, impatto

Filippo Ansaldi, Cecilia Trucchi 24

I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive

Gian Vincenzo Zuccotti, Chiara Mameli 32

letto e commentato

da: Naire Sansotta

Early term birth is a risk factor for wheezing in childhood: a cross sectional population study

M.O. Edwards, S.J. Kotecha, J. Lowe, L. Richards, W.J. Watkins, S. Kotecha 42

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 Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

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

Finito di stampare nel mese di dicembre 2015 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2015 ▪ 1-5

Il Saluto del Presidente

Roberto Bernardini

Cari Soci,

giunto al termine del mandato affidatomi per il triennio 2013-2015, come mi ero a voi presentato, specificando nella nostra Rivista i punti del programma di lavoro da svolgere assieme, così ritengo giusto terminare il mio mandato analizzando quanto abbiamo fatto.
Pertanto, di seguito, a ogni punto del programma di lavoro che avevo prefissato e vi avevo specificato, seguirà sinteticamente quanto insieme realizzato.

1.*"Continuare, implementandolo ulteriormente, il lavoro scientifico delle Commissioni atto a produrre documenti, articoli inerenti alle problematiche proprie da pubblicare nell'organo Ufficiale della SIAIP, la RIAP, e non solo sulla RIAP".*

Le Commissioni nel complesso hanno prodotto numerosissimi articoli, di estremo interesse scientifico e di utilità pratica, articoli che abbiamo potuto leggere sulla nostra Rivista (nuova veste grafica, nuove rubriche, disponibile anche per via digitale **www.riaponline.it**, in altre parole notevolmente migliorata rispetto al passato grazie soprattutto agli attuali Direttori e Comitato di Redazione) e su riviste internazionali.

2.*"Produrre, da parte di gruppi di studio, nominati ad hoc, documenti su aspetti di specifico interesse allergologico-immunologico pediatrico":*

"CHOOSING WISELY, ovvero Le cose da fare ma soprattutto da non fare" (RIAP, Supplemento 1; 01/2014:1-6): 16 punti redatti dalle Commissioni, per la parte di loro competenza, e in seguito integrati e approvati dal Consiglio Direttivo (CD) della SIAIP.

"Codice Etico SIAIP" (RIAP 02/2014:1-2.): realizzato dal CD della SIAIP.

"Immunoterapia con allergeni (AIT): Consensus della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica per la pratica clinica in pediatria" (RIAP, Supplemento 4; 04/2014:1-19): estensori e gruppo di lavoro AIT tra i massimi esperti in Italia nel settore.

"Perché e come esprimere il Consenso Informato in Allergologia Pediatrica" (RIAP 01/2105:2-12): realizzato dal gruppo di lavoro coordinato da Giampaolo Ricci e poi condiviso e approvato dal CD della SIAIP (possibilità di stampare direttamente dal nostro sito web i modelli di consenso).

"Gli immunomodulanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie del bambino: un approccio EBM" (RIAP Supplemento 1;01/2015:1-58): gruppo di Studio sugli Immunomodulanti coordinato da Fabio Cardinale e Marcello Bergamini.

"Progetto per Specialità Pediatrica in Allergologia e Immunologia Clinica": realizzato dal CD della SIAIP (progetto presentato in Consulta Pediatrica Nazionale e consegnato al Presidente della SIP) vista la nuova organizzazione delle Scuole di Specializzazione in Pediatria.

3.*"Implementare quelle che sono le collaborazioni, le sinergie, i legami con le altre società scientifiche italiane e internazionali del settore".*

Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. Ital J Pediatr 2014 Jan 3;40(1):1. Collaborazione SINUPE-SIAIP.

"Documento di Consensus Inter Societario sul trattamento e la prevenzione della bronchiolite nel neonato e lattante": Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Ital J Pediatr 2014 Oct 24;40:65.

"Endorsment" SIAIP agli "International Meeting on Asthma, COPD and Concomitant Disorders" nel 2014 (Modena) e 2015 (Firenze): durante tali "meeting" contributo, da parte di alcuni soci SIAIP, alla realizzazione delle linee Guida Italiane ARIA e GINA.

"Consensus SIPPS-SIAIP-SIP: Prevenzione Primaria delle Allergie Alimentari e Respiratorie: uno strumento per la pratica quotidiana" (Pediatria Preventiva e Sociale, numero 4, 2014). In corso la pubblicazione su Rivista Internazionale.

"La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica" (RIAP, Supplemento 2, pag.1-43, 2015): realizzata e condivisa con la SIDerP. In corso la pubblicazione su Rivista Internazionale.

Documento sulle Allergie e Intolleranze alimentari (Ottobre 2015): realizzato su proposta FNOMCeO e condiviso anche con AAITO e SIAAIC.

"Guida Pratica sulle Allergie": monografia SIAIP-SIPPS (Editeam, Dicembre 2015).

La Tosse Cronica in Età Pediatrica. Documento intersocietario SIAIP-SIMRI-SIPO-SIPPS, Dicembre 2015.

Discussa e accolta dal CD della SIAIP la proposta del Presidente SIP di devolvere alla SIP una quota pari a 1 euro, per ciascun iscritto alla SIAIP, per il progetto "Bambino Migrante".

Discussa e accolta, nel luglio 2015, da parte del CD della SIAIP, la proposta del Presidente SIP di aderire alla Federazione Italiana delle Associazioni e Società Scientifiche dell'Area Pediatrica.

Soci SIAIP eletti Segretario Generale e poi Presidente EAACI (Antonella Muraro), Membro della Sezione Pediatrica (Giovanni B. Pajno) e membro del Gruppo di Interesse Allergia-Asma e Sport (Roberto Bernardini) EAACI. Soci SIAIP invitati come chair-speaker ai Congressi Annuali EAACI (Milano 2013, Copenhagen 2014, Barcellona 2015).

Simposio EAACI-SIAIP al Congresso Nazionale SIAIP di Milano 2014.

"Pediatric Allergy School" a Taormina (5-7 marzo 2015): evento realizzato con la sapiente regia di Giovanni B. Pajno; presenza di specialisti da tutto il mondo e di una nutrita rappresentanza di soci SIAIP come speaker.

Affiliazione, dal meeting EAACI 2015 a Barcellona, della SIAIP all'EAACI. Per la SIAIP ciò determinerà: maggiore visibilità in ambito internazionale, diventare punto di riferimento nazionale per EAACI per l'allergologia pediatrica, partecipare come "Society Member EAACI" alle iniziative EAACI in ambito immuno-allergologico e possibilità di un contributo attivo alla programmazione delle varie attività EAACI. Da un punto di vista istituzionale ciò determinerà un ruolo della SIAIP come "partner" nella realizzazione d'iniziative volte a coadiuvare EAACI in "campagne europee" sulla prevenzione- diagnosi e terapia delle malattie immuno-allergologiche. Da un punto di vista scientifico ciò determinerà un coinvolgimento nei gruppi d'interesse e nelle sezioni EAACI di allergologi-pediatri italiani e una loro maggiore presenza nei "meeting", nelle "Allergy School EAACI".

"Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM) EAACI" (Roma, 13-15 Ottobre 2016). "Endorsment" SIAIP, SIAIP presente nel comitato scientifico e nel comitato organizzatore locale.

Adesione e sostegno in Italia alla campagna di sensibilizzazione europea 2015 sulle allergie promossa da EAACI.

Istituzione delle National Allergy Society (NAS) nell'ambito EAACI con un primo incontro a settembre 2015 a Zurigo. Ciascuna NAS ha un suo rappresentante e 4 obiettivi comuni ("Guidelines, EU Lobbyng, Health economics task Force, Allergology and Clinical Immunology Specialty") da realizzare.

La SIAIP è assieme ad altre 47 organizzazioni presente nel GARD (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases) Italia ed ha, come sua rappresentante, Luciana Indinnimeo, nominata dal CD della SIAIP.

Sostegno alla realizzazione di documento, assieme ad altre Società Scientifiche e Associazioni Pazienti, da sottoporre all'approvazione dei Ministri della Salute e dell'Istruzione per disciplinare la somministrazione dei farmaci a scuola (riunione nel luglio 2015 presso sede MIUR a Roma).

4.*"Valorizzare ulteriormente il ruolo dei giovani pediatri immuno-allergologi (i nostri Junior Member, JM) con varie iniziative, in particolare coinvolgendoli nelle attività congressuali regionali e nazionali, nelle attività delle Commissioni e dei gruppi di studio, ecc.".*

Partecipazione attiva negli ultimi 3 Congressi Nazionali SIAIP (Napoli 2013, Milano 2014, Roma 2015): a Roma Sessione esclusiva «JUNIOR MEMBERS & Hot Topics»; Da 4 relazioni nel 2013 a 13 relazioni nel 2015.

1° Congresso esclusivamente JM SIAIP durante il Congresso Regionale SIAIP Emilia Romagna (Bologna, Febbraio 2015).

Partecipazione attiva alle Commissioni della SIAIP (in ogni commissione SIAIP per il triennio 2013-2015 sono presenti 1-2 JM).

Sito web SIAIP: sezione web dedicata agli JM, contenente le attività del gruppo e un blog interattivo gestito dagli JM.

Collaborazione attiva con la RIAP: nel 2014 traduzione in italiano dell'"ICON on Pediatric Asthma" (in collaborazione con JM SIAAIC); dal 2014 creata la rubrica «Letto e Commentato» a cura degli JM, contenente analisi di recenti articoli immuno-allergologici; altri contributi editoriali degli JM: 5 nel 2013, 8 nel 2014, 8 nel 2015 (primi 2 fascicoli).

Collaborazioni con JM SIAAIC: 1° «Allergy School» JM SIAAIC-SIAIP (Dicembre 2013); SIAAIC «Interactive School» (Dicembre 2014); SIAAIC «Interactive School» (Novembre 2015).

5.*"Sostenere le iniziative, le attività dei Coordinatori Regionali per una maggiore diffusione a livello regionale della cultura pediatrica immuno-allergologica nell'ottica di una organizzazione assistenziale al passo con i tempi".*

Incontro tra Presidente e Coordinatori Regionali: momento di confronto, unione, programmazione su aspetti peculiari della realtà organizzativa-assistenziale immuno-allergologica pediatrica regionale e nazionale. Numerosissime riunioni e Congressi promossi dai Coordinatori Regionali.

6."Ampliare l'importanza del nostro sito web (www.siaip.it) per renderlo ancora più ricco di dati ed informazioni e per renderlo maggiormente fruibile sia da parte dei pazienti che dei cultori dell'allergologia e immunologia pediatrica".

Su proposta del Direttore (Giuseppe Pingitore) del sito al CD della SIAIP, che ha approvato la proposta, il sito è stato completamente "ridisegnato", dal 2013: è gestito in modo pressoché totale dal Direttore del sito stesso, a costi ridotti rispetto al passato, è più "flessibile" consentendone un aggiornamento immediato. Sono state create nuove sezioni: l'area stampa, uno spazio dedicato ai giovani soci (JM), una sezione (Centri di Allergologia in Italia) che ha permesso di realizzare un censimento dei centri e degli ambulatori italiani di Allergologia Pediatrica. In questi tre anni il sito si è arricchito di contenuti, molti dei quali ad accesso libero, utili per tutti quelli che s'interessano di Pneumo-Immuno-Allergologia. Vi sono centinaia di presentazioni, con relative diapositive, di congressi nazionali e regionali, centinaia di documenti (linee guida, revisioni della letteratura, lettura critica di rilevanti trials clinici, ecc.) determinando grande interesse come testimoniato dal numero di accessi al sito, passati in tre anni da poco più di centomila a oltre cinquecentomila.

7. "Diffondere la cultura scientifica allergologica e immunologica pediatrica in ambito nazionale con una maggior presenza negli organi di informazione, fornendoci anche di apposito ufficio stampa".

Tramite Ufficio Stampa incaricato dal CD SIAIP sono stati realizzati sui principali temi immuno-allergologici, da parte delle cariche istituzionali (Presidente, Direttore del sito web, vari componenti del CD, Coordinatori di Commissioni e Regionali), comunicati stampa e interviste su testate giornalistiche nazionali e su TV locali e nazionali determinando informazione sulle problematiche immuno-allergologiche in modo scientificamente corretto. Inoltre si è avuta presenza di cariche istituzionali SIAIP all'udienza generale di Papa Francesco (11 giugno 2014).

8.*"Stringere legami sempre più stretti con le associazioni dei pazienti con la finalità di realizzare progetti comuni (assistenziali-organizzativi) atti al miglioramento della qualità di vita dei bambini affetti da patologie immuno-allergologiche".*

Consulenza e componente del Comitato Scientifico di Federasma onlus (quale Presidente pro-tempore SIAIP).

9. *"Individuare in base al livello di competenza riconosciuta e/o al volume-tipologia delle attività immuno-allergologiche svolte e in base a specifici indicatori di appropriatezza, le specifiche competenze svolte presso le strutture territoriali-ospedaliere-universitarie nell'ottica di una ottimale razionalizzazione da un punto di vista organizzativo di queste attività e nell'ottica della realizzazione di un accreditamento istituzionale guidato e realizzato anche tramite la SIAIP".*

Un gruppo di lavoro nominato dal CD (Roberto Bernardini, Flavio Civitelli, Luciana Indinnimeo, Domenico Minasi, Giampaolo Ricci, Luigi Terracciano) ha avuto ripetuti contatti con Azienda certificatrice di qualità ("Certiquality", Milano) con lo scopo di realizzare una certificazione delle prestazioni diagnostiche-terapeutiche (fondamentale il lavoro delle Commissioni per quanto di loro competenza) in ambito allergologico realizzando quindi un percorso che determinerà una certificazione SIAIP della prestazione stessa. Avremo quindi un'appropriatezza

clinica (intervento giusto al paziente giusto) e professionale (dal professionista giusto) per chi svolge attività di allergologia pediatrica a garanzia del paziente con patologia immuno-allergologica che molto spesso è gestito in modo scientificamente non corretto determinando con tale comportamento alti costi sociali.

Vorrei inoltre ricordare: 1) l'ottima riuscita dei tre Congressi Nazionali: Napoli 2013, Milano 2014 e Roma 2015 che sono stati un successo per l'elevato livello scientifico delle relazioni ma anche per l'affluenza di partecipanti e 2) le modifiche fatte e approvate dello statuto e del regolamento della SIAIP necessarie e finalizzate a mantenere la Società al passo con i tempi.

La realizzazione di quanto fino ad ora specificato ha visto l'impegno di tutti, amici e soci con e senza ruoli istituzionali, che con competenza, entusiasmo hanno lavorato e prodotto risultati finalizzati all'ulteriore crescita in Italia e a livello internazionale della nostra Società al servizio dei bambini e delle loro famiglie con problematiche immuno-allergologiche. Per questo vi ringrazio.

Riconoscendo l'ottimo lavoro svolto a livello societario sia dal precedente Presidente, Luciana Indinnimeo, che dal CD da lei guidato li ringrazio, come ringrazio con affetto e amicizia i membri e il segretario del CD che in questi anni mi hanno affiancato, consigliato e sostenuto con professionalità e impegno e i revisori dei conti per il ruolo importante da loro svolto e i componenti le Commissioni e i Coordinatori Regionali per quanto fatto. Termino il mio saluto rivolgendo un augurio affettuoso e sincero di buon lavoro al prossimo Presidente della SIAIP, Marzia Duse, e al nuovo CD che guideranno la nostra società verso traguardi sempre più importanti e prestigiosi.

Tutti insieme sono certo che continueremo il nostro "cammino" scientifico-assistenziale basato sulla professionalità, collaborazione, condivisione e amicizia. Un abbraccio e un grazie a tutti voi.

Roberto Bernardini

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2015 ▪ 6-17

allergia

Il management dell'enterocolite allergica

a cura della Commissione
Allergia Alimentare
della SIAIP

Giovanna Monti[1]
Maria Carmen Verga[2]
Giovanni Simeone[3]
Enza D'Auria[4]
Loredana Chini[5]
Giovanni Traina[6]
Pasquale Comberiati[7]
Piercarlo Poli[4]
Iride Dello Iacono[8] *(coordinatore)*

[1] Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; [2] Pediatra di Famiglia, ASL Salerno; [3] Pediatra di Famiglia ASL Brindisi - Distretto di Mesagne; [4] Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano; [5] UOSD Pediatria e Gastroenterologia Pediatrica, Sez. allergologia-immunologia pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata; [6] UOC di Pediatria e Neonatologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese (MI); [7] Clinica Pediatrica, Università di Verona; [8] UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

Parole chiave:
allergia alimentare, food protein-induced enterocolitis syndrome, management, tolleranza

Corrispondenza

Iride Dello Iacono
UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento;
E-mail: iridedello@hotmail.com

Abstract
La food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) è una forma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile talora di quadri severi, che esordisce per lo più nel primo anno di vita, se pure siano stati segnalati casi ad esordio più tardivo. Questo è nella maggior parte dei casi acuto, con una latenza tipica di 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento, oppure può essere subdolo e graduale e caratterizzare la forma cronica di malattia. E' importante che i pediatri conoscano tale patologia, per includerla nella rosa dei sospetti diagnostici e non tardare nel corretto inquadramento del paziente. La gestione nel breve e nel lungo periodo di questi pazienti pone inoltre tutta una serie di problematiche decisionali, la cui risoluzione si basa su una approfondita conoscenza della patologia.

Abbreviazioni
FPIES: *food protein-induced enterocolitis syndrome*; APLV: allergia alle proteine del latte vaccino; TPO: test di provocazione orale; GE: gastroenterite acuta; DS: dose-soglia; PS: pronto soccorso; CS: corticosteroidi; LF: latte formulato; eHFc: idrolisati estensivi di caseina; AAFs: formule di aminoacidi; RHF: idrolisati estensivi di riso

Introduzione
La *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) è una forma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile talora di quadri clinici molto severi, che esordisce generalmente nel primo anno di vita e la cui diagnosi viene spesso posta con notevole ritardo, sia perché poco conosciuta, sia perché essa pone problemi di diagnosi differenziale con altre forme cliniche, di natura allergica e non, tipiche di questa fascia di età [1 2].

La reale prevalenza della malattia è sconosciuta. L'unico studio di popolazione riguarda un gruppo di circa 13mila neonati israeliani seguiti dalla nascita ai 2 anni di vita, per i quali viene riportata una prevalenza di FPIES da allergia al latte vaccino (LV) nello 0,34% dei casi [3]. Sono altresì stati pubblicati dati preliminari relativi all'incidenza di FPIES per l'anno 2012 (1/10 mila) in bambini australiani di età inferiore ai 2 anni, ricavati dal registro nazionale per le malattie rare [4]. Gli stessi autori ritengono tuttavia che tale dato non rappresenti la reale incidenza della malattia, i cui nuovi casi/anno sono in costante aumento in tutte le casistiche pubblicate.

L'esordio è nel 75% dei casi acuto, con una latenza tipica di 1-4 ore dall'assunzione dell'alimento trigger [1 2 5]. Nelle forme più severe i sintomi dominanti sono rappresentati dai vomiti ripetuti e profusi, cui possono associarsi pallore cutaneo intenso e persistente (14-66% dei casi), ipotonia e letargia (40-88%, se pure in uno studio più recente condotto su 462 casi di FPIES da lieve a severa esse siano state osservate soltanto nel 5% dei pazienti) [6], talora accompagnati da ipotermia (segnalata in un'unica casistica australiana nel 24% dei casi) [7], ipotensione (15-77%) e shock (5-15%) [1 8-10].

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

Tabella I. Alimenti più frequentemente causa di FPIES nelle principali casistiche pubblicate in letteratura.

	Ruffner [5] n° casi 462 USA	Caubet JC [9] n° casi 160 USA	Ludman [4] n° casi 54 UK	Mehr [6] n° casi 35 Australia	Sopo [10] n° casi 66 Italia
Latte Vaccino	67%	44%	46%	20%	67%
Soia	41%	41%	11%	34%	4%
Pesce	1%	10%	15%	3%	12%
Riso	19%	22%	4%	40%	4%
Avena	16%	16%	6%	6%	N/A
Mais	8%	0.6%	2%	N/A	1%
Grano	10%	1%	11%	N/S	N/A
Pollame	8.6%	4%	7%	3%	3%
Uova	11%	3%	13%	N/A	6%
Banana	3.5%	N/A	6%	3%	N/A
Patate dolci	4.1%	3%	2%	6%	N/A

N/A: non riportato.

Possono essere presenti inoltre una leucocitosi neutrofila, una piastrinosi e un'acidosi con metaemoglobinemia transitoria. La diarrea è incostante (24-54% delle reazioni) e ad esordio più tardivo (5-8 ore in media) [1 2].

La forma acuta può comparire alla prima, seconda, terza o addirittura quarta introduzione diretta dell'alimento trigger [7], oppure qualora l'alimento venga reintrodotto dopo un periodo di sospensione o ancora qualora l'assunzione dell'alimento non avvenga quotidianamente [1 2].

