

RIAP



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

Editoriale

Presidente SIAIP

allergologia

Gli antistaminici

L'enterocolite allergica: quando sospettarla, come diagnosticarla

La gestione dell'anafilassi in P.S.

allergologia/pneumologia

About molds

vaccini

La vaccinazione del bambino allergico a sostanze contenute nei vaccini

letto e commentato

Does allergy begin *in utero*?

uno 2016 ■ anno XXX

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

Marzia Duse

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Past President

Roberto Bernardini

Tesoriere

Giuseppe Baviera

Consiglieri

Elena Galli, Ahmad Kantar,
Diego Peroni, Annarosa Soresina

Segretario

Enrico Properzi

Revisori dei conti

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacineditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

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

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

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacineditore.it

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

Redazione

Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacineditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacineditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su www.facebook.com/pacinimedica

uno 2016 ■ anno XXX

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Editoriale

Marzia Duse 1

allergologia

Gli antistaminici

Gian Luigi Marseglia, Amelia Licari, Fabio Cardinale, Eustachio Nettis, Diego Peroni, Giampaolo Ricci, Carmelo Salpietro, Attilio Boner..... 3

L'enterocolite allergica: quando sospettarla, come diagnosticarla

Iride Dello Iacono, Giovanna Monti 13

La gestione dell'anafilassi in P.S.

Maria Angela Tosca, Roberta Olcese, Salvatore Renna, Emanuela Piccotti, Andrea Moscatelli, Giorgia Brigatti..... 21

allergologia/pneumologia

About molds

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

Auro Della Giustina, Alice Vignoli, Mariangela Bosoni, Maria Antonia Brighetti, Massimo Landi, Giuliana Ferrante, Alessandro Travaglini, Salvatore Tripodi 25

vaccini

La vaccinazione del bambino allergico a sostanze contenute nei vaccini

a cura della Commissione Farmaci Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini, Paolo Bottau, Silvia Caimmi, Giuseppe Crisafulli, Lucia Liotti, Diego Peroni, Francesca Saretta, Mario Vernich, Carlo Caffarelli..... 33

letto e commentato

da: Carla Mastroilli

Does allergy begin *in utero*?

G.A. Lockett, J. Huoman, J.W. Holloway 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 aprile 2016 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa





Marzia Duse
Presidente SIAIP

Carissimi, un saluto affettuoso a tutti voi e un sincero grazie per avermi voluto alla guida della SIAIP per il prossimo triennio. Non vi nego che mi sento emozionata e imbarazzata dal carico di responsabilità che mi trovo ad affrontare nel gestire una Società che ha una storia veramente pregnante, che ha creato e diffuso la cultura immunologica e allergologica nel nostro Paese, progressivamente configurandosi come punto di riferimento credibile e autorevole anche a livello internazionale, quale oggi è.

Non ne rifaccio la storia – non temete, non è il messaggio che voglio lanciare – ma riconoscerne il passato e il valore ci dà forza ed entusiasmo per lavorare sodo e tenerne alto il livello scientifico, ampliare gli orizzonti collaborativi, incrementare il coinvolgimento e la partecipazione dei giovani, aumentare le interazioni con reti regionali e accademia, tanto per citare alcuni dei numerosi obiettivi che ci dobbiamo porre.

E tutto questo non sarà facile nel contesto politico e sociale in cui ci troviamo: gli ospedali versano in condizioni di obiettiva difficoltà, la rete pediatrica territoriale è in totale rifacimento e il nostro stesso sistema sanitario, uno dei migliori al mondo, mostra la sua fragilità in conseguenza del contesto economico difficile che induce a scelte politiche penalizzanti. Vediamo assegnare sempre meno risorse alla sanità – in particolare alla pediatria... nascono sempre meno bambini – e alla ricerca e noi operatori siamo stretti tra esiguità di risorse da un canto e crescente potenziale diagnostico – ahimè, sempre più costoso – con proporzionale aumento delle aspettative e delle esigenze da parte delle famiglie e dei pazienti.

Per questi motivi credo dobbiamo muoverci in assoluta sincronia e sinergia con tutte le società pediatriche nazionali, a partire dalla SIP per arrivare alle società che ci sono affini per sfera culturale e interessi: SIMRI, SITIP, SIPO, SIMEUP, AIEOP, SIGENP, SIN, SIPPS e, di fatto, tutte le società pediatriche sub-specialistiche, perché la natura stessa dei nostri interessi scientifici è interdisciplinare per antonomasia. Non voglio poi dimenticare ovviamente le altre Società affini dell'adulto e internazionali.

Il mio impegno per il prossimo triennio sarà soprattutto di curare gli aspetti culturali-formativi e di comunicazione. Dobbiamo implementare la nostra visibilità, dobbiamo aprire non canali, ma autostrade di informazione e scambi con le famiglie e la società utilizzando i mezzi più moderni e impressivi di comunicazione. Proprio a questo fine dobbiamo realizzare una buona sintesi tra esperienze sul campo, accademia, internazionalizzazione e contributi trasversali intersocietari, ma soprattutto accogliere e implementare idee e capacità comunicativa dei nostri più giovani colleghi, che a seguito della splendida iniziativa di Luciana Indinnimeo, hanno sempre più numerosi contribuito alla crescita della nostra Società. Devono divenire parte attiva con sempre maggior responsabilità anche gestionale e a loro vanno riservati – e creati, risorse economiche permettendo – premi e incentivi per i più meritevoli.

Le sedi regionali, nate con l'obiettivo di rendere fruibile l'aggiornamento, dovrebbero trasformarsi in collettori di esigenze locali, di problematiche cui dare risposte concrete, sia in termini formativi che politico-assistenziali, con implementazione delle reti – immunologiche e allergologiche – e una precisa mappatura delle malattie rare di cui ci compete la cura. Dovranno agire ed essere

punto di riferimento anche delle Commissioni e dei gruppi di studio, che verranno creati via via sulla base delle richieste vostre, delle vostre idee e riflessioni, ma sempre con obiettivi concreti, fattivi e ampiamente discussi.

Infine due argomenti che mi stanno particolarmente a cuore: la diffusione capillare della cultura – e quindi della formazione – e gli studi clinici. Per svilupparli, andrà implementato l'e-learning e finalizzati i meeting regionali da un canto e dall'altro creato un sistema di offerta e possibilità di sviluppo di ricerche cliniche avanzate multicentriche e aperte a tutti i centri, a egida societaria.

Tutto questo può contare sull'entusiasmo e la dedizione mia e del Direttivo tutto: Pino Baviera, Elena Galli, Ahmed Kantar, Michele Miraglia Del Giudice, Diego Peroni, Annarosa Soresina, ma potrà essere progettato e realizzato solo con la collaborazione di tutti Voi, se vorrete aiutarmi con la vostra vivacità e capacità ideativa su cui davvero confido.

Spero di incontrarvi tutti a Palermo, in occasione del nostro prossimo Congresso Nazionale, a presto!

Marzia Duse



Gli antistaminici

Gian Luigi Marseglia¹
Amelia Licari¹
Fabio Cardinale²
Eustachio Nettis³
Diego Peroni⁴
Giampaolo Ricci⁵
Carmelo Salpietro⁶
Attilio Boner⁷

¹ Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ² UOC di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ³ Sezione di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna e Malattie Infettive, Università di Bari; ⁴ Dipartimento di Scienze Mediche, sezione di Pediatria, Università di Ferrara; ⁵ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; ⁶ Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e del Bambino, UOC di Genetica e Immunologia Pediatrica, Università di Messina; ⁷ U.O.C. di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Policlinico G.B. Rossi, Università di Verona

Parole chiave:
istamina, antistaminici,
allergia, rinite allergica,
orticaria

Corrispondenza

Gian Luigi Marseglia
Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
viale Golgi 19, 27100 Pavia
E-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