Qualora invece l'assunzione sia regolare e quotidiana, e soprattutto avvenga nelle prime epoche della vita (neonato e piccolo lattante), l'esordio della malattia può essere subdolo e caratterizzare la forma cronica di FPIES [11]. Si assiste in questi casi alla comparsa di vomito intermittente, di eventuale diarrea acquosa e/o mucosa o muco-ematica persistente, di scarso accrescimento ponderale con sindrome da malassorbimento di vario grado e alla progressione nei casi più severi verso uno stato di letargia e di disidratazione. Qualora si sospetti una forma allergica e l'alimento venga eliminato, alla sua reintroduzione comparirà sempre una sintomatologia acuta (acute on-chronic FPIES) [7 8 12].

Gli alimenti ad oggi identificati come trigger di FPIES sono rappresentati da latte e soia (in causa soprattutto nella forma del neonato e del piccolo lattante) e da tutta una serie di alimenti solidi, tra i quali i più frequentemente implicati sono i cereali (soprattutto il riso), i pesci (in Italia e in Spagna), l'uovo, il pollame e i legumi [7 12-15] (Tab. I).

La diagnosi è clinica e si basa su criteri proposti inizialmente da Powell [16] e parzialmente integrati e modificati nel tempo da altri autori [17 18]. I test allergologici specifici sono per lo più negativi, fatte salve le forme c.d. "atipiche" di FPIES, che presentano alla diagnosi o nel corso del follow-up una positività dei test su cute e/o del dosaggio delle sIgE circolanti per l'alimento causale [1 2]. Tale positività sembra essere un fattore prognostico negativo in merito all'acquisizione di tolleranza, oltre che un indicatore di rischio potenziale di uno shift della FPIES verso una forma "classica" IgE-mediata [1 2].

Il gold-standard diagnostico è rappresentato dal test di provocazione orale (TPO), che tuttavia in alcuni di questi pazienti può causare sintomi importanti. Le linee-guida NIAID e AAAAI ammettono pertanto che la diagnosi di FPIES possa essere posta senza il TPO in caso di manifestazioni cliniche acute severe e/o in caso di due o più reazioni tipiche allo stesso alimento che si verifichino in un periodo di sei mesi [19 20].

Una volta diagnosticata, questa forma presenta poi una serie di problematiche legate alla sua gestione,

nel medio e nel lungo periodo. Non esistono a questo proposito vere e proprie linee-guida, ma soltanto raccomandazioni nate dall'esperienza di alcuni autori [1 2 21] e su alcuni aspetti il pediatra allergologo che si trova a gestire il paziente può essere messo in difficoltà. Verranno di seguito discussi alcuni di questi aspetti, riportando le indicazioni della letteratura e le eventuali prospettive future ancora oggetto di ricerca ed approfondimento.

Prevenzione delle assunzioni accidentali e trattamento delle reazioni ad esse conseguenti: il caso di Alice e di Francesco

Alice è una bambina affetta da FPIES da LV, che non ha ancora superato all'età di cinque anni. La diagnosi è stata posta all'età di 6 mesi, dopo una serie di episodi acuti (6 pre-diagnosi) interpretati sempre come gastroenterite acuta (GE) infettiva. Il latte è stato rivalutato per la prima volta all'età di 2 anni, con comparsa al TPO di vomiti ripetuti, pallore, profonda letargia e ipotensione ingravescente, tanto da necessitare di terapia con adrenalina IM oltre all'infusione di liquidi e alla terapia con steroide EV. La dose-soglia (DS) di latte raggiunta prima della comparsa dei sintomi al TPO è stata di 0.08g/kg di proteina, pari a 30 ml di LV. I test allergologici (SPT e dosaggio delle IgE specifiche per latte, alfa-lattalbumina, beta-lattoglobulina e caseina), negativi alla diagnosi, si sono mantenuti negativi anche al momento del TPO.

Da allora Alice ha presentato tre episodi acuti, rispettivamente all'età di 34 mesi, 4 anni e 5 anni, sempre legati ad assunzione accidentale di PLV (caseinato contenuto nel prosciutto cotto, cucchiaino sporco di gelato, pezzetto di cioccolato al latte). I sintomi sono stati relativamente importanti (vomiti, pallore, ipostenia, letargia) in due occasioni e sono regrediti dopo circa 2 ore dalla terapia steroidea per os e reidratante orale, che i genitori hanno instaurato seguendo l'action plan in loro possesso (Appendice 1). Un episodio è stato più severo, per cui i genitori dopo aver somministrato lo steroide per os hanno condotto Alice in Pronto Soccorso (PS), ove sono state rilevate ipotensione e ipotermia, trattate con la sola infusione di liquidi EV e regredite dopo circa 2 ore dall'arrivo in PS.

Francesco è un bambino affetto da FPIES da riso e mais, SPT e RAST negativo per entrambi, per il quale è stata posta diagnosi di FPIES da riso all'età di 6 mesi, dopo tre accessi in PS nell'arco di 1 mese, sempre con diagnosi di "sepsi in corso di GE". Il riso è stato rivalutato all'età di 2 anni, con TPO ancora positivo e comparsa di ipotensione in aggiunta ai vomiti, al pallore e alla letargia. Il mais è stato per la prima volta introdotto in ospedale all'età di 8 mesi, con comparsa di una reazione severa che ha necessitato anch'essa come nel caso di Alice di terapia con adrenalina IM in aggiunta all'infusione di liquidi e alla terapia con steroide EV. La DS di mais raggiunta prima della comparsa dei sintomi è stata di 0,06g/kg di proteina, pari a 4.5g di mais.

All'età di 23 mesi Francesco ha per sbaglio leccato senza masticarla né ingoiarla una chip di mais, che i genitori gli hanno immediatamente tolta dalla mano. Dopo circa 1 ora il bambino ha presentato un vomito, pallore, ipostenia e sonnolenza, trattate con terapia steroidea per os e regredite nell'arco di 30'.

Commento

Uno degli aspetti del management di questi bambini è rappresentato dalla prevenzione delle assunzioni accidentali e dal trattamento delle reazioni che ad esse conseguono.

Così come per le forme IgE-mediate, anche nella FPIES sono state segnalate reazioni in merito all'assunzione accidentale dell'alimento trigger [22 23]. Le DS di alimento in grado di scatenare una reazione possono essere estremamente basse, come nel caso di Francesco, molto simile a quello riportato da Mane che descrive un lattante di 5 mesi con FPIES da riso che ha presentato un episodio severo dopo aver soltanto succhiato un pezzo di cellophane sporco di dolce di riso [23].

L'eventualità di un'assunzione accidentale non deve essere pertanto trascurata e i genitori e più in generale i "caregivers" (ivi incluso il personale delle scuole, essenzialmente di Nidi e Materne) devono essere istruiti ad evitare con attenzione l'alimento trigger anche in tracce e le sue fonti nascoste. Essi devono essere inoltre dotati di un piano d'azione "ad hoc" che riporti anche le indicazioni per i medici di primo soccorso (118, PS), i quali non sempre sono in grado di riconoscere la recidiva di una FPIES già nota e di instaurare prontamente la corretta terapia (Allegato 1).

Questa è costituita essenzialmente dalla *reidratazione*, che solo nelle forme più lievi è possibile attuare per os, ma che nelle forme con vomito profuso e ripetuto, diarrea severa, profonda letargia, ipotonia, ipotensione deve avvenire il più presto possibile per via EV (boli di 10-20 ml/kg di soluzione fisiologica), unitamente alla somministrazione di *corticosteroidi* (metilprednisolone 1 mg/kg, dose massima 60-80 mg) [21]. In caso di grave ipotensione e/o shock può essere utilizzata l'*adrenalina*, che secondo l'esperienza di alcuni autori non è tuttavia efficace nel ridurre sintomi quali vomito e letargia [1 2 9 10], mentre secondo altri si è dimostrata efficace in alcuni casi con profonda letargia, anche in assenza di ipotensione [18].

Promettente sembra l'utilizzo dell'*ondansetron* [24 25], che necessita tuttavia di ulteriori studi. Questo farmaco antiemetico, ad azione antiserotoninergica centrale e periferica, è stato utilizzato in 10 casi di FPIES in corso di 11 TPO, con risoluzione dei sintomi entro 10-15 minuti dalla somministrazione EV (0,08-0,15 mg/kg) [24] o IM (0,2 mg/kg) [25] in 10/11 pazienti; in uno si è resa necessaria una seconda somministrazione EV (0,15 mg/kg) a 1 ora dalla prima a causa della ricomparsa del vomito, con scomparsa dei sintomi dopo 1h 40' dall'inizio della reazione [24].

Nei casi trattati con ondansetron IM non è stata necessaria alcuna terapia aggiuntiva, né idratante né corticosteroidea, mentre la somministrazione EV del farmaco è avvenuta contestualmente alla sola terapia reidratante EV.

Gli autori sottolineano come in corso di TPO per FPIES, nonostante il trattamento reidratante EV e l'eventuale terapia con corticosteroidi (CS), la reazione si risolva in media entro 2-4 ore e comunque quasi mai entro la prima ora dall'inizio, come osservato nei casi trattati con ondansetron; essi propongono pertanto l'utilizzo del farmaco sia in corso di TPO sia in caso di accesso del paziente in PS, eventualmente previa pubblicazione di ulteriori esperienze [24].

L'apparente efficacia dell'ondansetron in assenza delle classiche terapie in questi pazienti solleva interessanti interrogativi sulla patogenesi delle manifestazioni acute e suggerisce il ruolo potenziale di un'alterazione a livello della comunicazione immuno-neuro-endocrina periferica e/o centrale (Fig. 1) [26].

È molto raro infine che l'episodio acuto di FPIES necessiti di terapia con *bicarbonato* (per la grave acidosi) e/o con *blu di metilene* (per la metaemoglobinemia). Tale terapia potrebbe invece rendersi necessaria, unitamente a quella reidratante EV, nelle forme croniche di maggiore gravità, quando il lattante giunge all'osservazione in condizioni critiche.

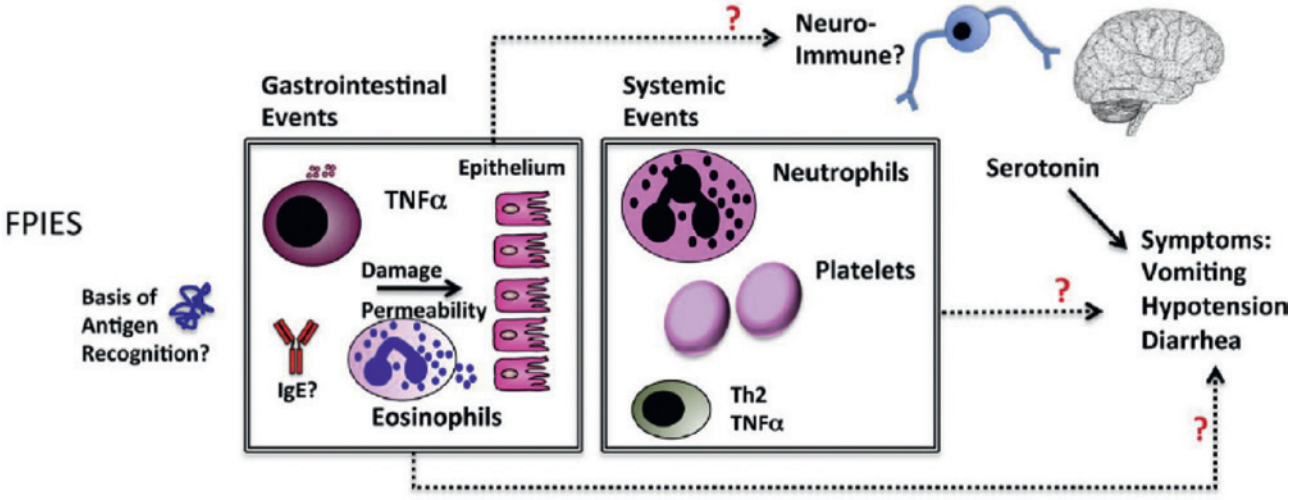


Figura 1. Meccanismi immunologici coinvolti nella FPIES (da Berin 2015 [26], mod.).

Scelta della formula sostitutiva nella FPIES da APLV: il caso di Francesca

Francesca è una bambina affetta da FPIES da LV, esordita all'età di 1 mese, in occasione della prima introduzione diretta di latte formulato (LF) ad integrazione del LM. Al primo episodio, caratterizzato da alcuni vomiti (latenza 3 ore) e una scarica di diarrea con tracce ematiche (latenza 4 ore), hanno fatto seguito nell'arco di 7 mesi altri 2 episodi di lieve entità, interpretati come GE infettiva ma a posteriori correlati rispettivamente con l'assunzione di biscotti contenenti PLV (un episodio, dopo il quale è stato utilizzato un biscottino granulato privo di PLV) e con l'aggiunta di parmigiano al pasto di divezzamento (un episodio).

La diagnosi è stata posta all'età di 9 mesi con il TPO, nel corso del quale sono comparsi 7 vomiti nell'arco di 2 ore (con latenza di 45' dall'assunzione di 30 ml di LV, pari a 0.06g/kg di proteina), letargia, tachicardia e ipotensione ingravescente, trattati con idratazione e CS EV e infine con adrenalina IM, con lenta ripresa dei valori pressori e riduzione della frequenza cardiaca dopo circa un'ora dall'iniezione. La totale *restitutio* è stata raggiunta dopo circa quattro ore dall'inizio della reazione.

A causa della scarsità del LM, si è reso necessario reperire un latte ipoallergenico sostitutivo, che è stato introdotto in ospedale a distanza di due settimane dal TPO con il LF. Francesca ha presentato dopo circa 1 ora dall'assunzione di 15 ml di idrolisato estensivo di caseina vomiti ripetuti, a getto, e diarrea mucosa con tracce ematiche (2-3 scariche) nelle 2 ore successive. È stata pertanto proposta una formula di aminoacidi.

Commento

Nella FPIES da LV deve essere scelta la formula ipoallergenica più idonea in caso di scarsità o assenza del latte materno (LM). Come prima scelta sono indicati gli *idrolisati estensivi di caseina* (eHFc) e non la *soia* a causa della frequente associazione (> 50%) riportata da alcuni autori statunitensi tra FPIES da LV e FPIES da soia [1 2]. Si tratta tuttavia di casistiche esigue, costituite da 10-15 pazienti ciascuna, mentre dati più recenti su casistiche statunitensi decisamente più "corpose" (160-462 soggetti) hanno ridimensionato tale associazione, riportata nel 16-29% dei casi [6 12]. Altre due casistiche, una italiana [13] e una israeliana [3] non riportano invece forme di FPIES da soia su un totale di 88 pazienti affetti da FPIES da LV, analogamente a quanto osservato in pazienti australiani [7], cui tuttavia la soia è stata proposta soltanto in 3/7 bambini con FPIES da LV e il LF è stato somministrato soltanto in 2/12 bambini con FPIES da soia.

Le linee-guida più recenti hanno pertanto ammesso l'utilizzo della soia in questi pazienti, raccomandando tuttavia che la prima introduzione avvenga in ambiente protetto e mai prima dei 6 mesi di età [1 2 21].

Nei casi in cui l'eHFc non sia tollerato o laddove sia presente una grave sindrome da malassorbimento (forma cronica), è indicato l'utilizzo delle *formule di aminoacidi* (AAFs) [1 2].

Una intolleranza agli eHFc è stata riportata nel 7-20% dei pazienti con FPIES da LV [12 27 28], così come sono stati segnalati singoli casi di reazione agli eHFc nella FPIES da latte [29 30]. Nell'esperienza di chi scrive, altri due lattanti con FPIES da LV oltre a Francesca hanno presentato una reazione (vomiti, pallore e lieve ipostenia) alla prima introduzione dell'eHFc, per un totale di 3 pazienti dei 12 (25%) cui avevamo proposto in prima istanza una formula a idrolisi estensiva di caseina; tutti e tre hanno poi assunto una AAFs. Si trattava di tre pazienti ospedalizzati per una forma acuta di particolare severità.

È noto che le eHFc non sono tollerate dalla totalità dei pazienti affetti da APLV IgE-mediata, per cui non stupisce che anche nella FPIES da LV queste possano causare una reazione. A differenza tuttavia di quanto avviene per le forme IgE-mediate, l'esecuzione preventiva di un *prick-by-prick* (PbP) con l'idrolisato non è di alcuna utilità predittiva nella FPIES: la negatività del PbP non escluderebbe infatti la possibilità di comparsa di una reazione. Ci si può pertanto porre il dubbio se sia opportuno effettuare l'introduzione di una eHFc in ambiente protetto, per lo meno nei casi ad esordio severo, punto su cui non vi sono dati o indicazioni in letteratura.

Non sono disponibili ad oggi dati in merito all'utilizzo e alla tollerabilità degli *idrolisati estensivi di riso* (RHF), che potrebbero costituire un'alternativa agli eHF qualora questi non fossero tollerati, ma che sollevano dubbi in virtù del fatto che il riso è tra i primi alimenti solidi causa di FPIES.

Molto raramente infine sia la forma acuta sia la forma cronica potrebbero necessitare di un temporaneo ricorso alla *nutrizione parenterale totale*.

FPIES e LM: dieta della nutrice. Il caso di Sofia

Sofia è una bambina affetta da FPIES da LV, superata all'età di 18 mesi. A LM esclusivo dalla nascita, all'età di 1 mese è stata ricoverata per la comparsa di diarrea persistente, calo ponderale e anoressia in apiressia. L'obiettività mostrava esclusivamente un lieve pallore, lieve iporeattività e una dolorabilità alla palpazione dell'addome; tutte le indagini eseguite (funzionalità epatica, renale, cardiaca, esami colturali su feci e urine, valutazione neurologica) risultavano di norma. Gli esami ematochimici mostravano un'acidosi metabolica (pH. 7.31; HCO3, 16,0 mmol/L; EB, –10,3), una leucocitosi con lieve neutrofilia (WBC, 13,530/mL; PMN, 6,594/mL) e una piastrinosi (PLTs, 663x10^9/L), con indici di flogosi di norma. Sofia è stata idratata per via EV e dimessa in quarta giornata di ricovero, a normalizzazione dell'alvo, con la diagnosi di GE acuta. Nelle due settimane successive Sofia ha presentato altri due episodi analoghi, con accesso in PS e necessità di idratazione EV, per cui nel sospetto di APLV è stata posta a dieta priva la madre nutrice, che ha provveduto a tirare il LM somministrando a Sofia esclusivamente un eHFc.

L'alvo si è normalizzato nell'arco di 48 ore e Sofia ha ripreso ad alimentarsi regolarmente, per cui dopo una settimana è stato consigliato di ritornare al LM esclusivo, con dieta della nutrice priva di PLV ed eventuale integrazione del LM con l'eHFc.

Dopo circa un mese di dieta (e di benessere della lattante), i genitori hanno tuttavia deciso di supplementare il LM ormai scarso con un LF. Circa 3 ore dopo l'assunzione di 50 ml, pari a 0,15 g/kg di proteina, Sofia ha presentato vomiti ripetuti, pallore e profonda letargia, per cui è stata portata in PS e idratata per via EV, con *restitutio* dopo 2 ore dall'accesso. Tutte le raccomandazioni precedenti sono state ribadite ed è stata richiesta una consulenza allergologica. I test allergologici specifici sono risultati negativi per il latte e le PLV ed è stata posta diagnosi di FPIES da LV, confermata ulteriormente da una reazione acuta più severa da assunzione accidentale diretta di tracce di latte avvenuta due settimane dopo la visita. Una terza ed ultima reazione si è verificata all'età di 5 mesi, quando per errore la madre nutrice ha assunto un sugo contenente panna e latte e ha allattato 2 ore dopo il pasto. A distanza di 3 ore è comparsa una sintomatologia acuta di particolare severità, con ipotonia e letargia, che ha necessitato di idratazione e terapia corticosteroidea EV.

Commento

In caso di allattamento al seno, è raro ma possibile che le proteine allergeniche passate attraverso il LM siano responsabili di FPIES, causando la comparsa di sintomi sia cronici (6 casi descritti in letteratura, tutti da latte) [31-33] sia acuti (2 casi, uno da latte e uno da soia) [31 32 34].

Nel caso di Sofia, i sintomi presentati inizialmente erano compatibili con una forma cronica di FPIES e il fatto che essi siano del tutto regrediti dopo dieta materna priva di PLV ha avvalorato l'ipotesi di una forma di FPIES cronica da latte, causata da una reazione alle PLV passate nel LM.

La diagnosi di FPIES è stata poi ulteriormente confermata dalla comparsa di reazioni acute dopo l'assunzione diretta (accidentale e no) di PLV verificatasi dopo un breve periodo di eliminazione (acute on-chronic FPIES). Sofia ha poi presentato un'ultima reazione verificatasi tramite il LM, questa volta però con la classica sintomatologia della forma acuta di FPIES.

Come per le rare forme IgE-mediate verificatesi tramite il LM [35], si può ipotizzare che anche in questi pazienti si verifichino reazioni, acute e croniche, a causa di una DS individuale di alimento trigger particolarmente bassa e tale da causare la comparsa di sintomi.

La DS potrebbe poi essere o meno superata nel singolo paziente a seconda della quantità di allergene assunta dalla nutrice prima dell'allattamento: suggestivo è infatti il caso descritto da Tan et al. di un lattante con FPIES da soia, che presentò una reazione acuta alla prima e alla seconda introduzione diretta di un LF di soia, somministrato ad integrazione del LM. La nutrice continuò allora ad allattare esclusivamente al seno, consumando peraltro alimenti confezionati contenenti soia senza che il bambino presentasse alcun segno e/o sintomo di natura allergica. Poche settimane dopo la madre consumò a cena una grossa porzione di gelato di soia e allattò il bambino il mattino seguente, con comparsa di una reazione acuta severa compatibile con la diagnosi di FPIES a 3 ore dal pasto al seno. Si può ipotizzare che in questo caso la reazione acuta fosse dose-dipendente e che l'assunzione di soia a dosi non elevate da parte della nutrice non fosse tale da determinare la comparsa di sintomi.

Comunque sia, l'eventualità di una FPIES acuta o cronica tramite il LM è molto rara e le più recenti linee-guida raccomandano di porre la madre nutrice a dieta priva dell'alimento *offending* solo qualora il lattante presenti chiari sintomi acuti o cronici di FPIES in relazione all'assunzione materna dell'alimento trigger [1 2 21]. In caso contrario, la madre potrà seguire una dieta libera.

Alimenti cotti: il caso di Umberto e Cecilia

Umberto ha introdotto per la prima volta l'uovo (sodo, ½ cucchiaino) a 7 mesi, con comparsa di alcuni conati di vomito a due assaggi successivi, per cui i genitori non hanno insistito e hanno riproposto l'uovo a bassa cottura (coque) dopo 2 settimane. A 2 ore dall'assunzione di circa 1/3 di uovo sono comparsi vomiti ripetuti (5-6) alternati a conati, pallore, cute calda e sudata, ipostenia e lieve sopore. La reazione è durata circa 1h 30', poi Umberto si è addormentato e al risveglio si è ripreso senza reliquati. Il padre ha poi riprovato a somministrare l'uovo a identica dose e uguale forma di cottura, con analoga reazione dopo 1h 30'.

Alla visita allergologica eseguita a 9 mesi i test allergologici specifici per uovo e proteine dell'uovo (ovalbumina e ovomucoide) sono risultati negativi su siero e su cute ed è stata posta diagnosi di FPIES da allergia all'uovo.

In accordo con i genitori, è stata valutata la possibilità di introdurre nella dieta l'uovo ad elevata cottura (muffin, cotto a 180° in forno per 30'). Umberto ha pertanto eseguito all'età di 10 mesi il TPO con il muffin, assunto e tollerato anche a domicilio. L'uovo sodo è stato reintrodotto con TPO ai 16 mesi, senza comparsa di reazioni, mentre il TPO per l'uovo a bassa cottura (età 20 mesi) è risultato ancora positivo, con comparsa di due vomiti a getto, pallore e dolore addominale a distanza di 2 ore 30' dall'assunzione di 7 ml di uovo, pari a 0,06g/kg di proteina. I test allergologici specifici eseguiti prima del TPO per la tolleranza si sono mantenuti sempre negativi.

Cecilia è una bambina affetta da una forma severa di FPIES da LV, che non ha ancora superato all'età di 3 anni ed esordita a 9 mesi di età. Dopo il fallimento del primo TPO con il LV fresco per la valutazione della tolleranza (età 23 mesi), è stata considerata la possibilità di introdurre il latte ad elevata cottura (muffin), che non è stato tollerato ma che non ha causato reazioni severe al TPO (3 vomiti a getto, pallore e lieve ipostenia). Il TPO con il muffin è stato pertanto ripetuto dopo 9 mesi, senza comparsa di alcuna reazione, né in ospedale né a domicilio. La reintroduzione del LV fresco invece, avvenuta ai 36 mesi, ha ancora causato la comparsa delle tipiche reazioni acute, se pure di minore gravità e per più elevata DS rispetto a quelle iniziali. I test allergologici specifici per il latte sono sempre stati negativi, sia alla diagnosi sia prima dei TPO.

Commento

È noto che pazienti affetti da allergia IgE-mediata alle proteine di latte o uovo possano tollerare l'alimento cotto ed è stato ipotizzato che l'assunzione sistematica e continuativa di quest'ultimo possa favorire l'acquisizione di tolleranza nei confronti di quello crudo o nativo [36-38]. Per quanto riguarda i pazienti affetti da FPIES, le linee-guida più recenti raccomandano di evitare invece l'alimento trigger in tutte le forme di cottura [1 2], in quanto non esistono studi in merito alla tollerabilità degli alimenti cotti (in particolare di latte e uovo) in questi pazienti.

In letteratura sono disponibili segnalazioni anedottiche di reazioni a latte e/o uovo sia nativi sia sottoposti a vari gradi di cottura, così come di tolleranza a tali alimenti contenuti in prodotti da forno panificati ("baked"), pur in presenza di reazioni agli alimenti nativi o sottoposti a cotture inferiori [39-41]. In particolare, Caubet and Nowak-Wegrzyn hanno descritto il caso di un lattante affetto da FPIES da uovo, esordita a 12 mesi alla prima introduzione di uovo strapazzato, che ha presentato nel tempo reazioni acute anche in seguito all'assunzione di uovo "baked" e sottoposto a diversi gradi di cottura [39]. Un paziente descritto da Hsu e Mehr ha manifestato le tipiche reazioni acute di FPIES sia all'introduzione di uovo "baked" (due episodi, a 8 mesi e 2 anni rispettivamente) sia all'assunzione di uovo crudo (età 9 mesi) [40]; altri due pazienti hanno presentato episodi acuti multipli da assunzione sia di uovo crudo sia di uovo poco cotto (dai 4 anni di età e dai 9 ai 15 mesi rispettivamente), mostrando in seguito di non tollerare neanche quello "baked" [40 41]. Un lattante di 2 mesi descritto da Miceli Sopo e affetto da FPIES da latte presentò reazioni acute sia per il LF sia per il latte contenuto in biscotti [41].

Sempre Miceli Sopo peraltro descrive il caso di 3 lat-

tanti affetti da FPIES da latte che a distanza di pochi mesi dalla reazione acuta all'alimento fresco hanno tollerato quello sottoposto ad elevata cottura ("ciambellone", cottura a 180° per 30') [41]. Un quarto paziente con multipli episodi acuti da uovo crudo o poco cotto tollerava già prima della diagnosi quello "baked", assunto e tollerato anche negli anni successivi [41].
Questi dati sono senz'altro promettenti e la tollerabilità degli alimenti cotti in questi pazienti necessita di ulteriori studi. Qualora si intenda tentare l'introduzione di latte e/o uovo ad elevata cottura in pazienti con FPIES da alimento crudo o poco cotto, la prova deve sempre avvenire in ospedale [40], come dimostra la reazione presentata da Cecilia, e deve essere eseguita da un'équipe medico-infermieristica esperta nella gestione del TPO in questa patologia.

La prima introduzione degli alimenti "a rischio" di FPIES

Uno degli aspetti forse più difficoltosi nel management della malattia è rappresentato dalle decisioni in merito alla prima introduzione di alimenti "a rischio" di FPIES ancora non inseriti nella dieta del bambino, che riguardano la scelta di tali alimenti, il momento più indicato per l'introduzione (prima o dopo l'anno di età) e la sede di quest'ultima (a casa o in ambiente protetto), oltre all'eventuale disponibilità di un accesso venoso ogni qualvolta l'inserimento avvenga in ospedale. Non esistono a questo proposito studi, ma solo raccomandazioni di alcuni autori [1 2 21], basate sull'esperienza di ciascuno di essi e non univoche. I test allergologici specifici non hanno com'è noto alcuna utilità nel guidare tutte queste scelte, in quanto la loro negatività non esclude che il paziente possa presentare una reazione alla loro prima introduzione.
Gli alimenti considerati comunemente *a maggior rischio* in quanto trigger più comuni di FPIES sono latte, soia, riso e altri cereali (avena, orzo, mais), pollame e legumi, cui si sono aggiunti solo recentemente uovo e grano. Tuttavia alimenti considerati ad alto rischio di FPIES in alcuni Paesi possono non essere considerati tali in altri: in Italia e in Spagna infatti il pesce è il primo tra gli alimenti solidi causa di FPIES [13-15 42], mentre nelle casistiche americane ed australiane la FPIES da pesce è riportata molto raramente [6 7 12].
È riportata inoltre la possibilità di una *FPIES multipla*, in percentuale estremamente variabile a seconda delle casistiche (15%-78,6%) [4-7 12 13 27 42] e questo pone interrogativi in merito a come condurre il divezzamento e l'introduzione di nuovi alimenti in un paziente in cui è stata posta da poco la diagnosi. In generale il paziente con FPIES ha un rischio maggiore di reagire ad alimenti appartenenti alla stessa categoria: un paziente con FPIES da cereali ha infatti un rischio variabile tra il 7% e il 53,8% di reagire ad un altro cereale, così come quello affetto da FPIES da pesce ha una probabilità compresa tra il 37,5% e il 71% di reagire ad un altro tipo di pesce; in caso di FPIES da pollame, il paziente reagisce in linea di massima sia al pollo sia al tacchino [4-7 12 13 27 42]. Vi sono tuttavia pazienti con allergia ai pesci che hanno tollerato altri tipi di pesce diversi da quello trigger [13-15].
È anche possibile una associazione di FPIES da latte e da soia, così come nel 2,85%-64,3% dei casi è stata riportata una FPIES da latte/soia e da cereale, soprattutto riso, avena e grano [6 7 12].
Per quanto infine siano segnalati casi di FPIES ad esordio "tardivo" in bambini, adolescenti e adulti [6 10 27], nella maggior parte dei pazienti esso avviene entro l'anno di età ed è possibile ipotizzare che quanto più avanti nel tempo avvenga l'introduzione di un alimento, tanto minore sia il rischio di reazione.
In base a tutti questi dati, è stato pertanto suggerito nei lattanti affetti da *FPIES da LV* di introdurre la soia sempre in ambiente protetto e viceversa, sempre dopo i 6 mesi di età; in quelli con *FPIES da LV e/o soia* di introdurre ai 6 mesi di età i frutti e le verdure gialli in luogo dei cereali e di introdurre dopo i 6 mesi con un TPO cereali, pollame e legumi se non ancora presenti nella dieta; in quelli affetti da *FPIES da solidi*, in associazione o meno alla forma da latte/soia, di differire a dopo l'anno di età la prima introduzione di cereali, legumi e pollame; in quelli con *FPIES da solidi* che ancora non hanno introdotto il LV, questo dovrebbe essere inserito dopo l'anno, possibilmente in ambiente protetto. Il fatto che il bambino tolleri uno degli alimenti appartenenti ad una medesima categoria (es pollo per il pollame, avena per i cereali...) secondo alcuni autori aumenterebbe la probabilità di tollerare gli altri alimenti a rischio appartenenti alla stessa categoria [1 2].
Nella esperienza di chi scrive, alcuni degli alimenti considerati ad alto rischio di FPIES (latte, riso, pollame, uovo e grano) si sono confermati tali, in quanto hanno

causato reazioni alla loro prima introduzione in pazienti affetti da FPIES da altro alimento. Le reazioni si sono verificate in 4/26 (15,4%) pazienti che ancora non li avevano introdotti nella dieta, per un totale di 7 reazioni/117 introduzioni (6%), verificatesi nell'8% (4/50) dei casi sotto l'anno e nel 4,5% (3/67) dopo l'anno di età ($p > 0,05$). Alimenti non considerati a rischio elevato di reazione, ma introdotti comunque in ambiente protetto su richiesta dei genitori a causa della particolare severità della forma acuta, in alcuni casi multipla, hanno condotto in 4 pazienti alla comparsa del tipico quadro acuto: due bambini hanno reagito ad 1 alimento (carne di cavallo e mais rispettivamente), uno a 2 alimenti (zucchino e pera) e uno a 5 alimenti (carne di coniglio, pera, banana, miglio, carciofo), per lo più dopo l'anno di età (range 15-46 mesi, mediana 22 mesi).
Il pesce, alimento ad alto rischio per lo meno in Italia (oltre che in Spagna), non ha invece mai causato una reazione alla sua prima introduzione (20 pazienti, di cui 10 sotto l'anno di età), analogamente a quanto osservato per i legumi.
Si potrebbe pertanto ipotizzare che la frequenza con cui un alimento causa FPIES nella popolazione generale potrebbe non essere l'unico parametro su cui basare la stima del rischio di reazione alla sua prima introduzione in pazienti con FPIES causata da altri alimenti.
Per quanto riguarda le tempistiche di introduzione, non abbiamo osservato differenze significative tra le introduzioni degli alimenti a rischio effettuate prima o dopo l'anno di età, e nella *FPIES da solidi* la precauzione di differire la prima introduzione di uovo, pollame e legumi dopo i 12 mesi non è stata sufficiente ad evitare la comparsa di reazione, se pure limitatamente a un singolo paziente. I due lattanti con *FPIES da solidi* che hanno introdotto il LV prima dell'anno lo hanno tollerato. Nei pazienti con *FPIES da LV e/o soia* nessuna delle prime introduzioni di cereali a rischio (riso e grano), effettuate tra i 6 e gli 8 mesi, ha causato reazioni; abbiamo osservato oltre tutto una sola reazione (al grano) su un totale di 13 introduzioni di cereali a rischio avvenute sotto l'anno. Per quanto riguarda poi le reazioni ad alimenti non ad alto rischio, queste si sono verificate nella maggior parte dei casi di *FPIES da LV e/o soia più solidi* dopo l'anno di età e dopo l'anno nel paziente con *FPIES da latte/soia*. Le indicazioni sulle tempistiche del divezzamento di questi pazienti potrebbero pertanto essere riviste, in modo da non privarli inutilmente di alimenti che potrebbero tollerare anche se venissero introdotti prima dei 12 mesi di età. I pazienti affetti da *FPIES da cereali* potrebbero rappresentare un'eccezione e potrebbero beneficiare invece dell'introduzione ritardata degli altri cereali a dopo l'anno di età: il 75% delle reazioni ai cereali si è verificato infatti in nostri pazienti già affetti da FPIES da un altro cereale, in accordo con quanto riportato in altre casistiche, nel 75% dei casi sotto l'anno di età.
Le percentuali di reazione agli alimenti a rischio da noi osservate non sono state elevate, ma in circa la metà dei casi i sintomi sono stati comunque importanti, nonostante la pronta disponibilità di liquidi e di terapia EV; sintomi analoghi sono stati osservati in circa un terzo delle prime introduzioni di alimenti non ad alto rischio e in 5 casi totali è stata utilizzata l'adrenalina a causa di una ipotensione severa persistente. Ci siamo pertanto chiesti se la prima introduzione di alimenti a rischio debba sempre avvenire in ambiente protetto, che per lo meno in Italia è rappresentato dalla struttura ospedaliera, non essendo lo studio del pediatra di famiglia attrezzato per l'emergenza. Una procedura di questo genere è lunga e costosa, oltre che gravosa per il paziente e per la sua famiglia, per cui abbiamo cercato di identificare quali potessero essere le categorie di pazienti a maggior rischio di reazione. Considerando quali bambini abbiano reagito all'introduzione di nuovi alimenti, a rischio e no, si trattava in tutti i casi, eccetto uno, di pazienti con forme severe di FPIES all'esordio, con ipotensione o shock. Sembrerebbe pertanto che nella nostra casistica il rischio di reazione ad altri alimenti sia stato correlato non tanto all'età della prima introduzione, quanto piuttosto alla severità della forma di FPIES e per quanto riguarda i cereali anche alla coesistenza di FPIES causata da un altro cereale.

Valutazione dell'acquisizione di tolleranza

La valutazione dell'acquisizione di tolleranza dovrebbe avvenire ogni 18-24 mesi secondo quanto suggerito dalle più recenti linee-guida [1 2], ma alcune esperienze di autori coreani [42] riportano un timing di rivalutazione per latte e soia più breve, con acquisizione di tolleranza per il latte a 10 mesi di età nel 64% dei casi e ai 2 anni del 100%, e per la soia del 91% agli 8 mesi e del 100% ai 14 mesi. Anche nell'esperienza di chi scri-

ve per alcuni pazienti la tolleranza è stata raggiunta dopo 12 mesi dall'ultima reazione o dall'ultimo TPO.
Le percentuali di tolleranza variano però molto a seconda dei dati della letteratura, a seconda del Paese di origine dei pazienti studiati e sono decisamente diverse da alimento ad alimento [43], per cui non è sempre agevole decidere il momento "giusto" per sottoporre il paziente al TPO.
In uno studio prospettico di coorte israeliano [3] condotto su bambini affetti da *FPIES da LV* diagnosticata entro i 6 mesi di vita, l'acquisizione di tolleranza è stata riportata nel 50% dei casi entro l'anno di età, nell'89% entro i 2 anni e nel 90% entro i 3 anni. In una casistica italiana, il superamento della FPIES da latte è stato riportato nella totalità dei pazienti ai 18 mesi [13].
Uno studio più recente invece, condotto negli USA su 462 pazienti affetti da FPIES, riporta un superamento della forma *da LV o soia* soltanto nel 35% dei casi ai 2 anni e nel 70% ai 3 anni; il 15% dei bambini mantiene l'allergia ai 5 anni di età [6].
Per quel che riguarda la *FPIES da alimenti solidi*, una casistica italiana [13] mostra che l'età di risoluzione della patologia risulta maggiore rispetto a quella riportata per la FPIES da LV o soia, in accordo con alcuni dati della letteratura inerenti l'acquisizione di tolleranza per i *cereali* (età media 35 mesi) e *altri solidi* (età media 42 mesi) [43].
In particolare nell'esperienza italiana l'età mediana di risoluzione della FPIES *da pesce* risulta estremamente alta, approssimativamente di 60 mesi [13]. Al contrario, Ruffner et al. non rilevano sostanziali differenze per quel che riguarda l'età di acquisizione di tolleranza per alimenti solidi o per la forma da latte/soia (rispettivamente 42,1 ± 3,8 e 32,9 ± 0,95) [6].
La valutazione dell'acquisizione di tolleranza dovrebbe avvenire sempre in ambiente protetto, soprattutto nei casi ad esordio severo e/o per basse DS, previo reperimento di accesso venoso (che sarebbe arduo reperire in corso di reazione, soprattutto nel lattante).
Poiché è stata segnalata la possibilità che nel tempo il paziente presenti una positività delle sIgE e/o degli SPT per l'alimento *offending* (c.d. *FPIES atipica*), prima di sottoporlo al TPO è opportuno comunque ripetere i test allergologici specifici, la cui positività sarebbe predittiva di persistenza della reattività allergica e/o di reazioni severe e talora di switch in reazioni tipiche IgE-mediate [1 2 12].

Bibliografia

1 Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2015;36:172-84.

2 Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:317-22.

3 Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. J Allergy Clin Immunol 2011;127:647-53.

4 Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:208-16.

5 Ludman S, Harmon M, Whiting D, et al. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:290-4.

6 Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, et al. Food Protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:343-9.

7 Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16 year experience. Pediatrics 2009; 123:e459-e464.

8 Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:217-21.

9 Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. West J Emerg Med 2011;12:512-4.

10 Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1199-200.

11 Fiocchi A, Claps A, Dahdah L, et al. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:246-54.

12 Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. J Allergy Clin Immunol 2014;134:382-9.

13 Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. Clin Exp Allergy 2012;42:1257-65.

14 Vila L, García V, Rial MJ, et al. Fish is a major trigger of

solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:621-3.

15 Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. Pediatr Allergy Immunol 2015. [Epub ahead of print]

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

17 Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:95-101

18 Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. Expert Rev Clin Immunol 2013;9:707-15.

19 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126:S1-58.

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

21 Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M, et al. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:240-5.

22 Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:351-5.

23 Mane SK, Hollister ME, Bahna SL. Food protein-induced enterocolitis syndrome to trivial oral mucosal contact. Eur J Pediatr 2014;173:1545-7.

24 Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, et al. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1219-20.

25 Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, et al. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. Int Arch Allergy Immunol. 2014;164:137-9.

26 Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1108-13.

27 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. J Pediatr 1998;133:214-19.

28 Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. J Pediatr 1997;131:741-4.

29 Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. J Allergy Clin Immunol 1993;92:909-10.

30 Kabuki T, Joh K. Extensively hydrolyzed formula (MAmi) induced exacerbation of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in a male infant. Allergol Int 2007;56:473-6.

31 Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, et al. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:207-9.

32 Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. J Allergy Clin Immunol 2011;127:679-80.

33 Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. J Allergy Clin Immunol 2011;127:685-8.

34 Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant—an uncommon entity. J Allergy Clin Immunol 2012;129:873-4.

35 Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. Clin Exp Allergy 2001;31:978-87.

36 Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:342-7,347.e1-2.

37 Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. J Allergy Clin Immunol 2008;122:977-983.e1.

38 Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol 2011;128:125-131.e2.

39 Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1386-8.

40 Hsu P, Mehr S. Egg: a frequent trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol 2013;131:241-2.

41 Miceli Sopo S, Buonsenso D, Monaco S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and well cooked foods: a working hypothesis. Allergol Immunopathol (Madr) 2013;41:346-8.

42 Ruiz-García M, Escudero Díez C, Sánchez García S, et al. Diagnosis and Natural History of Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome in Children From a Tertiary Hospital in Central Spain. Ruiz J Investig Allergol Clin Immunol 2014;24:352-70.