Abstract

L'istamina è un mediatore chimico contenuto principalmente nei mastociti tessutali, nei basofili circolanti e nei neuroni. Viene rilasciata da queste cellule in risposta a vari stimoli immunologici e non immunologici e svolge le sue funzioni fisiologiche attraverso il legame a recettori specifici. L'istamina endogena, oltre ad essere il principale mediatore della risposta allergica immediata, svolge molteplici funzioni: partecipa alla regolazione della secrezione gastrica, gioca un importante ruolo come neurotrasmettitore a livello del SNC e possiede attività immunomodulante. La conoscenza del ruolo svolto dall'istamina in varie patologie e l'importanza dei recettori nell'estrinsecazione clinica dei suoi effetti hanno rilevanti implicazioni sotto il profilo terapeutico. Gli antistaminici, tra i farmaci più prescritti in età pediatrica, sono infatti in grado di modulare in maniera reversibile tali recettori, almeno in parte per un'affinità strutturale di molti di essi con l'istamina, antagonizzandone in maniera specifica l'azione. Questi farmaci costituiscono pertanto un ausilio essenziale nel trattamento delle patologie istamino-mediate.

Introduzione

L'istamina è un mediatore chimico contenuto principalmente nei mastociti tessutali (presenti a livello della cute e delle mucose gastrointestinali e respiratorie), nei basofili circolanti e nei neuroni; in tali sedi viene liberata a seguito di eterogenei stimoli sia immunologici sia non-immunologici: allergenici, flogistici, tossici, chimici e iatrogenici. Scoperta all'inizio del 1900 da Sir Henry Dale, l'istamina deriva dalla decarbossilazione dell'istidina per opera di una istidina-decarbossilasi presente nel citoplasma cellulare (Fig. 1); essa ha azione di breve durata (1-10 minuti) venendo rapidamente degradata ad acido imidazolacetico ed è un autacoido cioè un mediatore flogistico endogeno capace di autoregolare la sua stessa produzione con un meccanismo di *feed back* negativo¹. L'istamina endogena, oltre ad essere il principale mediatore della risposta allergica immediata, svolge molteplici funzioni: partecipa alla regola-

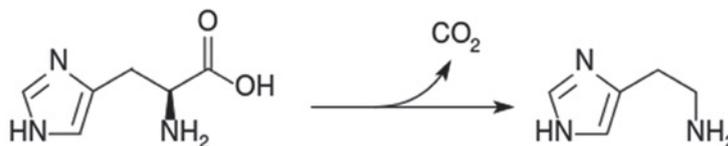


Figura 1. Sintesi dell'istamina per decarbossilazione dell'istidina per opera dell'enzima istidina-decarbossilasi.

zione della secrezione gastrica (attraverso l'azione dei recettori H_2 , vedi inoltre Tabella I), gioca un importante ruolo come neurotrasmettitore a livello del sistema nervoso centrale e possiede attività immunomodulante ¹. L'istamina svolge le sue azioni legandosi a recettori specifici posti sulla membrana di diversi stipiti cellulari circolanti e residenti (oltre ai mastociti, cellule dell'endotelio dei vasi, fibre nervose sensitive, muscolatura liscia bronchiale), determinando effetti diversi a seconda del sito e del tipo di recettore con cui interagisce. La loro attivazione può causare pertanto una molteplicità di azioni biologiche come vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare, prurito, contrazione della muscolatura liscia, spasmo delle arterie coronarie, regolazione del ritmo sonno-veglia ². Ad oggi si riconoscono 4 tipi di recettori definiti rispettivamente: H_1 , H_2 , H_3 e H_4 , che fanno parte della superfamiglia delle GPCR (*G Protein Coupled Receptor*) ^{1 3} e per i quali esistono specifici antagonisti (Tab. I). Focalizzeremo la nostra attenzione sui recettori H_1 e gli antistaminici anti- H_1 . Il recettore H_1 per l'istamina si trova in equilibrio dinamico fra due isoforme,

attiva e passiva (Fig. 2). Tuttavia mostra un'attività basale spontanea di attivazione che si estrinseca attraverso la capacità di attivare il fattore di trascrizione NF- κ B. Gli antistaminici anti- H_1 determinano uno sbilanciamento a favore dell'isoforma caratterizzata da inattività; si comportano, in pratica, come agonisti inversi, in grado cioè di spostare l'equilibrio del recettore dalla forma biochimicamente attiva a una forma inattiva. In tal modo riducono l'attivazione di NF- κ B e quindi anche la sintesi di citochine proinfiammatorie, di molecole di adesione cellulare e fattori chemotattici (Fig. 3) ¹.