43 Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. Arch Dis Child 2009;94:425-8.

44 Katz Y, Goldberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:229-39.

PIANO D'AZIONE PER REAZIONI ACUTE DA "FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES)"

Egregi Genitori, Egregio Dottore,

il/la bambino ....., nato/a a....., il ...../...../....., è affetto/a da una forma di allergia alimentare **non**-IgE-mediata chiamata "**food protein-induced enterocolitis syndrome o FPIES**".
Si tratta di un tipo di allergia che si manifesta, solitamente, con sintomi che includono: **vomito ripetitivo, anche profuso, che compare dopo** 1 – 4 ore **dall'ingestione del cibo** a cui il bambino è allergico; c'è spesso **diarrea** che inizia però più tardivamente dopo 4-6 ore dall'ingestione dell'alimento. In alcuni casi, si possono associare **letargia, pallore, ipotermia** e più raramente **grave disidratazione, ipotensione e shock ipovolemico**.

- Il/la bambino/a ha presentato tali sintomi in seguito all'assunzione dei seguenti alimenti: .....
- Il **trattamento** dell'FPIES è sintomatico e comprende: sospensione dell'assunzione dell'alimento in causa, rapida reidratazione endovenosa mediante boli di soluzione fisiologica (10-20 ml/kg se possibile o per bocca (nelle forme più lievi)) ed eventuale somministrazione di corticosteroidi IM o EV (es. metilprednisolone 1-2 mg/kg). In caso di grave ipotensione e/o shock, somministrare anche adrenalina IM alla dose di 0,01 mg/kg.

Per i genitori: in caso di assunzione accidentale di tale/i alimento/i o di comparsa di reazioni compatibili con tale diagnosi dopo assunzione di altri alimenti, è necessario portare subito il/la bambino/a presso il Pronto Soccorso più vicino, recando con sé tale foglio, o chiamare immediatamente il 118. Provare anche a somministrare acqua (se possibile fredda) col cucchiaino o a piccoli sorsi
Per il medico di Pronto Soccorso: naturalmente, questa malattia non preclude la possibilità che il/la bambino/a presenti altre malattie (ad esempio, infezioni) o anche altri tipi di reazioni allergiche che portano ai sintomi descritti sopra, per cui spetta al medico prendere in considerazione tutte le possibilità. Allo stesso modo, il medico dovrà perseguire tutti gli altri trattamenti ritenuti necessari.

Cordialmente, ... *Data*

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2015 ▪ 18-23

pneumologia

Effetti dannosi sul bambino del fumo di sigaretta di 1ª - 2ª e 3ª mano

a cura della Commissione Aerobiologia, Inquinamento ambientale e Monitoraggio pazienti della SIAIP

Giuliana Ferrante[1]
Mariangela Bosoni[2]
Maria Antonia Brighetti[3]
Auro Della Giustina[4]
Massimo Landi[5]
Alessandro Travaglini[3]
Alice Vignoli[6]
Salvatore Tripodi[7] *(coordinatore)*

[1] Dipartimento di Scienze per la promozione della salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; [2] UOC Pediatria Ospedale di Magenta (MI); [3] Centro Monitoraggio Aerobiologico, Università Studi Roma Tor Vergata; [4] Sevizio Sanitario Nazionale, Pediatra di Famiglia, Fornovo Taro (PR); [5] Pediatria di Gruppo Asl TO1, Torino; [6] Policlinico di Modena, UO Dermatologia-ambulatorio di Allergologia; [7] UOC Pediatria e Servizio di Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pertini", Roma

Parole chiave:
fumo passivo, bambini, atopia

Corrispondenza

Salvatore Tripodi
UOC Pediatria e Servizio di Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pertini", Roma
E-mail: salvatore.tripodi@gmail.com

Abstract

Il fumo di tabacco costituisce un problema ancora attuale e di notevole rilevanza per il grande impatto sulla salute pubblica. Milioni di bambini sono esposti ai danni devastanti del fumo passivo. Questo contribuisce all'inquinamento degli ambienti chiusi apportando significative concentrazioni di nicotina, sostanze irritanti, tossiche e cancerogene, tanto da risultare il principale inquinante degli ambienti chiusi. Oltre al cosiddetto 'fumo di seconda mano', miscela costituita dal fumo derivante direttamente dalla sigaretta accesa e da quello esalato dai polmoni dei fumatori, recentemente è stata individuata una nuova forma di esposizione a fumo passivo, denominata 'fumo di terza mano'. Questo consiste in una miscela di inquinanti che, una volta consumata la sigaretta, si deposita sulle superfici e nella polvere degli ambienti confinati o reagisce con altri composti per formare inquinanti secondari. L'esposizione a fumo passivo ha gravi effetti sulla salute dei bambini, i quali, inoltre, sono più sensibili degli adulti ai suoi effetti nocivi. I maggiori rischi da esposizione riguardano in particolare la salute respiratoria. Relativamente alle allergie, gli studi sull'associazione tra esposizione a fumo di sigaretta e rischio di sensibilizzazione atopica ad oggi pubblicati non sono numerosi e non giungono a conclusioni univoche. La discrepanza dei risultati è probabilmente legata a differenze di carattere demografico nelle popolazioni studiate nonché ai diversi disegni di studio utilizzati dai vari autori. Tuttavia, i danni da fumo passivo sulla salute sono ben noti, motivo per cui la protezione dei bambini da questo rischio deve diventare prioritaria in tema di salute pubblica.

Introduzione

Il fumo di tabacco costituisce un problema ancora attuale e di notevole rilevanza per il grande impatto sulla salute pubblica. Attualmente si contano circa un miliardo di fumatori in tutto il mondo, cifra che pare purtroppo destinata a salire a circa un miliardo e mezzo entro il 2025 [1].

Milioni di bambini sono esposti ai danni devastanti del fumo passivo poiché circa la metà di essi vive in paesi in cui non sono presenti norme che tutelino dall'esposizione a fumo (d'altronde solo il 5% della popolazione mondiale vive in zone in cui sono vigenti legislazioni anti fumo) [2]. Ma se da una parte un numero sempre più crescente di paesi ha istituito leggi che regolano il fumo all'interno di luoghi pubblici come ristoranti, bar e luoghi di lavoro, c'è anche da rilevare che le abitazioni private rimangono il luogo in cui i bambini sono maggiormente esposti ai rischi del fumo passivo [3].

Secondo la Convenzione Internazionale sui Diritti dell'Infanzia tutti i bambini hanno diritto assoluto alla salute, e, di conseguenza, l'esposizione dei bambini ai noti rischi del fumo costituisce a tutti gli effetti una violazione dei diritti dell'infanzia [4].

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

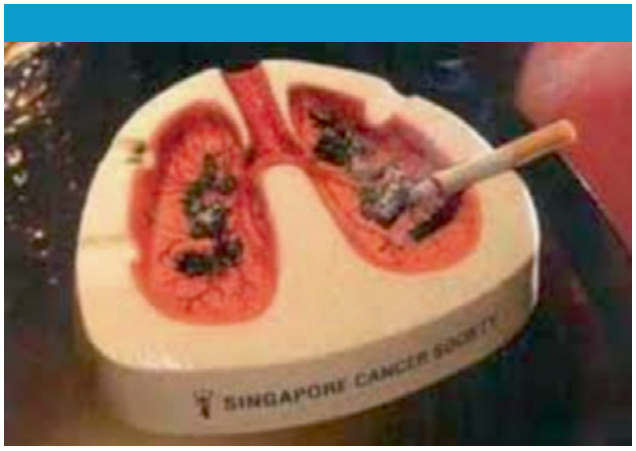
Costituenti del fumo di sigaretta

Il fumo passivo contribuisce all'inquinamento degli ambienti chiusi apportando significative concentrazioni di nicotina, sostanze irritanti, tossiche e cancerogene, tanto da risultare il principale inquinante degli ambienti chiusi. La combustione della sigaretta produce due correnti di fumo: una centrale (*main stream*, MS) e una laterale (*sidestream*, SS). Il *main stream smoke* si sprigiona dall'estremità incandescente della sigaretta ogni volta che la si aspira attivamente e risale entro il cilindro di carta fino a raggiungere la bocca del fumatore; il *side stream smoke* si genera in seguito alla lenta combustione spontanea del tabacco tra una boccata e l'altra e si disperde nell' aria, contribuendo a costituire ben l'85 per cento del fumo passivo [5].

Il fumo è un aerosol complesso costituito da una fase vapore e una fase particolata in cui sono distribuiti i suoi costituenti. Questi sono principalmente rappresentati da nicotina, idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e nitrosammine tabacco specifiche (NTS), che si ritrovano principalmente nella fase particolata; nella fase vapore sono presenti idrocarburi a basso peso molecolare come il benzene, il butadiene e il toluene, mentre acido cianidrico e ammoniaca sono presenti in entrambe le fasi.

Le sostanze chimiche presenti nel fumo di sigaretta sono circa 4000, alcune delle quali dotate di marcate proprietà irritanti ed altre, circa 60, sospettate o riconosciute cancerogene. Uno dei principali costituenti del fumo di tabacco è la nicotina che produce in tempi brevi una vera e propria dipendenza, sia fisica che psichica; essa è una sostanza ad azione molto rapida che viene prontamente assorbita attraverso le mucose dell'apparato respiratorio, arriva poi al sangue, passa attraverso la barriera emato-encefalica ed entra a livello cerebrale dopo solo 10 secondi dall'inalazione, scatenando un incremento sia delle catecolamine nel sangue che della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Il principale metabolita della nicotina è la cotinina, considerata il più importante determinante dell'esposizione al fumo passivo; questa è facilmente riscontrabile nel nostro organismo a livello di urine, sangue, sperma, capelli, saliva ed ha un'emivita di circa 17 ore, a differenza della nicotina la cui emivita è di circa 2 ore (6). Altro importante componente del fumo di sigaretta è il monossido di carbonio che, legandosi all'emoglobina, forma un composto molto stabile, la carbossiemoglobina, responsabile di una consistente diminuzione dell'ossigenazione di tutti i tessuti.

Sia il fumo attivo che il fumo passivo contengono i medesimi inquinanti, ma in proporzioni diverse. Per esempio il fumo passivo contiene il doppio della nicotina presente nel fumo attivo; il 4-aminobifenile, un costituente causa di tumori vescicali, è almeno 31 volte più concentrato nel fumo passivo che nell'attivo; lo stesso dicasi per il benzopirene (3 volte), causa di neoplasie del polmone, della pelle e di leucemie, per il toluene (6 volte), per la dimetil-nitrosamina (50 volte) e per il Polonio 210, ritenuto principalmente correlato con tumori del polmone [7].



Fumo di seconda e di terza mano ed effetti sulla salute dei bambini

La maggior parte degli studi condotti sugli effetti sulla salute derivanti dall'esposizione a fumo passivo riguardano il cosiddetto 'fumo di seconda mano', una miscela costituita dal fumo derivante direttamente dalla sigaretta accesa e da quello esalato dai polmoni dei fumatori. Di recente, tuttavia, è stata individuata una nuova forma di esposizione a fumo passivo, denominata 'fumo di terza mano' [8]. Questo consiste in una miscela di inquinanti che, una volta consumata la sigaretta, si deposita sulle superfici e nella polvere degli ambienti confinati o reagisce con altri composti per formare inquinanti secondari. Dunque, mentre l'esposizione al 'fumo di seconda mano' risulta dall'inalazione involontaria del fumo 'attivo', l'esposizione al 'fumo di terza mano' deriva dall'inalazione, dall'inge-

Tabella I. Principali differenze fra SHS e THS.

	SHS	THS
Modalità di esposizione	Inalazione di *side-stream* e *main-stream smoke*	Inalazione, ingestione, assorbimento cutaneo
Profili temporali di esposizione	Livelli elevati in periodi brevi	Livelli bassi in periodi lunghi
Caratteristiche	Rimozione mediante ventilazione degli ambienti	Persistenza sulle superfici *indoor* e sul mantello cutaneo
Sedi di deposito	—	Muri, porte, tappeti, tappezzeria, cuscini, tende, materassi, indumenti, cute e capelli

stione o dall'assorbimento dermico involontario degli inquinanti presenti nell'aria, nella polvere e sulle superfici. Conseguentemente, mentre il 'fumo di seconda mano' viene rimosso ventilando gli ambienti, quello di 'terza mano' può persistere anche parecchi giorni o mesi dopo che la sigaretta è stata consumata. È stato infatti dimostrato che la nicotina si deposita quasi interamente sulle superfici, persistendovi per settimane o mesi, e può reagire con composti gassosi normalmente presenti negli ambienti confinati (ad esempio l'ozono), formando sostanze scarsamente volatili che possono depositarsi negli ambienti *indoor* e sul mantello cutaneo [9]. Gli ambienti confinati rappresentano quindi un serbatoio nascosto di inquinanti che possono essere emessi dalle superfici (muri, porte, tende, tappeti, cuscini e materassi, ma anche pelle e capelli) anche molto tempo dopo la cessazione del fumo 'attivo'. Inoltre la nicotina è in grado di contaminare le abitazioni di soggetti non fumatori precedentemente occupate da fumatori. In particolare, è stata osservata una correlazione significativa fra le concentrazioni di nicotina e gli anni della casa; ciò suggerisce che gli inquinanti possono accumularsi all'interno delle abitazioni e che i tradizionali metodi di pulizia non sono in grado di rimuoverli in maniera efficace [10] (Tab. I).

Diversi studi hanno efficacemente dimostrato che l'esposizione a fumo passivo ha gravi effetti sulla salute dei bambini, i quali, inoltre, sono più sensibili degli adulti agli effetti nocivi degli inquinanti a causa di una serie di fattori: frequenza respiratoria più elevata, immaturità dei sistemi immunitario, respiratorio e del metabolismo, nonché il più lungo tempo di esposizione dovuto alla maggiore aspettativa di vita [8]. È noto che la nicotina ha un ruolo nella genesi dei tumori, ha effetti avversi sul sistema cardiovascolare e può alterare lo sviluppo cerebrale e polmonare nei bambini [9]. I maggiori rischi da esposizione riguardano in particolare la salute respiratoria. Una delle più recenti meta-analisi condotta su 79 studi ha dimostrato che i bambini esposti a fumo di tabacco ambientale (*Environmental Tobacco Smoke*, ETS) hanno un rischio aumentato del 20-85% di avere sibili e asma, evidenziando così il peso significativo che l'esposizione a fumo passivo ha sulla salute respiratoria in età evolutiva [11]. Dati dell'Indagine Nazionale sulla Salute dei Bambini condotta negli Stati Uniti nel 2007 hanno dimostrato che un quarto dei bambini vive con soggetti che fanno uso di tabacco e che l'esposizione a fumo passivo all'interno dell'abitazione aumenta di pari passo con l'età, (specie in condizioni di svantaggio sociale) e si associa con un maggiore rischio di asma secondo una relazione dose-risposta [12]. In particolare, l'esposizione a fumo passivo materno sembrerebbe conferire un rischio maggiore rispetto al fumo paterno, probabilmente perché le madri stanno a più stretto contatto con i propri figli rispetto ai padri [13]. Pertanto, anche se l'esposizione all'ETS è calata dal 57,3% al 44,2% nei bambini e negli adolescenti, come mostrano i recenti risultati dell'Indagine Nazionale su Salute e Nutrizione condotta negli Stati Uniti [14], gli effetti nocivi mediati dal fumo passivo sulla funzionalità respiratoria dei bambini rappresentano ancora un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo.

Sebbene i danni da esposizione specifica a 'fumo di terza mano' non siano ad oggi ancora ben noti, è fuor di dubbio che la categoria di popolazione a maggior rischio di danni da esposizione a 'fumo di terza mano' è rappresentata proprio dai bambini. Essi infatti trascorrono molto tempo in ambienti confinati e assumono comportamenti tipici per la loro età, come il gattonamento o l'ingestione di materiali di natura non alimentare, che li rendono suscettibili ai potenziali

rischi da esposizione al 'fumo di terza mano' [8]. Uno studio recente ha mostrato un *trend* lineare nella frequenza dei sintomi respiratori in bambini non esposti a fumo, esposti a 'fumo di terza mano' ed esposti a 'fumo di seconda mano'. Infatti alcuni sintomi come tosse e disturbi nasali (rinorrea, starnuti, ostruzione nasale) erano più frequenti nel gruppo di soggetti esposti a 'fumo di seconda mano' rispetto ai soggetti esposti a 'fumo di terza mano' e ai non esposti [15]. È stato anche osservato che l'esposizione dei bambini a fumo di tabacco ambientale è maggiore nelle abitazioni in cui gli adulti fumano all'interno piuttosto che all'esterno. Tuttavia fumare all'esterno delle abitazioni e lontano dai bambini non li protegge completamente dai danni da esposizione a fumo, poiché il 'fumo di terza mano' può avere effetti nocivi sulla loro salute respiratoria [16].

Esposizione a fumo passivo e rischio di allergie nei bambini

Per parecchi anni si è ritenuto che il fumo di sigaretta avesse un effetto soppressivo sul sistema immunitario. In realtà sembra che gli effetti mediati dall'esposizione a fumo passivo sulle risposte immunologiche siano ben più complessi. È stato infatti suggerito che l'esposizione a fumo possa, da un lato, sopprimere la risposta Th1-mediata, dall'altro esasperare la risposta di tipo Th2, specie quando l'esposizione avviene nel corso della gravidanza. L'esposizione a fumo di tabacco può incrementare i livelli di IgE e favorire la produzione di citochine proallergiche come la TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), la quale sembra esaltare la risposta Th2 attraverso un'aumentata espressione del ligando di OX40 sulle cellule dendritiche ed ha un ruolo critico nello sviluppo della flogosi allergica. Il fumo passivo può inoltre incrementare la permeabilità dell'epitelio delle vie respiratorie e ridurre contestualmente la *clearance* muco ciliare, promuovendo così la penetrazione degli allergeni nonché il rilascio di istamina dai basofili subepiteliali [17].

Pochi studi hanno valutato l'influenza del fumo passivo sullo sviluppo della sensibilizzazione allergica. Uno studio condotto nel 2001 ha dimostrato un'aumentata concentrazione di eosinofili, IL-5, IL-2 e GM-CSF e livelli ridotti di INF-γ nel lavaggio broncoalveolare di topi sensibilizzati a OVA ed esposti a fumo di seconda mano [18]. Precedentemente lo studio di Kulig e collaboratori aveva dimostrato che l'esposizione a fumo passivo prima e dopo la nascita può promuovere la sensibilizzazione ad allergeni, soprattutto alimentari, ai quali i bambini venivano routinariamente esposti [19]. Risultati simili sono stati riportati, dieci anni più tardi, dallo studio di Lannero che ha riscontrato un'associazione fra "*environmental tobacco smoke*" (ETS) e sensibilizzazione ad allergeni alimentari (OR 1,46; 95% CI 1,11-1,93) e *indoor* (gatto: OR 1.96; 95% CI 1,28-2,99 e muffa: OR 3,24; 95% CI 1,29- 8,12), secondo una modalità dose dipendente [20]. Uno studio più recente ha mostrato risultati opposti, ovvero nessuna associazione fra ETS e sensibilizzazione ad allergeni *indoor* [21] mentre lo studio di Havstad e collaboratori ha suggerito che l'esposizione a fumo passivo può influenzare il rischio di sensibilizzazione in base alla storia familiare di atopia. Secondo questo studio, infatti, in bambini senza storia materna di allergie l'esposizione ad ETS si associava con un aumentato rischio di sensibilizzazione allergica documentato dalla positività degli *Skin Prick Test* e delle IgE specifiche, con un OR rispettivamente pari a 2,32 (95% CI 1,28-4,22) e a 2,53 (95% CI 1,43-4,48); al contrario, in bambini con storia materna di allergie l'OR era 0,56 (95% CI 0,24-1,32) e 0,43 (95% CI 0,20-0,91) rispettivamente [22]. Da segnalare, infine, un recente studio in cui è stato

Tabella II. Esposizione a fumo passivo e sensibilizzazione allergica nei bambini.

Autore	Effetto
Lannerö E, 2008 [20]	Rischio aumentato di sensibilizzazione ad allergeni alimentari e *indoor* con modalità dose dipendente
Dong GH, 2011 [23]	Rischio aumentato di sensibilizzazione ad epiteli di animali in bambini esposti solo durante la gravidanza, non dopo la nascita
Havstad SL, 2012 [22]	Rischio aumentato di sensibilizzazione allergica solo in bambini senza storia materna di atopia
Ciaccio CE, 2013 [21]	Nessuna associazione fra ETS e sensibilizzazione ad allergeni *indoor*

dimostrato un rischio aumentato di sensibilizzazione ad epiteli di animali (cane, gatto, animali da fattoria) in bambini esposti a fumo passivo durante la gravidanza, mentre non sono stati riscontrati effetti significativi in bambini esposti dopo la nascita [23] (Tab. II). La discrepanza di questi risultati è probabilmente legata a differenze di carattere demografico nelle popolazioni studiate nonché ai diversi disegni di studio utilizzati dai vari Autori. Tuttavia, appare necessario approfondire ulteriormente questo ambito di ricerca per chiarire in che modo il fumo passivo possa effettivamente influenzare il rischio di allergia nei bambini esposti.

Conclusioni

Gli studi sull'associazione tra esposizione a fumo di sigaretta e rischio di sensibilizzazione atopica ad oggi pubblicati non sono numerosi e non giungono a conclusioni univoche. Tuttavia, i danni da fumo passivo sulla salute sono ben noti, motivo per cui la protezione dei bambini da questo rischio deve diventare prioritaria in tema di salute pubblica. Attualmente in Italia è consentito fumare liberamente solo nei luoghi aperti (parchi pubblici, spiagge, stadi) o in quelli parzialmente aperti (portici, gallerie commerciali), oltre che ovviamente nelle residenze private. Da più parti vi sono pressioni per ampliare il divieto anche agli stadi ed esistono già movimenti di opinione che chiedono di proibire il fumo anche nei giardini pubblici, pur non esistendo in questi casi evidenze scientifiche che proverebbero il danno verso terzi. A partire dal Novembre 2013 è in vigore il divieto totale di fumare nelle scuole, anche nei cortili durante l'intervallo. Divieti simili sono già vigenti in altri Paesi, come ad esempio il Canada, dove è proibito fumare all'interno di uffici, ristoranti, bar, negozi e nella maggior parte degli altri spazi pubblici.

Dal momento che le abitazioni private rimangono un luogo dove i bambini sono pericolosamente esposti al fumo passivo, le politiche di sanità pubblica devono concentrarsi sulla cessazione del fumo in casa. Educare gli adulti sui rischi per la salute dei bambini connessi all'esposizione a fumo passivo può aiutare ad aumentare la consapevolezza del problema. Risulta pertanto necessario sensibilizzare la classe medica e l'opinione pubblica attraverso campagne educazionali che sostengano la creazione di ambienti *'smoke-free'* per i bambini [3]. In questo contesto, sono auspicabili ulteriori studi volti a indagare l'efficacia dei diversi interventi attuabili per capire quali potrebbero effettivamente migliorare le strategie di controllo del tabacco e promuovere l'educazione alla salute. Da segnalare in tal senso è l'iniziativa australiana [24] in vigore già dallo scorso anno (e prossimamente anche in Irlanda), per la quale i produttori di tabacco sono obbligati per legge ad utilizzare un unico modello grafico per i pacchetti di sigarette, indipendentemente dalla marca, scritta solo sul fondo. Ai lati dei pacchetti, omogenei per colore e layout, immagini inquietanti relative alle malattie legate al consumo di tabacco.

Box 1. Conclusioni

Il fumo passivo contribuisce all'inquinamento degli ambienti chiusi apportando significative concentrazioni di nicotina, sostanze irritanti, tossiche e cancerogene, tanto da risultare il principale inquinante degli ambienti chiusi.
L'esposizione a fumo passivo ha gravi effetti sulla salute dei bambini; i maggiori rischi riguardano in particolare la salute respiratoria.
Gli studi sull'associazione tra esposizione a fumo di sigaretta e rischio di sensibilizzazione allergica ad oggi disponibili non sono numerosi e non giungono a conclusioni univoche.

Bibliografia

1. Leonardi-Bee J, Jere ML, Britton J. Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2011;66:847-55.
2. La Grutta S. L'impatto dell'esposizione al fumo di tabacco sulla salute respiratoria in età pediatrica. Tabaccologia 2008;4:36-42.
3. Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, et al. Beliefs about the health effects of "thirdhand" smoke and home smoking bans. Pediatrics 2009;123:e74-9.
4. UNICEF: I diritti dei bambini nelle Convenzioni ONU, http://www.unicef.it/convenzione.htm, 2003.
5. Baker RR. Mechanisms of smoke formation and delivery. Recent Adv Tobacco Sci 1980;6:184-224.
6. Wall BUT, Johnson J, Jacob P, et al. Cotinine is serum, saliva and urine of nonsmokers, smokers, passive and active smokers. Am J Public Health 1998;78:699-701.
7. Machure M, Katz RB, Bryant MS, et al. Elevated blood levels of carcinogens in passive smokers. Am J Public Health 1989;79:1381-4.
8. Matt GE, Quintana PJ, Zakarian JM, et al. When smokers move out and non-smokers move in: residential thirdhand smoke pollution and exposure. Tob Control 2011;20:e1.
9. Matt GE, Quintana PJ, Destaillats H, et al. Thirdhand tobacco smoke: emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda. Environ Health Perspect 2011;119:1218-26.
10. Schick S. Thirdhand smoke: here to stay. Tob Control 2011;20:1-3.
11. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012;129:735-44.
12. Hawkins SS,Berkman L. Increased tobacco exposure in older children and its effects on asthma and ear infections. J Adolesc Health 2011;48:647-50.
13. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, et al. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. Respir Res 2010;11:11.
14. Quinto KB, Kit BK, Lukacs SL, et al. Environmental tobacco smoke exposure in children aged 3-19 years with and without asthma in the United States, 1999-2010. NCHS Data Brief 2013;126:1-8.
15. Jung JW, Ju YS, Kang HR. Association between parental smoking behavior and children's respiratory morbidity: 5-year study in a urban city of South Korea. Pediatr Pulmonol 2012;47:338-45.
16. Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. Tob Control 2004;13:29-37.
17. Ciaccio CE, Gentile D. Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases. Curr Allergy Asthma Rep 2013;13:687-92.
18. Rumold R, Jyrala M, Diaz-Sanchez D. Secondhand smoke induces allergic sensitization in mice. J Immunol 2001;167:4765-70.
19. Kulig M, Luck W, Wahn U. The association between pre- and postnatal tobacco smoke exposure and allergic sensitization during early childhood. Multicentre Allergy Study Group, Germany. Hum Exp Toxicol 1999;18:241-4.
20. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. Thorax 2008;63:172-6.
21. Ciaccio CE, DiDonna AC, Kennedy K, et al. Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:387-90.
22. Havstad SL, Johnson CC, Zoratti EM, et al. Tobacco smoke exposure and allergic sensitization in children: a propensity score analysis. Respirology 2012;17:1068-72.
23. Dong GH, Wang D, Yang ZH, et al. Gender-specifiC differences in effects of prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure on respiratory symptoms in 23,474 children with and without allergic predisposition: results from 25 districts of northeast China. Int J Environ Health Res 2011;21:173-88.
24. http://www.quitnow.gov.au/, visitato in data 16/07/2014

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2015 ▪ 24-31

vaccini

Vaccinazione anti-Rotavirus: razionale, efficacia, impatto

Filippo Ansaldi
Cecilia Trucchi

Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal), Università di Genova

Parole chiave:
rotavirus, vaccinazione, sanità pubblica, efficacia, sicurezza

Abstract

L'impatto delle gastroenteriti da Rotavirus (GERV) a livello mondiale è drammatico, determinando importanti ricadute di tipo organizzativo ed economico sui sistemi sanitari dei Paesi ad elevato *income* sia elevati tassi di letalità nei Paesi in via di sviluppo. I due vaccini attualmente disponibili sono i preparati monovalente e pentavalente. I dati disponibili in letteratura mostrano ottimi livelli di efficacia e sicurezza per entrambi i vaccini. Tuttavia, alla luce dell'aumentata incidenza di intussuscezione intestinale osservata nella sorveglianza post-*marketing* dei bambini vaccinati con Rotashield®, ritirato dal commercio nel 1999, è stata posta particolare attenzione a rilevare un eccesso di incidenza di questo evento avverso. Tuttavia, nei *Randomized Clinical Trial* (RCT) condotti sia per RV1 sia per RV5, la frequenza di invaginazione intestinale è risultata uguale nei due gruppi di trattamento. La strategia di vaccinazione universale rivolta a tutti i nuovi nati, raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dalle più autorevoli società scientifiche, rappresenta l'approccio di Sanità Pubblica in grado di garantire il contenimento del *burden* delle GERV, consentendo anche un notevole risparmio di risorse economiche e sociali da parte sia del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) che della popolazione generale.

Introduzione

Il ruolo del Rotavirus quale agente etiologico di gastroenterite è spesso misconosciuto e sottovalutato nonostante il suo impatto sia drammatico a livello mondiale: con oltre 520.000 morti nei bambini al di sotto dei 5 anni è una delle principali cause di decesso del paziente nei primi anni di vita con diarrea [1]. Gran parte decessi si osservano nei Paesi in via di sviluppo, dove l'accesso a strutture in grado di assicurare la corretta reidratazione del paziente non è garantito in vaste aeree. La letalità nei Paesi ad elevato *income* è ridotta, ma la gastroenterite da Rotavirus determina un burden pesante in termini di visite ambulatoriali, accessi al pronto soccorso ed ospedalizzazioni. In epoca prevaccinale, è stato stimato che negli Stati Uniti sono riconducibili al Rotavirus oltre 400.000 visite ambulatoriali, circa 250.000 accessi al pronto soccorso e 55-70.000 ospedalizzazioni [2], rappresentando quindi l'agente eziologico di circa il 50% delle gastroenteriti nei primi anni di vita responsabili di accesso ai diversi livelli di intensità di cura del sistema sanitario americano [3]. Il quadro epidemiologico non è diverso in Europa, dove si stima che questo virus sia causa del 33% e 56% degli accessi al pronto soccorso e delle ospedalizzazioni, rispettivamente [4]. Nel nostro Paese, il 21% dei bambini con età inferiore a 5 anni ha almeno un episodio di gastroenterite che necessita un contatto con il Pediatra di libera scelta ogni anno e l'incidenza cumulativa è particolarmente elevata nelle classi d'età tra 7 e 12 mesi (41,1%) e 13-18 mesi (41,7%); un

Corrispondenza

Filippo Ansaldi
Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal), Università di Genova
via A. Pastore,1
16132 Genova
E-mail: filippo.ansaldi@unige.it

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

terzo di queste forme ha quale agente eziologico il Rotavirus [5].
L'impatto della gastroenterite ha, quindi, importanti ricadute di tipo organizzativo ed economico sui sistemi sanitari dei nei Paesi ad elevato *income*: il costo mediano per ospedalizzazione e accesso al pronto soccorso ammontano rispettivamente ad oltre $4.500 e $800.

I Rotavirus

I Rotavirus umani appartengono ad una vasta famiglia di virus patogeni per varie specie animali, i *Reoviridae*. La conoscenza della struttura proteica del virus e della sua classificazione è indispensabile ai fini della comprensione dell'epidemiologia, dei diversi approcci impiegati per la realizzazione del vaccino e delle criticità correlate alla vaccinazione anti-Rotavirus.
Le particelle virali non presentano rivestimento (*envelope*) ma hanno un capside, costituito da 3 rivestimenti proteici concentrici che avvolgono il genoma, costituito da 11 segmenti di RNA a doppia elica. Il genoma codifica per 6 proteine virali (VP) formanti il virione e 6 proteine non strutturali (NP), ognuna con una funzione specifica[6].
In base all'antigene VP6 si distinguono 7 sierogruppi (A-G), tre dei quali sono patogeni per l'uomo (A, B e C). Il sierogruppo A è il principale responsabile di gastroenteriti da RV (GERV), mentre i sierogruppi B e del C si rilevano con minore frequenza [7]. L'involucro esterno dei RV contiene, inoltre, le proteine virali VP7 e VP4, le quali identificano i sierotipi e elicitano la produzione di anticorpi neutralizzanti nell'ospite. Nei RV umani sono stati identificati almeno 12 diversi antigeni VP7 (genotipi G) e 15 VP4 (genotipi P) [8-10].
La formazione dei riassortanti, che origina nelle cellule virali coinfettate durante il ciclo di replicazione virale, è in parte responsabile della varietà di ceppi di RV riscontrabili in natura [8].
Considerata la possibilità di variazione indipendente delle combinazioni dei genotipi G e P, è stato stabilito un sistema di tipizzazione binomiale per identificare i diversi ceppi. Le combinazioni più frequenti a livello mondiale sono 5: i tipi G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] e G9P [8] sono responsabili di circa il 90% di tutte le infezioni da Rotavirus nell'uomo, sebbene l'epidemiologia del virus sia caratterizzata dalla continua emergenza di nuovi geno/sierotipi e da una continua variabilità da una stagione all'altra, anche all'interno della stessa area geografica [8]. Alla luce della notevole variabilità del virus e della rilevanza che il *pattern* antigenico ha per la protezione individuale, appare evidente la rilevanza della sorveglianza epidemiologica e della caratterizzazione virale, che è attualmente organizzata a livello globale sotto l'egida dell'OMS.
La tipizzazione, importante dal punto di vista epidemiologico, non gioca alcun ruolo dal punto di vista clinico poiché non sono state riscontrate correlazioni tra genotipo e gravità della malattia.

La protezione immunitaria

La protezione immunitaria nei confronti dell'infezione da Rotavirus è mediata sia dalla componente umorale sia dalla componente cellulare del sistema immunitario.
In seguito alla prima infezione, che indipendentemente dal quadro epidemiologico del Paese avviene nei primissimi anni di vita, la risposta sierologica è diretta principalmente contro il sierotipo virale specifico (risposta omotipica), mentre una risposta anticorpale eterotipica, più estesa, viene elicitata in seguito ad almeno un'altra infezione da Rotavirus successiva [11]. I bambini sono destinati ad essere ripetutamente infettati da geno/sierotipi differenti, ma le successive infezioni sono significativamente meno gravi rispetto alle prime infezioni, con ridotta incidenza di complicanze.
Ne consegue che la strategia preventiva in grado di minimizzare l'impatto della GE da Rotavirus debba prevedere che il primo contatto sia con gli antigeni vaccinali anziché con il virus selvaggio, permettendo, quindi, di evitare l'infezione severa che viene generalmente osservata nel bambino alla prima esposizione.
I correlati di protezione non sono stati ancora definiti, tuttavia la risposta immunitaria nei confronti delle proteine VP4 e VP7 è ritenuta cruciale. Il livello sierico di IgA anti-Rotavirus è stato utilizzato per valutare l'immunogenicità di tutti i vaccini anti-Rotavirus vivi attenuati [12].

I vaccini anti-Rotavirus

I vaccini attualmente disponibili sono vivi attenuati, a somministrazione orale, con ceppi di origine umana e/o animale che si replicano nell'intestino umano. Due vacci-

ni sono commercializzati a livello internazionale: il vaccino monovalente (RV1) Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) ed il vaccino pentavalente (RV5) RotaTeq® (Merck & Co. Inc., West Point, PA, USA).
Il vaccino RV1 deriva da Rotavirus umano, appartenente al genotipo G1P[8], attenuato attraverso una serie di passaggi in coltura. Prevede la somministrazione di due dosi a distanza di almeno 4 settimane; la prima dose deve essere somministrata dalle 6 settimane di vita e la seconda prima delle 24 settimane. Il virus vaccinale si replica facilmente nell'intestino e viene eliminato per via fecale nel 50% dei casi.
Il vaccino RV5 deriva da un ceppo bovino (WC-3) sottoposto al riassortimento genico con segmenti di RNA provenienti dai Rotavirus umani. Ciascuno dei 5 virus vaccinali contiene, oltre ai geni del ceppo WC-3, un singolo gene del Rotavirus umano che codifica per una delle proteine VP4 o VP7 appartenenti ai sierotipi più diffusi, in particolare G1, G2, G3, G4 e P1A [8]. I virus vaccinali di RV5 si replicano meno facilmente nell'intestino rispetto ai virus selvaggi e raramente sono eliminati con le feci. RV5 prevede 3 dosi, somministrate a distanza di 4 settimane. La prima dose dovrebbe essere somministrata a partire dalla 6ª settimana di vita ed entro la 12ª; è raccomandabile che tutte le 3 dosi siano somministrate entro la 22ª settimana e comunque entro 32 settimane di vita.
Relativamente ai dati di efficacia disponibili, una recente revisione Cochrane[13] ha mostrato come entrambi i vaccini siano efficaci contro le forme severe di gastroenterite sia nelle aree dove si rilevano tassi di mortalità bassi o molto bassi (livelli A e B, secondo le definizioni OMS), sia nelle aree con mortalità infantile elevata [14].
La protezione valutata nei confronti delle forme severe di gastroenterite dopo 1 e/o 2 anni di follow-up variava dall'80 al 90%, con modeste diminuzioni oltre il periodo di osservazione nelle aree A, rispetto al 40-60% osservato negli oltre 2 anni di follow-up nelle aree E, caratterizzate da mortalità elevata [15].
Una revisione di studi osservazionali condotti soprattutto in Paesi industrializzati ha riportato una riduzione significativa dell'impatto della patologia entro pochi anni dall'introduzione della vaccinazione ed un rilevante effetto di *herd protection* in bambini di età superiore ed adulti non vaccinati. Tali dati hanno inoltre dimostrato come la vaccinazione abbia ritardato l'insorgenza e ridotto l'impatto stagionale annuale in diversi Paesi industrializzati [16 17].
Gli studi osservazionali condotti in Messico e in Brasile dopo l'introduzione di RV1 hanno dimostrato una riduzione dei decessi correlati a patologia diarroica nei bambini piccoli [18 19].
Alcuni studi caso-controllo, inoltre, hanno mostrato come RV1 e RV5 siano più efficaci quando il ciclo vaccinale sia completo, ma anche che un ciclo vaccinale incompleto consenta di ottenere comunque un livello accettabile di protezione; il vaccino pentavalente, ad esempio, ha dimostrato un'efficacia sul campo significativa contro le gastroenteriti prima del completamento del ciclo vaccinale [13 20].
RV1 e RV5 hanno dimostrato livelli di efficacia similari nei confronti delle forme severe di gastroenterite in Paesi dove viene riscontrata un'elevata diversità dei ceppi co-circolanti, suggerendo l'importanza del ruolo della protezione eterotipica. Tuttavia, evidenze indirette suggeriscono che anche la protezione omotipica giochi un ruolo nella protezione contro infezioni successive.
I dati di efficacia dei due vaccini disponibili nei confronti dei ceppi omo- ed eterotipici sono illustrati nelle Figure 1 e 2 [21].
Una *review* recentemente pubblicata ha valutato i dati di efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5, resi disponibili a distanza di otto anni dalla loro introduzione nei Paesi europei nel prevenire le ospedalizzazioni per gastroenteriti da Rotavirus valutate in studi caso-controllo (Fig. 3). Le stime di efficacia valutata in soggetti che hanno ricevuto cicli vaccinali completi variano dall'80% al 98,3%, determinando un considerevole risparmio di risorse in ambito sanitario ed in particolare assistenziale [22].
Relativamente alla durata della protezione, un RCT condotto su soggetti arruolati in 11 Paesi ha riportato un'efficacia del vaccino RV5 del 98% (I.C. 95%: 88%-100%) nei confronti delle forme severe di malattia durante la prima stagione e dell'88% (I.C. 95%: 49%-99%) nella seconda stagione [23]. Un'estensione di questo RCT ha dimostrato una significativa riduzione dei ricoveri correlati all'infezione da Rotavirus anche 3 anni dopo la vaccinazione [24].
Relativamente ai dati di sicurezza, una recente revisione di 41 *trial* con una popolazione seguita superiore a 185.000 individui, ha dimostrato l'assenza di differenze tra il gruppo dei vaccinati e il gruppo del placebo in termini di eventi che hanno determinato l'interruzione della schedula vaccinale [25].

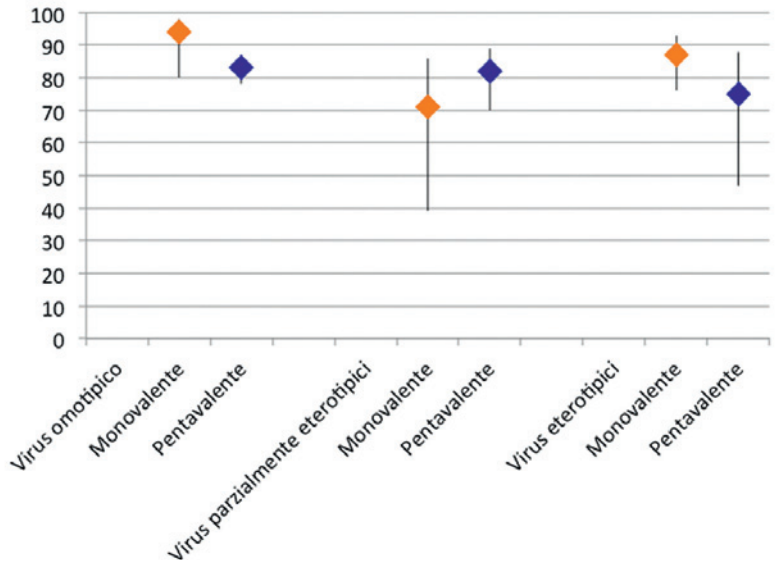


Figura 1. Efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5 nei confronti di virus omo- e eterotipici nei Paesi industrializzati.