La conoscenza del ruolo svolto dall'istamina in varie patologie e l'importanza dei recettori nell'estrinsecazione clinica dei suoi effetti hanno rilevanti implicazioni sotto il profilo terapeutico. Gli antistaminici sono infatti in grado di modulare in maniera reversibile tali recettori, almeno in parte per un'affinità strutturale di molti di essi con l'istamina, antagonizzandone in maniera specifica l'azione. Questi farmaci costituiscono pertanto un ausilio essenziale nel trattamento delle patologie istamino-mediate.

Tabella I. Tipi di recettori per l'istamina ¹.

	Meccanismo di segnale	Espressione	Molecole antagoniste	Uso clinico Uso potenziale
Recettore H_1	Recettore associato a proteine G	Neuroni SNC, cellule muscolari lisce (vasi, app. respiratorio e GI), monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali	vedi Tabella II	Rinite allergica Congiuntivite allergica Orticaria Altre patologie allergiche e non allergiche
Recettore H_2	Recettore associato a proteine G	Cellule parietali gastriche, cellule muscolari, CNS, SCV, neutrofili, eosinofili, monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali	Cimetidina Ranitidina Famotidina	Ulcera peptica Malattia da reflusso gastroesofageo
Recettore H_3	Recettore associato a proteine G	Neuroni SNC e periferici, SCV, polmoni, monociti, eosinofili, cellule endoteliali	Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso <i>trials</i> su JNJ 39220675 e PF-03654746 per la rinite allergica	Potenziale utilità nella rinite allergica e nelle malattie del SNC (Alzheimer, ADHD, schizofrenia, epilessia, narcolessia e dolore neuropatico)
Recettore H_4	Recettore associato a proteine G	Neutrofili, eosinofili, monociti, CD, cellule di Langerhans, linfociti T, basofili, mastociti, fibroblasti, cellule endocrine, SNC	Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso <i>trials</i> su JNJ 7777120 per la rinite allergica e prurito, UR 65380 e UR 63825 per il trattamento del prurito	Potenziale utilità nella rinite allergica, dermatite atopica, asma e altre patologie croniche infiammatorie ed autoimmuni

SNC: sistema nervoso centrale; GI: gastrointestinale; CD: cellule dendritiche; SCV: sistema cardiovascolare; ADHD: Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività