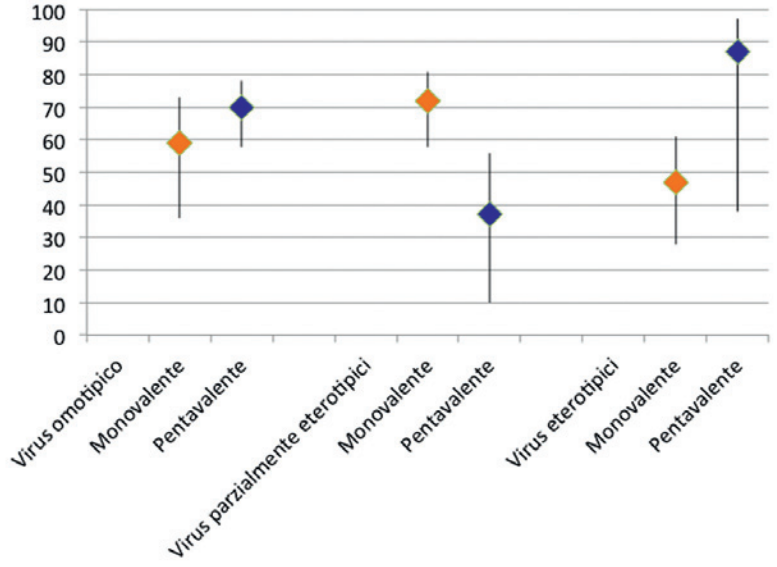


Figura 2. Efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5 nei confronti di virus omo- e eterotipici nei Paesi in via di sviluppo.

Le controindicazioni principali all'uso di RV1 e RV5 sono rappresentate dall'ipersensibilità ad una delle componenti contenute all'interno del preparato e dalla presenza di uno stato di immunodeficienza severa inclusa l'immunodeficienza combinata grave (SCID). Inoltre la vaccinazione è controindicata nei soggetti che presentano un'anamnesi positiva per intussuscezione intestinale o soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad invaginazione intestinale.

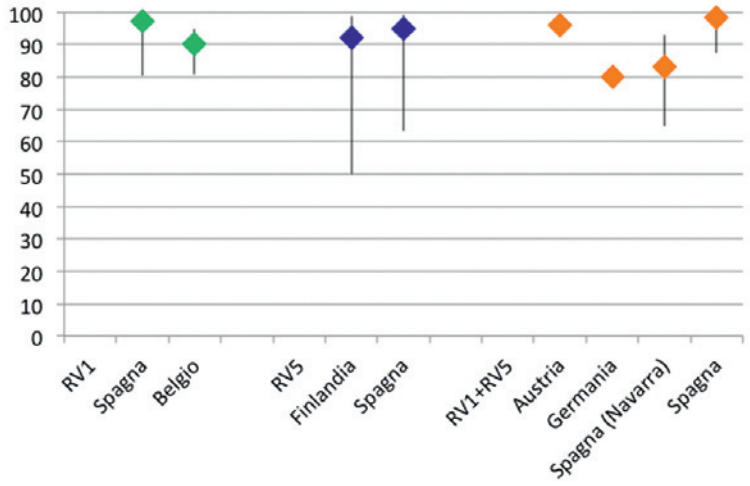


Figura 3. Efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5 nei confronti dei ricoveri per gastroenterite da Rotavirus in Europa.

Alla luce dell'aumentata incidenza di intussuscezione osservata nella sorveglianza post-marketing nei bambini che avevano ricevuto il vaccino anti-Rotavirus Rotashield, approvato negli USA nell'agosto 1998 e ritirato nell'ottobre del 1999, particolare attenzione è stata posta a rilevare un eccesso di incidenza di questo evento avverso sia negli studi autorizzativi, sia nella sorveglianza successiva all'approvazione dei nuovi preparati. Nel RCT approvativo condotto per RV1, nell'ambito del quale oltre 30.000 bambini hanno ricevuto il vaccino ed oltre 30.000 il placebo, la frequenza di invaginazione intestinale è risultata uguale nei due gruppi. Risultati sovrapponibili sono emersi nel corso dello studio condotto per l'approvazione di RV5 [23 26]. I RCT approvativi per RV1 e RV5 sono stati disegnati per rilevare incidenza di effetti avversi simili a quelli rilevati nel corso della sorveglianza successiva alla messa in commercio del vaccino Rotashield® [26].

I dati ottenuti dai sistemi di sorveglianza post-marketing, sebbene in modo non univoco, riportano un lieve aumento del rischio di intussuscezione intestinale subito dopo la somministrazione della prima dose, con un rischio attribuibile pari a 1-2/100.000 bambini vaccinati. Ove presente, il rischio di intussuscezione è stato stimato essere 5-10 volte inferiore rispetto a quello osservato in seguito alla somministrazione del preparato precedentemente in commercio RotaShield®. L'OMS sottolinea che, a fronte di un modesto ed incerto aumento del rischio di intussuscezione intestinale riconducibile ad immunizzazione, gli enormi benefici offerti dal vaccino in termini di diminuzione di decessi, ospedalizzazioni, e complicanze sostengono la forte raccomandazione della vaccinazione [27].

Per quanto riguarda le performance dei vaccini nei bambini immunodepressi, dati relativi a un RCT condotto in Sud Africa su 100 bambini HIV positivi di età compresa tra le 6 e 10 settimane ha dimostrato che tre dosi di RV1 sono ben tollerate ed elicitano una risposta anticorpale soddisfacente, senza aggravare la condizione immunologica di base. Risultati simili sono stati evidenziati da un RCT condotto in Kenya in due gruppi di soggetti HIV positivi rispettivamente vaccinati con RV5 o con placebo [28].

La somministrazione simultanea di RV1 e RV5 con i vaccini previsti per l'età infantile ha dimostrato di non interferire con la risposta immunitaria e il profilo di sicurezza dei preparati [25 29]; solo la co-somministrazione con il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin (OPV), attualmente non utilizzato in Italia, ha dimostrato di diminuire l'efficacia vaccinale di RV1 e RV5 nel corso della prima somministrazione. Tuttavia, tale interferenza non persiste nel corso delle somministrazioni successive [30].

Strategie di vaccinazione

Secondo le più recenti raccomandazione dell'OMS, il vaccino anti-Rotavirus dovrebbe essere introdotto in tutti i calendari vaccinali nazionali, soprattutto nei Paesi con elevati tassi di mortalità di GERV, come il Sud-Est asiatico e l'Africa sub-sahariana [8]. La vaccinazione dovrebbe inserirsi nell'ambito della strategia globale di prevenzione della malattia diarroica, congiuntamente agli altri interventi di igiene e sanità pubblica.
Inoltre, sono state elaborate linee guida specifiche per i singoli Paesi [31].
Per quanto riguarda i paesi a medio-elevato *income*, l'introduzione della vaccinazione universale anti-Rotavirus è stata raccomandata anche da alcune tra le più rilevanti società scientifiche europee, in particolare ESPID (*European Society for Paediatric Infectious Diseases*) e ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) [32]. Tale raccomandazione è supportata da solide evidenze:

- in Europa, nonostante l'elevato livello della qualità assistenziale sanitaria pediatrica e la disponibilità di trattamenti efficaci, quali le soluzioni reidratanti per via orale, il Rotavirus ha un impatto drammatico, con almeno 87.000 bambini ricoverati ogni anno a causa di forme gravi di gastroenterite da Rotavirus in 25 Paesi europei e decessi causati da gastroenterite da Rotavirus [33 34];
- l'infezione da Rotavirus interessa principalmente i bambini di età inferiore a 5 anni e non sono noti fattori prognostici predittivi dell'aggravamento della patologia verso la forma caratterizzata da grave disidratazione, che consentano l'identificazione di categorie a rischio a cui rivolgere programmi di prevenzione specifici [35 36];
- le strategie di prevenzione standard, quali l'igiene delle mani e dei servizi igienico-sanitari hanno dimostrato scarsa efficacia nella prevenzione della malattia [37 38] e altre misure più specifiche, come l'immunizzazione passiva attraverso i probiotici, hanno limitata efficacia a lungo termine e non sono applicabili per l'utilizzo su larga scala [39];
- l'immunizzazione nelle prime settimane di vita, quindi prima che possa verificarsi un'infezione da Rotavirus, mostra un'elevata efficacia nella prevenzione della GE e delle sue complicanze. I dati relativi ai Paesi che hanno introdotto la vaccinazione universale mostrano una drastica riduzione dell'impatto della GERV acuta, anche in termini ricoveri, correlata sia all'effetto diretto della vaccinazione, sia all'*herd immunity*.

Ad oggi la vaccinazione universale è stata introdotta in Belgio, Lussemburgo, Austria, Finlandia, Lettonia, Estonia, Germania, Grecia, Norvegia e UK [40].
In Italia la vaccinazione contro i Rotavirus viene praticata a "macchia di leopardo", sulla base delle scelte effettuate a livello regionale o locale.
Relativamente al contesto italiano, le società scientifiche di Igiene, Pediatria e Medicina Generale sostengono la necessità di introdurre la vaccinazione anti-Rotavirus nel recente aggiornamento del Calendario Vaccinale per la Vita [41].
Tuttavia, ad oggi, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 non fa riferimento specifico alla vaccinazione anti-Rotavirus [42]. Ciononostante, diverse regioni hanno deliberato l'inserimento della vaccinazione contro i Rotavirus in regime di co-payment (Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Calabria). Solo nella regione Sicilia ed in alcune Aziende Sanitarie (come ad esempio Lucca, Sanluri, Lanusei ed Oristano) la vaccinazione anti-Rotavirus viene offerta in forma attiva e gratuita. Inoltre, con deliberazione della Giunta Regionale del 20 maggio 2014, la Regione Puglia ha introdotto la vaccinazione anti-Rotavirus per tutti i nuovi nati a un prezzo agevolato. La regione Basilicata, invece, prevede la vaccinazione gratuita per i soggetti a rischio e per i bambini che afferiranno al nido nel primo anno di vita. Alcune Regioni hanno invece individuato particolari categorie a rischio che possono maggiormente beneficiare della vaccinazione anti-Rotavirus e alle quali tale vaccinazione viene offerta gratuitamente (Piemonte, Veneto e Friuli Venezia Giulia).
Le strategie vaccinali risultano quindi ampiamente diversificate anche a distanza di 8 anni circa dell'introduzione della vaccinazione.

Conclusioni

I dati disponibili in letteratura dimostrano che entrambi i vaccini anti-Rotavirus disponibili sono sicuri ed efficaci. La strategia di vaccinazione universale rivolta a tutti i nuovi nati, raccomandata dall'OMS e dalle più autorevoli società scientifiche, rappresenta l'approccio di Sanità Pubblica in grado di garantire il contenimento del burden delle GERV, consentendo anche un notevole risparmio di risorse economiche e sociali da parte sia del SSN che della popolazione generale.

Bibliografia

1 Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. J Infect Dis 2009; 200:9-15.

2 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus-disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. Pediatrics 2009;123:1412-20.

3 Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Active, populationbased surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. Pediatrics 2008;122:1235-43.

4 Forster J, Guarino A, Parez N, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. Pediatrics 2009;123:393-400.

5 Ansaldi F, Lai P, Valle L, et al. Burden of rotavirus-associated and non-rotavirus-associated diarrhea among non-hospitalized individuals in central Italy: a 1-year sentinel-based epidemiological and virological surveillance. Clin Infect Dis 2008;46:e51-5.

6 Cadeddu C, de Waure C, Ricciardi W. Rotavirus. In: Le vaccinazioni. Dalle acquisizioni scientifiche al miglioramento delle strategie. SEU 2013.

7 Gray J, Vesikari T, Van Damme P et al. Rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:S24-S31.

8 Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec 2013;88:49-64.

9 Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR et al. Rotavirus. Emerg Infect Dis 1998;4:561-70.

10 Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. J Health Popul Nutr 2000;18:5-14.

11 Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus immune responses and correlates of protection. Curr Opin Virol 2012;2:419-25.

12 WHO. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccine. WHO Technical Report Series No 941, 2007. Annex 3. Disponibile su: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rotavirus/Annex%203%20rotavirus%20vaccines.pdf.

13 Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD008521.

14 List of Member States by WHO region and mortality stratum. Disponibile su: www.who.int/entity/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf.

15 Detailed review paper on rotavirus vaccines. Genève, OMS, 2009. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/sage/3_Detailed_Review_Paper_on_Rota_Vaccines_17_3_2009.pdf.

16 Patel MM, Clark AD, Sanderson CF, et al. Removing the age restrictions for rotavirus vaccination: a benefit-risk modeling analysis. PLoS Med 2012;9:e1001330.

17 Giaquinto C, Dominiak-Felden G, Van Damme P, et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. Hum Vaccin 2011;7:734-48.

18 Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. N Engl J Med 2010;362:299-305.

19 do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. PLoS Med 2011;8:e1001024.

20 Wang FT, Mast TC, Glass RJ, et al. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States. Pediatr Infect Dis J 2013;32:278-83.

21 Leshem E, Lopman B, Glass R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2014;14:847-56.

22 Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. Vaccine 2015;33:2097-107.

23 Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.

24 Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. Eur J Pediatr 2010;169(:1379-86.

25 WHO. Immunization standards. Vaccine quality. Rotateq. Disponibile su: http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/RotaTeq_Product_Insert.pdf

26 Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006;354:11-22.

27 Vaccine and Biologicals. Acute Intussusception in Infants and Children: Incidence, Clinical Presentation and Management - A Global Perspective, WHO. Disponibile su: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.19.pdf

28 Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq, in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. Vaccine 2012;30 (Suppl 1):A61-70.

29 GSK. Scheda tecnica vaccine Rotarix. Disponibile su: http://us.gsk.com/products/assets/us_rotarix.pdf

30 Soares-Weiser K. Rotavirus vaccine schedules: a systematic review of safety and efficacy from RCTs and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. Report to WHO/IVR, 2012. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf.

31 Rodrigo C, Salman N, Tatochenko V, et al. Recommendations for rotavirus vaccination: A worldwide perspective. Vaccine 2010;28:5100-8.

32 Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46 (Suppl 2):S38–48.

33 Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. Pediatr Infect Dis J 2006;25:S7-S11.

34 Meszner Z, Banyai K, Pazdiora P, et al. Retrospective analysis of childhood viral gastroenteritis in seven countries in Central and Eastern Europe (CEE). Paper presented at the 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases,Valencia, Spain, May 18-20, 2005.

35 Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003;9:565-72.

36 Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in US children. Pediatr Infect Dis J 2006;25:1123-31.

37 Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/ IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2002;51:1-45.

38 Black RE, Lopez de Romana G, Brown KH, et al. Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru. Am J Epidemiol 1989;129:785-99.

39 Mrukowicz J, Szajewska H, Vesikari T. Options for the prevention of rotavirus disease other than vaccination. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46(Suppl 2):S32-S7.

40 ECDC. Vaccine schedule. Recommended immunisations for rotavirus infection. Disponibile su: http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx. Ultimo accesso: 7/8/2015.

41 Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – Calendario Vaccinale per la Vita 2014 (SItI, SIP; FIMP, FIMMG) Disponibile online: http://sip.it/wp-content/uploads/2014/09/Calendario-per-lavita-2014-1.pdf

42 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Disponibile online: http://www.governo.it/backoffice/allegati/67507-7587.pdf

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2015 ▪ 32-41

vaccini

I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive

Gian Vincenzo Zuccotti
Chiara Mameli

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

Parole chiave:
papilloma virus umano, vaccinazione anti-HPV, vaccino 9-valente

Abstract

I vaccini bivalente e quadrivalente sono parte dei programmi vaccinali di 66 paesi includendo il Nord America e l'Europa, mostrandosi efficaci e sicuri e confermando i dati ottenuti dai trials clinici. A dicembre 2014 la Food and Drug Administration, e qualche mese dopo la European Medical Agency, hanno approvato il nuovo vaccino 9-valente contenente oltre ai 4 tipi di HPV presenti nel vaccino quadrivalente (6/11/16/18), altri 5 tipi ovvero 31/33/45/52/58. Questi ultimi sono considerati tipi ad elevato rischio oncogeno, subito dopo in ordine di frequenza il 16 e il 18. Ampliare la copertura vaccinale includendo altri tipi oncogeni di HPV espande le possibilità preventive. Il nuovo vaccino 9-valente si è dimostrato essere immunogeno, efficace e sicuro, con un potenziale di prevenzione delle neoplasie al collo dell'utero pari al 90%.

La vaccinazione contro il Papilloma Virus Umano (HPV) è stata la protagonista della storia della moderna vaccinologia degli ultimi 20 anni. Sebbene la natura "venerea" della neoplasia al collo dell'utero fosse già stata postulata nella metà '800, è solo tra il 1974 e il 1976 che gli studiosi hanno iniziato a ipotizzare e analizzare il possibile ruolo di HPV nella genesi delle neoplasie della cervice uterina [1] (Fig. 1).

Dopo gli anni '70 il susseguirsi di studi hanno portato a identificare non un solo tipo di HPV, bensì una "famiglia" di tipi virali eterogenei, con potenziale oncogeno diverso e a individuare nelle biopsie di neoplasie cervicali i tipi di HPV 16 e 18 come principali attori nel processo di carcinogenesi a carico del collo dell'utero. Ma non solo. HPV è stato individuato come una delle cause di neoplasie a carico di altri distretti corporei, quali vagina, vulva, ano e orofaringe e responsabile di lesioni condilomatose a carico dell'apparato anogenitale e della papillomatosi laringea [2] (Fig. 2).

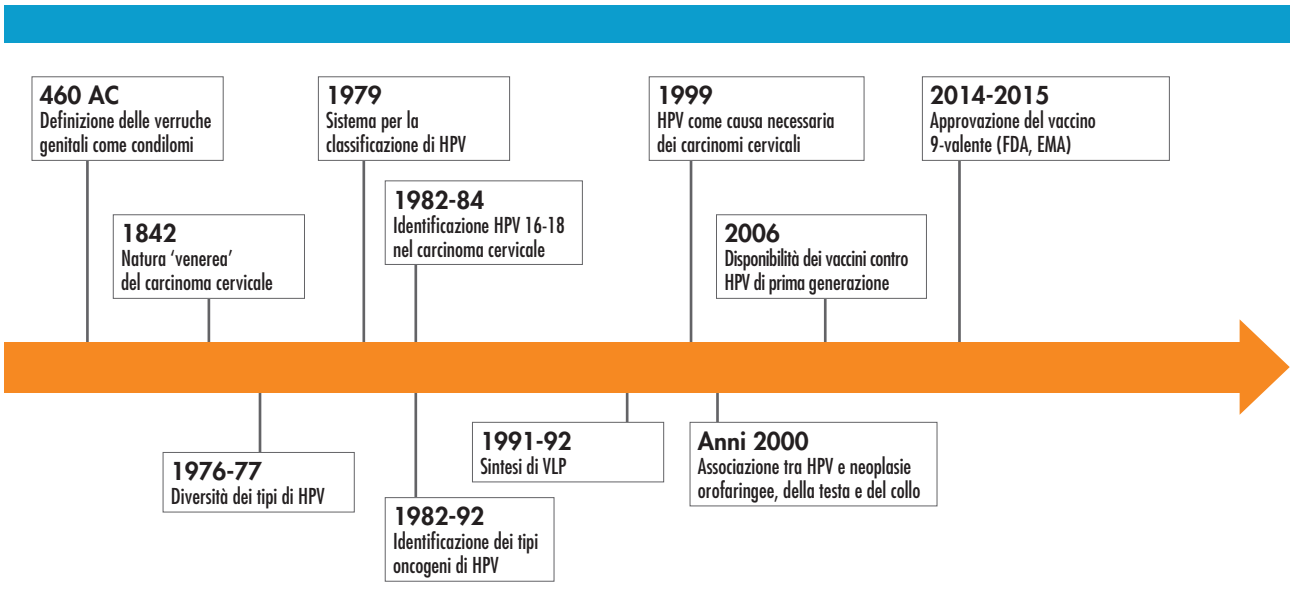
Nei successivi 14 anni la ricerca si è focalizzata nel definire l'immunopatologia di questa infezione e la sua storia naturale con l'obiettivo di trovare gli strumenti per poter sintetizzare un vaccino che andasse a impedire l'infezione e quindi l'evoluzione verso patologie neoplastiche [1].

In questo articolo andremo a riassumere la storia dei vaccini contro HPV per arrivare a riportare i primi dati sul nuovo vaccino 9-valente, recentemente approvato dalla *European Medical Agency* (EMA).

Corrispondenza

Gian Vincenzo Zuccotti
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano, Ospedale dei Bambini V. Buzzi
via Castelvetro, 32
20136 Milano
E-mail: gianvincenzo.zuccotti@unimi.it

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



AC: Avanti Cristo; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medical Agency.

Figura 1. Storia delle infezioni da HPV e della sintesi dei vaccini (da Schiller et al., 2004 [3], mod.).

Neoplasia cervice uterina	HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35
Neoplasia anale	HPV 16, 18, 31, 33
Neoplasia vagina	HPV 16, 18, 31, 33
Condilomi anogenitali	HPV 6, 11
Neoplasia vulvare	HPV 16, 18, 31, 33
Neoplasia del pene	HPV 16, 18
Neoplasia faringe	HPV 16, 18
Neoplasie del cavo orale	HPV 16, 18

Figura 2. Principali tipi di HPV implicati nella patogenesi di neoplasie e condilomi (da Ramet et al., 2011 [2], mod.).

Il vaccino bivalente e quadrivalente

Attualmente i vaccini bivalente e quadrivalente sono parte dei programmi vaccinali di 66 paesi includendo il Nord America e l'Europa [4 5]. Entrambi i vaccini hanno mostrato nei trials clinici di essere efficaci nella riduzione delle lesioni precancerose e di evocare una buona risposta immunitaria, anche se il significato clinico di quest'ultima non è ancora noto, così come il livello anticorpale minimo associabile alla protezione (correlato sierologico di protezione) [6]. Per questo motivo l'efficacia dei vaccini anti-HPV viene essenzialmente valutata sulla base della riduzione dello sviluppo delle lesioni causate dal virus.

I vaccini contro HPV non hanno alcun effetto terapeutico. Il target ottimale sono le ragazze/i preadolescenti, prima che entrino in contatto con il virus, la cui principale via di trasmissione è quella sessuale. In questa popolazione si raggiungono i massimi livelli di efficacia vaccinale.

Impatto sulle patologie cervicali

Il vaccino quadrivalente è in grado di conferire protezione contro tipi di HPV responsabili di circa il 70% delle neoplasie cervicali. L'efficacia contro le patologie cervicali (CIN2/3+) da HPV 16 e 18 nella popolazione *per protocol* di età compresa tra 16 e 26 anni è compresa tra il 97% e il 100%. L'efficacia più elevata viene raggiunta nelle donne che al momento

della vaccinazione non risultavano infettate dai sierotipi vaccinali.
Il vaccino bivalente, nella popolazione *per protocol,* ha mostrato un'efficacia nella prevenzione delle lesioni cervicali intraepiteliali di 2° grado (CIN2+) da HPV 16 e 18 compresa tra il 92,9% e il 100% e una riduzione delle lesioni CIN2+ anche da tipi 31 e 33 (non vaccinali), grazie alla cross protezione indotta dal vaccino [7-9].
Quest'ultima tuttavia non sembra essere garantita nel tempo, come dimostrato in una recente metanalisi [10].
Per quanto riguarda le lesioni CIN3, indipendentemente dal tipo di HPV, è stata osservata una riduzione del 87% di tali lesioni nelle donne naive [11].
Entrambi i vaccini si sono mostrati efficaci nella prevenzione delle infezioni persistenti anche nelle donne adulte dai 25 ai 45 anni (HPV2 81%, HPV4 88,7% di efficacia combinata per le infezioni persistenti, CIN e lesioni genitali esterne); il vaccino quadrivalente si è mostrato efficace anche nella prevenzione delle lesioni cervicali nelle donne adulte fino all'età di 45 anni [12 13].

Protezione contro le patologie non cervicali

Condilomi anogenitali

I condilomi genitali sono nel 90% dei casi causati dall'infezione da HPV 6 e 11. L'efficacia del vaccino quadrivalente nei confronti dei condilomi causati da HPV 6 e 11 è del 99% nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni appartenenti alla popolazione *per protocol* e del 90% negli uomini sieronegativi [14].

Patologie vulvovaginali

Nelle ultime decadi nel mondo è stato osservato un aumento delle lesioni ad altro grado intraepitaliali e neoplasie vulvari. L'incremento è stato registrato soprattutto nelle donne giovani come risultato dell'infezione da HPV, mentre nelle età più avanzate l'incidenza è rimasta stabile in quanto le neoplasie sono molto meno frequentemente HPV-correlate. Il tipo di HPV principalmente implicato è il 16 [14].
I trials condotti utilizzando il vaccino HPV4 hanno mostrato un'efficacia nella prevenzione delle lesioni precancerose ad alto grado della vulva e della vagina causate da HPV 16 e 18 del 100% nella popolazione *per protocol* e del 79% nella popolazione *intention to treat* [15 16].

Patologie anali

L'efficacia contro la neoplasia anale intraepiteliale da tipi vaccinali per il vaccino quadrivalente è stata studiata in una sottopopolazione di uomini omosessuali, in cui l'incidenza di queste lesioni è circa 7 volte maggiore rispetto agli uomini eterosessuali. Questo ha permesso nel breve termine di avere risultati di efficacia statisticamente significativi nei confronti delle lesioni precancerose dell'ano (AIN2/3) del 77,5% nella popolazione *per protocol* e del 95% contro le infezioni anali persistenti da sierotipi vaccinali [17].
Per quanto riguarda HPV2 è riportata una riduzione delle infezioni anali (*point prevalence*) da tipi 16 e 18 compresa tra il 62% e 84% a 4 anni dalla vaccinazione in giovani donne di età compresa tra 18 e 25 anni [18], seppur lo studio non era stato disegnato per valutare questo obbiettivo.

Patologie orofaringee

Negli ultimi anni si è assistito a un aumento delle neoplasie HPV-correlate del distretto orofaringeo. Circa il 40% sono causate da HPV 16, con un'incidenza superiore nel sesso maschile [19 20]. Queste patologie sono gravate da una morbidità a lungo termine elevata, seppur con prognosi migliore rispetto alle neoplasie non HPV-correlate.
Attualmente non ci sono dati sull'efficacia del vaccino nei confronti delle patologie del distretto orofaringeo. Per queste patologie non è possibile condurre studi nel breve termine in quanto non esistono lesioni precancerose identificabili né programmi standardizzati di screening. L'unico dato pubblicato fa riferimento a un trial condotto in Costa Rica utilizzando il vaccino bivalente in uno studio post-hoc. In questo studio è stata osservata una riduzione del 92% (*point prevalence*) delle infezioni orali da HPV16 nei soggetti vaccinati [21].

Efficacia di campo: gli studi "real life"

Dall'avvio dei programmi vaccinali sono state pubblicate evidenze di riduzione del carico di alcune patologie da tipi vaccinali in diversi Paesi nel mondo.
L'Australia è stato il primo Paese a istituire un programma vaccinale per le 12enni (con catch-up fino ai 26 anni) nel 2007, utilizzando HPV4, e raggiungendo una copertura vaccinale superiore al 70% per le 3 dosi. A tre anni dall'inizio del programma vaccinale è stata osservata una riduzione significativa della condilomatosi genitale nelle donne e negli uomini, quest'ultima riduzione appare riconducibile all'effetto dell'immunità di gregge. A cinque anni dall'inizio della cam-

pagna vaccinale è stata registrata l'assenza di nuove diagnosi di condilomi genitali nelle ragazze vaccinate di età inferiore a 21 anni. Inoltre i dati australiani mostrano anche una riduzione delle lesioni cervicali ad altro grado, delle atipie citologiche, nonché della frequenza delle nuove infezioni da tipi vaccinali [22 25].
Simili risultati sono stati raggiunti anche in Danimarca, paese che è riuscito a raggiungere elevate coperture vaccinali con il vaccino quadrivalente [26 27].
Negli Stati Uniti è stata osservata una riduzione del 73% delle lesioni CIN2+ da HPV 16 e 18 a 4 anni dall'avvio del programma vaccinale con HPV4 [28].
In Inghilterra la prevalenza di HPV 16 e 18 nelle donne di età compresa tra 18 e 20 anni si é ridotta dal 11,3% al 5,8%, con una copertura con HPV2 pari al 61,5% [29].
Questi risultati possono essere considerati indicatori precoci dell'ottimo impatto dei programmi vaccinali. Una recente metanalisi conclude che, sulla base di quanto fino a ora osservato, è ragionevole pensare che l'impatto a livello di popolazione possa mantenersi anche a lungo termine [30].
È importante continuare a sottolineare come l'efficacia di campo sia maggiore quanto più è elevata la copertura vaccinale come effetto di diversi fattori, tra cui la riduzione della circolazione di HPV, l'immunità di gregge indotta, nonché la riduzione delle infezioni da HPV nel maschio.

Sicurezza

I dati circa la sicurezza dei vaccini bi- e quadrivalente derivano sia dagli studi pre-marketing, sia dagli studi condotti dopo l'approvazione e la commercializzazione dei vaccini. A oggi questi vaccini sono stati usati in circa 72 milioni di persone nel mondo.
Tutti i dati registrati confermano il buon profilo di sicurezza di entrambi i vaccini. I più comuni eventi avversi sono risultati essere di tipo locale (dolore, indurimento, iperemia in sede di iniezione), tutti a risoluzione spontanea e di breve durata. L'incidenza di eventi avversi sistemici e eventi avversi seri è risultata essere simile tra i due vaccini e i loro gruppi di controllo dei trials clinici. È stata riportata una maggior incidenza di sincope post-vaccinale che può essere evitata attuando semplici misure preventive. L'anafilassi è un evento avverso raro [31]. Non è stato rilevato un aumento del rischio di sviluppare patologie autoimmuni nei soggetti vaccinati, tale osservazione è stata confermata anche dagli studi di follow-up [32].
A luglio 2015 EMA ha iniziato una revisione sulla sicurezza dei vaccini anti-HPV [33]. La revisione richiesta dalla Danimarca, secondo l'articolo 20 (EC) No 726/2004, considererà la valutazione di due rare condizioni: la sindrome da dolore regionale complesso e la sindrome da tachicardia posturale ortostatica. Segnalazioni di queste condizioni in giovani donne che hanno ricevuto un vaccino contro HPV sono state già precedentemente esaminate durante il monitoraggio di routine di sicurezza, ma non è stata stabilita una relazione causale tra esse e i vaccini. Entrambe le condizioni possono verificarsi anche in individui non vaccinati. A novembre 2015, il comitato di valutazione del rischio per la farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha completato la valutazione e fornito un parere positivo dopo una revisione scientifica dettagliata esaminando dati provenienti da studi clinici e sistemi di sorveglianza. La conclusione è che le prove non supportano un nesso di causalità tra i vaccini e lo sviluppo delle due sindromi.
Non sono stati registrati outcomes gravidici sfavorevoli o aborti spontanei nelle donne che sono state inavvertitamente vaccinate nel periodo perigravidico, tuttavia la somministrazione del vaccino rimane tutt'ora controindicata in gravidanza [34 35].

Durata della protezione

I dati fino a ora disponibili mostrano come entrambi i vaccini siano in grado di conferire una protezione per oltre 8 anni. La durata fino a oggi conosciuta dipende dal follow-up attualmente raggiunto dalle prime coorti di donne vaccinate, ovvero oltre 8 anni per la coorte FUTURE II vaccinata con HPV4 e 9.4 anni nelle donne vaccinate con HPV2. Alla luce dei risultati fino a ora ottenuti si stima che la protezione possa durare ancora più a lungo [36]. Nei prossimi anni tali dati verranno aggiornati.

Vaccinazione "Universale"

Fino a pochi anni fa in molti Paesi le campagne vaccinali contro HPV si erano concentrate nel sesso femminile, ponendosi come obiettivo primario la prevenzione delle neoplasie della cervice uterina. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie a una miglior conoscenza dell'infezione da HPV, delle sue manifestazioni cliniche nel maschio e alla successiva approvazione del vaccino quadrivalente anche per il sesso maschile, alcune società scientifiche hanno suggerito un approccio più

lungimirante e a più ampio spettro, raccomandando l'estensione della vaccinazione anche alla popolazione maschile [37].

Attualmente si stima che fino al 65-70% dei soggetti di sesso maschile contrae un'infezione da uno o più ceppi di HPV (oncogeni e non) durante l'arco della vita [38]. Nel maschio i condilomi anogenitali sono la più frequente manifestazione dell'infezione mentre la patologia neoplastica, più frequente nella donna, è sicuramente di più raro riscontro [39]. Le neoplasie HPV-correlate nell'uomo riguardano principalmente l'apparato genitale e il distretto orofaringeo. L'80-95% delle neoplasie anali, almeno il 50% delle neoplasie del pene e il 45-90% delle neoplasie della testa e del collo sono correlate a HPV [40].

La strategia di includere il maschio nelle campagne vaccinali si pone come obiettivo di minimizzare la capacità di trasmissione dell'infezione tra i due sessi, ma soprattutto di contrastare il manifestarsi di numerose e spesso gravi patologie correlate ad HPV che colpiscono anche gli uomini. Tra le categorie più colpite ricordiamo i "men-sex-men", considerate una categoria a rischio, che non hanno la possibilità di essere raggiunti con una campagna vaccinale esclusiva per il sesso femminile.

Gli studi hanno confermato come il vaccino quadrivalente somministrato nei maschi abbia una immunogenicità e un profilo di sicurezza comparabile a quello riscontrato nel sesso femminile. Inoltre l'efficacia dimostrata nei confronti delle lesioni genitali esterne (90,4%) [41] e delle neoplasie anali [42] è un dato che merita di essere valorizzato. L'istituzione di una campagna di vaccinazione rivolta a entrambi i sessi risponde a considerazioni sociali di equità di genere e alle pari opportunità nella fruizione dei servizi sanitari.

Sulla base di queste considerazioni alcuni Paesi tra cui Canada, Australia, Stati Uniti, Austria, Svizzera e Sassonia hanno introdotto la vaccinazione anche per il sesso maschile.

Sebbene la vaccinazione per il maschio non rientri nei livelli essenziali di assistenza dichiarati dall'ultimo calendario vaccinale 2012-2014, in Italia 6 regioni (Sicilia, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Puglia, Calabria) e alcune ASL della Sardegna hanno già avviato la campagna vaccinale "gender-neutral", con chiamata attiva ai 12enni di entrambi i sessi.

Schedula vaccinale a 2 dosi

Entrambi i vaccini hanno recentemente subito una modifica nella scheda tecnica, riguardante la schedula vaccinale. Nel mese di dicembre 2013, EMA ha approvato una nuova posologia del vaccino bivalente limitatamente alla fascia di età 9-14 anni inclusi. Qualche mese più tardi, a marzo 2014, EMA ha approvato la riduzione della schedula vaccinale a 2 dosi anche per HPV4, limitatamente alla fascia di età 9-13 anni inclusi, in entrambi i sessi.

Alla base di questo cambiamento vi sono stati i risultati ottenuti dagli studi di Romanowski [43] e Dobson [44] che hanno dimostrato che due dosi di vaccino somministrate a distanza di 6 mesi nelle adolescenti dai 9 ai 13-14 anni inducono una risposta immunitaria comparabile/non inferiore a quella di tre dosi di vaccino nelle giovani donne per almeno 36 mesi per HPV4 e 48 mesi per HPV2. Recentemente, a conferma di tale dato, per HPV2 sono stati pubblicati i dati di 4 anni di follow-up [45]. Il programma di vaccinazione anti-HPV con 2 dosi ha le potenzialità di essere attuato più facilmente rispetto a quello a 3 dosi. Si auspica che il minore numero di accessi al servizio vaccinale possa migliorare la compliance alla vaccinazione, che purtroppo tutt'ora risulta essere non ottimale.

Il vaccino di nuova generazione: il vaccino 9-valente

A dicembre 2014 FDA, e qualche mese dopo EMA, hanno approvato il nuovo vaccino 9-valente (HPV9) contenente oltre ai 4 tipi di HPV contenuti nel vaccino quadrivalente, altri 5 tipi ovvero 31/33/45/52/58. Questi ultimi sono considerati tipi di HPV ad elevato rischio oncogeno, subito dopo in ordine di frequenza dei tipi 16 e 18.

Rispetto a HPV4 il vaccino 9-valente ha una concentrazione doppia di adiuvante, concentrazione utilizzata da anni anche in altri vaccini polivalenti, e un contenuto di particelle simil-virali (VLP) aumentato per il tipo 16 da 40 a 60 microgrammi e per il tipo 18 da 20 a 40 microgrammi, in modo di garantire una risposta anticorpale sovrapponibile al vaccino quadrivalente [46]. Nella tabella I vengono riassunti le caratteristiche di tutti i vaccini attualmente disponibili in commercio.

Tabella I. Vaccini commercializzati in Europa.

	Bivalente Cervarix®	Quadrivalente Gardasil®	9-valente Gardasil 9®
Tipi virali inclusi	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18 31,33,45,52,58
Adiuvante	AS04 (50 microgrammi)	Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al)	Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,5 milligrammi di Al)
Indicazioni	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 16 e 18: • Lesioni precancerose della cervice uterina, della vulva e della vagina • Carcinoma del collo dell'utero	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18 • Lesioni precancerose della cervice dell'utero, della vulva e della vagina • Neoplasie del collo dell'utero • Lesioni anali precancerose e neoplasie anali • Lesioni genitali esterne (condilomi)	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18, 31,33,45,52,58 • Lesioni precancerose della cervice dell'utero, della vulva e della vagina • Neoplasie del collo dell'utero • Lesioni anali precancerose e neoplasie anali • Lesioni genitali esterne (condilomi)
Indicazioni per sesso	Dai 9 anni	Dai 9 anni Dai 9 anni	Dai 9 anni Dai 9 anni
Schedula Europa	2 dosi **0-6 mesi** (dai 9 ai 14 anni inclusi) 3 dosi **0-1 -6 mesi** (dai 15 anni)	2 dosi **0-6 mesi** (dai 9 ai 13 anni inclusi) 3 dosi **0-2-6 mesi** (dai 14 anni)	3 dosi **0-2-6 mesi** (da somministrare entro un anno)

Gli studi pubblicati hanno dimostrato la non inferiorità immunologica di HPV9 per i sierotipi in comune con il vaccino quadrivalente, tale dato è stato considerato un prerequisito fondamentale dalle autorità regolatorie [47].

Più di 14.000 donne di età compresa tra 16 e 26 anni hanno partecipato al trial randomizzato di confronto con HPV4, di queste circa 7100 donne hanno ricevuto HPV9. I risultati hanno mostrato la non inferiorità per HPV 6,11,16,18, un'efficacia del 96,7% sulle lesioni ad alto grado cervicali, vulvari e vaginali dai 5 tipi vaccinali aggiunti e una riduzione delle infezioni persistenti del 96% con la somministrazione di 3 dosi [48]. Non è stata osservata alcuna protezione nei confronti di altri sierotipi non contenuti nel vaccino. Nella tabella II viene riassunto il profilo di efficacia del vaccino 9-valente.

Nell'analisi della popolazione *intention-to-treat (popolazione che aveva lesioni o poteva essere infetta da HPV)* non è stato osservato un beneficio aggiuntivo utilizzando HVP9 rispetto a HPV4, probabilmente legato al fatto che all'inizio dello studio un'elevata percentuale di donne era già stata infettata con almeno uno dei 5 tipi vaccinali.

Il profilo di sicurezza si è dimostrato sovrapponibile a HPV4 per quanto riguarda gli eventi avversi sistemici, mentre è stato osservato un aumento delle reazioni locali in sede di iniezione [14].

Attualmente non vi sono ancora dati disponibili sull'utilizzo della schedula a 2 dosi, così come dati nelle donne adulte fino a 50 anni. I risultati sono attesi a breve.

Il vaccino può essere cosomministrato con il booster di tetano-pertosse acellulare-difterite e il vaccino antimeningococcico quadrivalente coniugato. La cosomministrabilità con questi vaccini potrebbe contribuire a favorire la compliance, riducendo gli appuntamenti vaccinali [49].

Quali benefici attesi?

Non vi è alcun dubbio che l'ampliamento della copertura sierotipica del vaccino quadrivalente costituisca un passo in avanti, soprattutto per la protezione nei confronti delle neoplasie del collo dell'utero.

Tabella II. Efficacia del vaccino 9-valente verso i tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 58.

Endpoint	Fine studio (48 mesi)		
	HPV9 Casi / n	HPV4 Casi/ n	Efficacia vaccinale (HPV9 *vs* HPV4)
≥ CIN2, VIN2/3, VaIN2/3	1 / 6016	38 / 6017	**97,4% (85,0, 99,9)**
CIN, VIN, VaIN (tutte)	3 / 6016	127 / 6017	**97,7% (93,3, 99,4)**
Infezione persistente a 6 mesi	41 / 5941	946 / 5955	**96,0% (94,6, 97,1)**
CIN (tutte)	2 / 5949	110 / 5943	**98,2% (93,7, 99,7)**
≥ CIN2	1 / 5949	35 / 5943	**97,1% (83,5, 99,9)**
≥ CIN3	0 / 5949	7 / 5943	**100% (39,4, 100)**
Endpoint – Trattamenti			
ASCUS HR (+)	37 / 5883	506 / 5882	**92,9% (90,2, 95,1)**
Biopsie	6 / 6013	253 / 6014	**97,7% (95,1, 99,0)**
Trattamento cervicale chirurgico	4 / 6013	41 / 6014	**90,2% (75,0, 96,8)**

Nel complesso, i 9 sierotipi vaccinali coprono il 90% della patologia neoplastica della cervice uterina, valore che è molto elevato e che potrebbe portare all'eliminazione virtuale di questa patologia nelle donne vaccinate.
Secondo lo studio di Serrano e collaboratori il vaccino 9-valente potrebbe potenzialmente evitare circa l'88% delle neoplasie anogenitali HPV-correlate [50]. Un recente studio epidemiologico europeo ha provato a stimare i benefici ottenibili con l'introduzione di HPV9 [51]. In Europa si stimano ogni anno 44.480 neoplasie da HPV in entrambi i sessi, di cui 39.494 attribuibili ai 9 tipi vaccinali e 33.285 attribuibili ai soli tipi 16 e 18. Da questi numeri si ricava come in Europa HPV9 possa coprire il 19% in più delle neoplasie cervicali rispetto a HPV4. Per quanto riguarda le lesioni precancerose del collo dell'utero, vagina, vulva e ano, l'aumento della copertura è stimato del 75%.
Nella Figura 3 vengono riassunti i vantaggi del vaccino 9-valente in termine di riduzione delle lesioni rispetto agli altri vaccini.
Per quanto riguarda gli Stati Uniti, HPV9 è stato stimato possa prevenire dal 4,2% al 18,3% in più delle neoplasie HPV-correlate [52].
Il vaccino HPV9 non sembra conferire benefici aggiuntivi rispetto a quello HPV4 negli uomini in cui i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 risultano i responsabili principali delle patologie HPV-correlate [53].
Un aspetto importante da valutare per l'implementazione di questo vaccino nei programmi vaccinali è il rapporto costo-efficacia. Le prime analisi provengono dagli Stati Uniti: secondo gli autori sia lo switch verso il nuovo vaccino sia il ciclo primario per entrambi i sessi sono risultati essere costo-efficaci anche in presenza di un costo superiore del vaccino HPV9 (rispetto a HPV4), mentre la rivaccinazione con 3 dosi di HPV9 in coloro che hanno già completato il ciclo con HPV4 conferisce solo minimi benefici [54 55]. Siamo in attesa dei dati europei.
A marzo 2015 *Advisory Committee on Immunization Practices* ha aggiornato le raccomandazioni per la vaccinazione anti-HPV negli Stati Uniti, includendo nei programmi vaccinali il vaccino HPV9.

Conclusioni

A oggi i vaccini bi- e quadrivalente sono stati usati in circa 72 milioni di persone nel mondo con 230 milioni di dosi distribuite fino al 2014, mostrandosi efficaci e sicuri. Ampliare la copertura vaccinale includendo altri tipi oncogeni di HPV espande le possibilità preventive. Il nuovo vaccino 9-valente si è dimostrato essere immunogeno, efficace e sicuro, con un potenziale di prevenzione delle neoplasie al collo dell'utero pari al 90% (Tab. III).
I primi dati di costo-efficacia sono promettenti, ulteriori studi sono necessari.

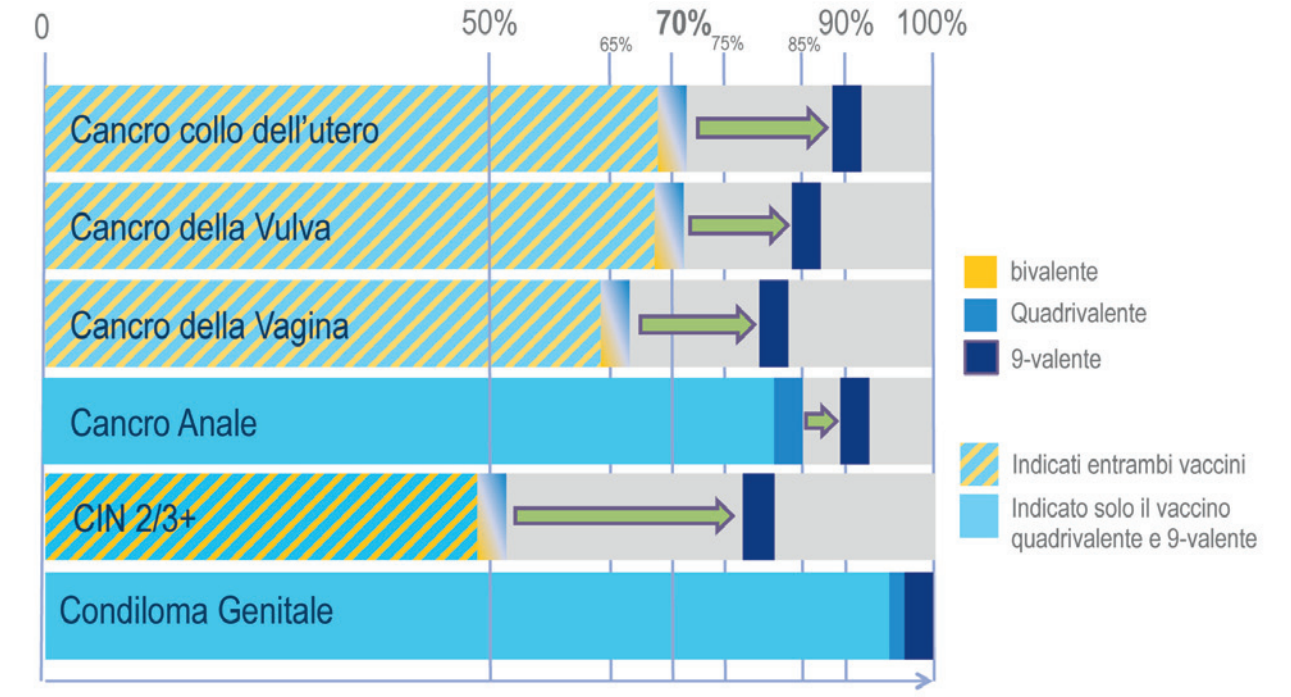


Figura 3. Potenziale percentuale delle patologie prevenute causate da HPV con riferimento ai vaccini in commercio.

Tabella III. Vaccino anti HPV 9-valente: punti chiave.

- Approvato negli USA nel 2014 e in Europa a giugno 2015 per entrambi sessi, dai 9 anni di età, per la prevenzione di lesioni precancerose e neoplasie che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino e dei condilomi genitali.
- Schedula a 3 dosi intramuscolo (0-2-6 mesi).
- Immunogenicità non inferiore a HPV4, per i 4 tipi di HPV in comune.
- Ha il potenziale di ridurre il 90% delle neoplasie della cervice uterina con protezione superiore rispetto a HPV4 (70% *vs* 90%).
- Ha il potenziale di ridurre di circa l'85% le lesioni precancerose (85% *vs* 50%).
- Il vaccino 9-valente risulta sicuro. Rispetto a HPV4 solo lieve aumento delle reazioni avverse locali, non nuovi eventi avversi sistemici riportati.
- Il vantaggio è primariamente a favore del sesso femminile.
- In corso studi sulla riduzione della schedula a 2 dosi.
- Importante valutarne l'utilizzo anche nelle donne adulte fino ai 50 anni di età.

Bibliografia

1 Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002;2:342-50.

2 Ramet J, van Esso D, Meszner Z. European Academy of Paediatrics Scientific Working Group on Vaccination.Position paper–HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. Eur J Pediatr 2011;170:309-2.

3 Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. Nat Rev Microb 2004;2,343-7.

4 Kash N, Lee MA, Kollipara R, et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. J Clin Med 2015;4:614-33.

5 Stillo M, Carrillo Santisteve P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. Expert Opin Drug Saf 2015;14:697-71.

6 Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of study analysis of a phase III randomized trial. Hum Vaccin Immunother 2014;10:3435-45.

7 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-55.

8 Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012;13:100-10.

9 Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. Lancet 2009;374:301-14.

10 Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:781-9.

11 Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. Clin Vaccine Immunol 2015;22:361-73.

12 Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. Lancet 2014;384: 2213-27.

13 Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. Br J Cancer 2011;105:28-37.

14 Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. Clin Microbiol Infect 2015 May 14. pii: S1198-743X(15)00438-3. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.001

15 Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. Vaccine 2012;30:F123-F138.

16 Brotherton JM, Ogilvie GS. Current status of human papillomavirus vaccination. Curr Opin Oncol 2015;27:399-404.

17 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011;365:1576-85.

18 Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy ofa bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nestedanalysis within the Costa Rica Vaccine Trial. Lancet Oncol 2011;12:862-70.

19 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007;356:1944-56.

20 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011;29:4294-301.

21 Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. CVT Vaccine Group. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. PLoS One 2013;8:e68329.

22 Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ 2013;346:f2032.

23 Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. Lancet 2011;377:2085-92.

24 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat crosssectional study. Lancet Infect Dis 2014;14:958-66.

25 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. Infect Dis 2012;206:1645-51.

26 Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. Clin Infect Dis 2013;57:929-34.

27 Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. Cancer Causes Control 2014;25:915-22.

28 Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18 – associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008-2012. Vaccine 2015;33:1608-13.

29 Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S, et al. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). Lancet 2013;382:1795-806.

30 Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2015;15:565-80.

31 Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, et al. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. Drug Saf 2013;36:393-412.

32 De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, et al. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. Int J Womens Health 2014;6:999-1010.

33 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/HPV-vaccines_EMA_IT_13.07.2015.pdf

34 Baril L, Rosillon D, Willame C, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. Vaccine 2015 Jul 20. pii: S0264-410X(15)00968-8

35 Narducci A, Einarson A, Bozzo P. Human papillomavirus vaccine and pregnancy. Can Fam Physician. 2012;58:268-9.

36 Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. Hum Vaccin Immunother 2014;10:2147-62.

37 Zuccotti GV, Mameli C. L'infezione da HPV nel maschio. RIAP 2013;4:39-44.

38 Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. J Adolesc Health 2011;48:540-52.

39 Garnock-Jones KP, Giuliano AR. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine for the prevention of genital warts in males. Drugs 2012;12:235-8.

40 Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer 2012;12:30.

41 Giuliano A, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med 2011;364:401-11.

42 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 2011;365:1576-85.

43 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04- adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. Hum Vacc 2011;7:1374-86.

44 Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. JAMA 2013;309:1793-802.

45 Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Costa Rica Vaccine Trial and the PATRICIA study groups. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. Lancet Oncol 2015;16:775-86.

46 https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_9/gardasil_9_pi.pdf

47 Luxembourg A, Darron B, Bouchard C, et al. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Hum Vaccin Immunother 2015. http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1012010.

48 Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372:711-23.

49 Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccine. Pediatrics 2015 Aug 3. pii: peds.2014-4199.

50 Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. Eur J Cancer 2015;51:1732-41.

51 Hartwig S, Baldauf J, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. Papillomavirus Research 2015, in press. doi:10.1016/j.pvr.2015.06.003

52 Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. J Natl Cancer Inst 2015;107:djv086.

53 Brotherton JM, Ogilvie GS. Current status of human papillomavirus vaccination. Curr Opin Oncol 2015;27:399-404.

54 http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-10/hpv-03-brisson.pdf

55 http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2015-02/hpv-03-Chesson.pdf

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2015 ▪ 42-43

letto e commentato

da: Naire Sansotta
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona
E-mail: naire.sansotta@virgilio.it

Early term birth is a risk factor for wheezing in childhood: a cross sectional population study

M.O. Edwards, S.J. Kotecha, J. Lowe, L. Richards, W.J. Watkins, S. Kotecha

J Allergy Clin Immunol 2015;136:581-7

Recentemente, il Collegio Americano di Ostetricia e Ginecologia ha ridefinito i criteri di parto a termine: completo da 39 a 41 settimane di gestazione, precoce da 37 a 38 settimane [1].
Tale ridefinizione è legata all'evidenza di un aumentato tasso di morbidità nel periodo neonatale di nati prima di 39 settimane di gestazione ed all'incremento di mortalità infantile, adolescenza e giovane età adulta dei nati tra 37 e 38 settimane di gestazione se comparati con i neonati a termine completo [2-4].
Tuttavia ci sono dei dati molti limitati riguardo agli esiti respiratori a lungo termine di bambini ed adulti nati da parto a termine precoce; in particolare alcuni studi hanno mostrato un'aumentata percentuale di ricoveri in neonatologia per neonati a termine precoce [5].
Per tale motivo, lo studio di popolazione trasversale condotto in Galles da Edwards et al. aveva lo scopo di valutare l'associazione tra età gestazionale ed il rischio di malattie respiratorie, ricoveri ospedalieri nei primi dieci anni di vita.
Da 13.361 bambini a termine invitati a partecipare, 2.845 bambini sono stati inclusi nell'analisi, di cui 545 a termine precoce (37-38 settimane di gestazione) e 2.300 a termine completo (39-41 settimane). Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di età, sesso, etnia, fumo materno in gravidanza o età materna al momento della nascita.
Gli autori hanno mostrato che i bambini nati a termine precoce presentavano un maggior tasso di taglio cesareo. Successivamente i risultati sono stati analizzati in due fasce d'età (maggiore o minore di 5 anni di vita). La prevalenza di wheezing all'età inferiore a 5 anni è stata di 48% nei bambini nati a termine precoce se confrontata con il 39% dei bambini nati a termine completo (con un OR di 1.5). Risultati sovrapponibili erano stati evidenziati anche per altri esiti quali: infezioni toraciche, uso di farmaci inalatori, ricoveri presso neonatologia o pediatria nel primo anno di vita.
Differenze statisticamente significative erano state mostrate anche nei bambini di età superiore ai 5 anni di vita ove la prevalenza di wheezing era di 33 % nei nati a termine precoce versus 26% nei nati a termine completo (con un OR di 1.4). Simili risultati erano stati notati anche per gli altri esiti clinici ovvero diagnosi di asma, asma da esercizio fisico, infezioni polmonari.
Da tali risultati, gli autori concludono che i bambini nati a termine precoce avevano un rischio di circa il 70% di sintomi respiratori e 50% di utilizzo di farmaci inalatori fino a 10 anni di vita se comparati con i bambini nati a termine completo.
Inoltre, gli autori mostravano che il wheezing associato a parto a termine precoce sembra essere indipendente dalla modalità del parto (taglio cesareo) e storia familiare di atopia.
In letteratura sono presenti solo pochi studi che hanno valutato gli esiti respiratori a lungo termine e nessuno oltre i 5 anni di vita. In uno studio longitudinale condotto nel Regno Unito, Boyle et al. [5] avevano analizzato circa 18818 bambini a 3 e 5 anni di vita e valutato alcuni parametri come la crescita, i ricoveri ospedalieri, stati di lunga malattia o disabilità, asma/wheezing, uso di farmaci a seconda dell'età di gestazione. Gli autori avevano mostrato un rischio aumentato di malattie respiratorie nei nati a 35-36 settimane di gestazione comparati con i nati a 37-38 settimane. Nonostante gli autori abbiano analizzato un gran numero di pazienti, rappresentativi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

della popolazione del Regno Unito, tuttavia i dati (quali età di gestazione e malattie/sintomi) erano riportati dai soggetti e non verificati dal medico [5].
Goyal et al. [6] avevano condotto uno studio retrospettivo di coorte a Philadelphia valutando la relazione tra tarda prematurità e sviluppo di asma. I dati erano recuperati dall'archivio elettronico su una popolazione di 7925 bambini di età gestazionale compresa tra 34 e 42 settimane di gestazione. Sebbene i neonati late preterm (34-37 settimane di gestazione) non avessero una maggiore incidenza di asma rispetto ai neonati a termine, i più piccoli per età gestazionale erano a maggior rischio di sviluppare asma persistente o utilizzo cronico di farmaci comparati con i bambini nati a termine fino a 18 mesi di età [6].
In un altro studio di popolazione in Galles, dopo aver valutato i dati provenienti gli archivi elettronici demografici e l'incidenza di ricoveri per malattie respiratorie (quali infezioni delle alte/basse vie respiratorie, influenza, bronchiolite ad asma) Paranjothy et al. [7] avevano evidenziato che su 318.613 neonati (età gestazionale compresa tra 33-40 settimane) il rischio di ricovero per malattie respiratorie (almeno un episodio) era maggiore al decrescere dell'epoca gestazionale entro i 5 anni di vita.
Infine, Harju et al. [8] dopo aver condotto uno studio retrospettivo di popolazione caso controllo su 2.661 bambini finlandesi (nati da < 32 a 41 settimane di gestazione) avevano concluso che non solo il rischio di asma fosse maggiore nei nati sotto le 32 settimane di gestazione ma che i nati late preterm (33-36 settimane) o early term (37-38 settimane) avessero un rischio maggiore di asma se comparati con quelli nati a 39-40 settimane.
Da tali studi ed in particolare da questo analizzato in dettaglio nel nostro articolo, risulta importante considerare la precisa età gestazionale alla nascita che va interpretata soprattutto di fronte ai bambini con malattie respiratorie. Speculativa invece sembra la conclusione di raccomandare l'uso di steroide nei neonati a 37-38 settimane di gestazione.
I limiti che gli autori segnalavano erano la perdita di dati riguardo i questionari che venivano compilati dai genitori, in particolare malattia materna, trattamento con steroidi prima della nascita (sebbene nel Regno Unito tale trattamento non venga routinariamente applicato per i nati oltre le 37 settimane di gestazione).Altro bias che gli autori riportavano è che l'età gestazionale non sia stata interpretata come variabile continua, quindi ciò potrebbe aver comportato la perdita di alcuni dati.
In conclusione, la ridefinizione di neonato a termine precoce o completo ci pone a valutare l'outcome respiratorio nei nati a 37-38 settimane di gestazione che nella precedente definizione venivano considerato "a termine". Secondo quanto presentato ed analizzato da tali autori sembra che i nati a termine precoce siano a maggior rischio di wheezing ed uso di farmaci inalatori.

Bibliografia

1 American College of Obstetricians and Gynecologists. American Congress of Obstetricians and Gynecologists committee opinion no. 579: definition of term pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122:1139-40.

2 Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. N Engl J Med 2009;360:111-20.

3 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries. Obstet Gynecol 2013;121:911-5.

4 Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, et al. Early-term birth (37-38 weeks) and mortality in young adulthood. Epidemiology 2013;24:270-6.

5 Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. BMJ 2012;344:e896.

6 Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. Pediatrics 2011;128:e830-8.

7 Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. Pediatrics 2013;132:e1562-9.

8 Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, et al. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. J Pediatr 2014; 164:295-9.e1.

18° CONGRESSO NAZIONALE
Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

CONIUGARE RICERCA E PRATICA CLINICA IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA

PALERMO
3-5 GIUGNO 2016

Polo Didattico
Dipartimento di Ingegneria

MAIN TOPICS

- Dermatite atopica ed autoimmunità
- Immunodeficienze primitive ed autoimmunità
- Orticaria Cronica: cos'è e cos'altro potrebbe essere
- Anafilassi: alimenti, farmaci, imenotteri
- Allergia al Nichel nel bambino e nell'adolescente.
- Allergia alimentare IgE mediata e non IgE mediata
- Desensibilizzazione orale per alimenti: a che punto siamo
- Asma in età pediatrica: diagnosi e terapia delle forme gravi
- Reazioni avverse a farmaci: le ipotesi e la realtà
- Immunoterapia specifica per aeroallergeni e veleno di imenotteri
- Iperesinofilia e Sindromi Ipereosinofile
- Quando pensare alle immunodeficenze
- Rinite allergica e rinite non allergica: analogie e differenze
- Immunomodulanti, probiotici e prebiotici: oltre l'empirismo
- I farmaci biologici per una terapia "di precisione" per il paziente allergico
- Le possibilità per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie allergiche
- La diagnostica molecolare dal laboratorio alla pratica clinica
- Le origini biologiche dell'atopia
- Patologie respiratorie del neonato

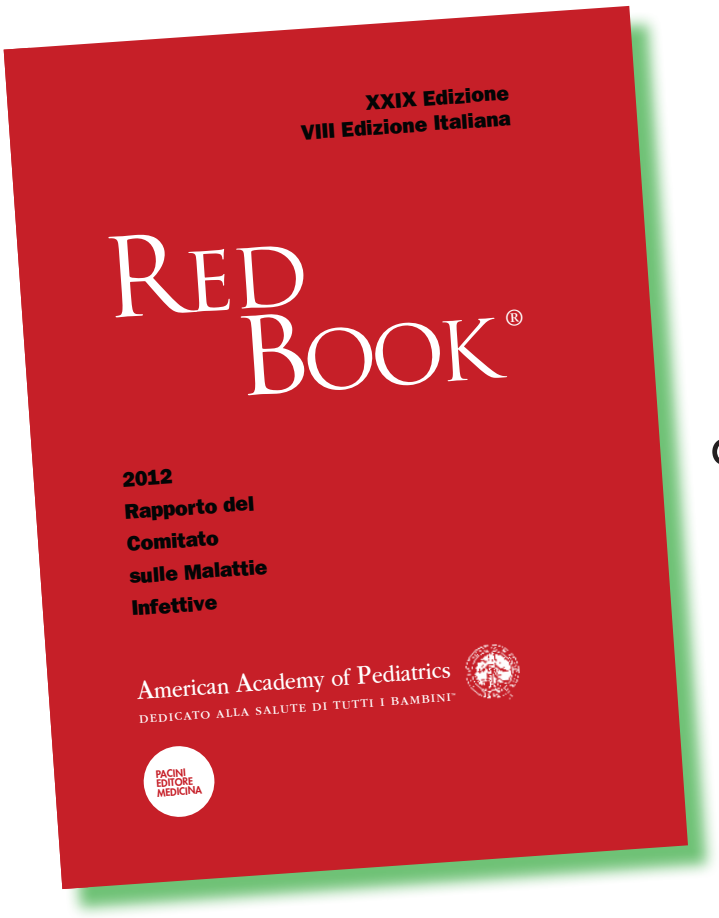
Presidenti Onorari
G. Corsello, G. Barberio

Presidenti del Congresso
R. Bernardini, M. Duse, G.B. Pajno

Comitato Scientifico
Consiglio Direttivo SIAIP

Segreteria Organizzativa

iDea congress
P.zza Giovanni Randaccio, 1 - 00195 Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com



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