* vedi testo

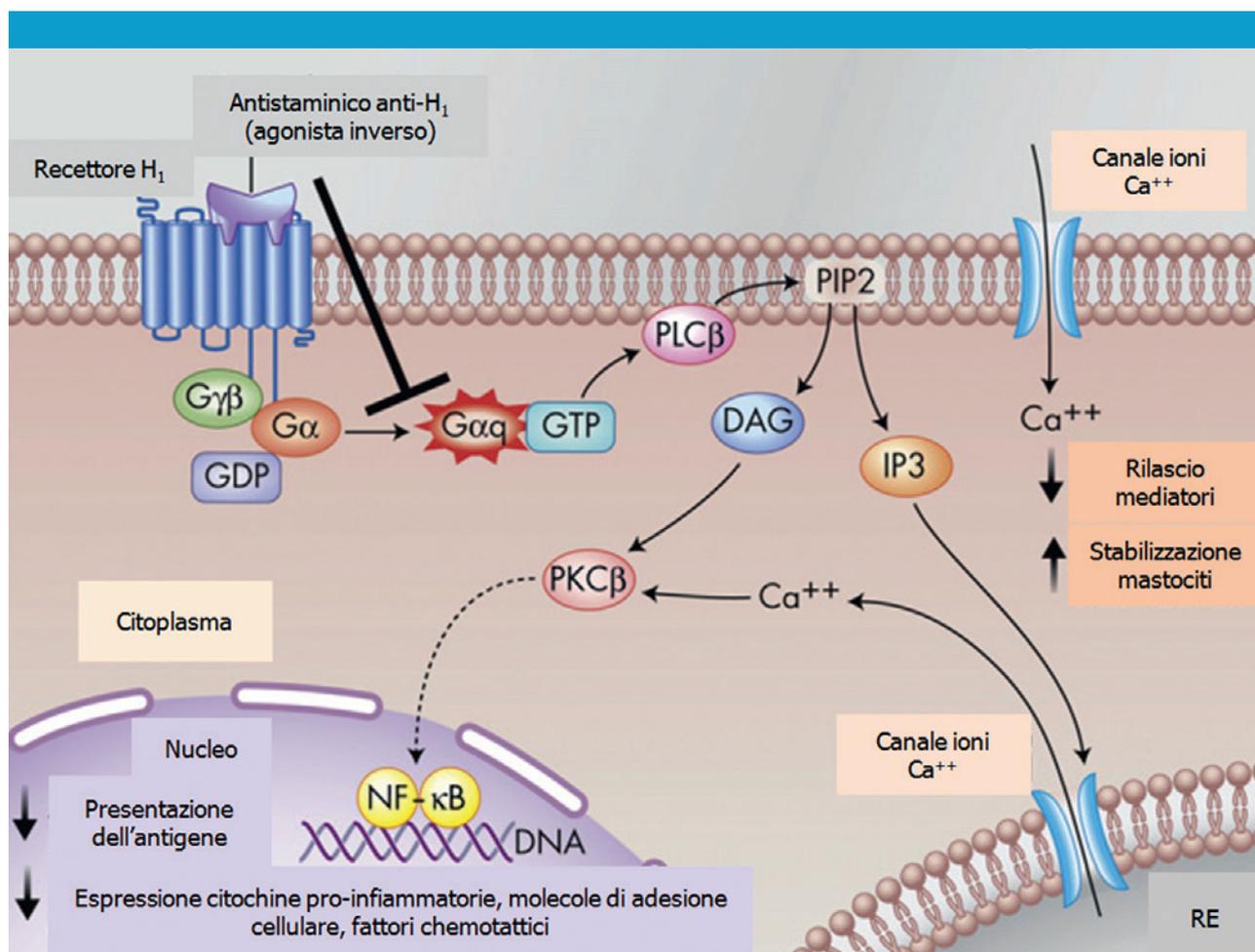


Figura 2. Regolazione dell'infiammazione allergica da parte degli antistaminici ¹.

Classificazione e proprietà farmacologiche degli antistaminici anti-H₁

Gli antistaminici anti-H₁ vengono classificati funzionalmente in 2 gruppi, le molecole di prima e seconda generazione (Tab. II) ⁴.

Gli antistaminici anti-H₁ di *prima generazione* possono essere somministrati per via iniettiva, per via orale e per via topica cutanea (es. clemastina, difenidramina, prometazina). Dopo somministrazione orale sono ben assorbiti dal tratto gastroenterico; si legano in circolo alle proteine plasmatiche in percentuale variabile dal 70% al 97%, per poi essere metabolizzati dal fegato ed escreti in gran parte con le urine entro 24 ore dall'assunzione. L'effetto terapeutico inizia a manifestarsi dopo 30-60 minuti, diviene massimo entro 1-3 ore e

persiste solitamente per 4-6 ore. Alcuni preparati hanno invece un effetto più prolungato (clorfeniramina, idrossizina), con un'emivita di oltre 20 ore nell'adulto, minore nel bambino, che metabolizza questi farmaci più rapidamente. L'entità della risposta clinica è anche in rapporto con la quota di istamina liberata individualmente. Quando quest'ultima è elevata, la capacità di modulazione recettoriale di questi antistaminici è più limitata ¹.

La modalità d'azione legante il recettore H₁, che nelle molecole di prima generazione rappresenta la prevalente o forse l'unica attività del farmaco, si è perfezionata e ampliata nelle molecole di più recente introduzione, dotate anche di azione antinfiammatoria.

Per le molecole di *seconda generazione* sono disponibili diverse formulazioni di antistaminici per uso orale

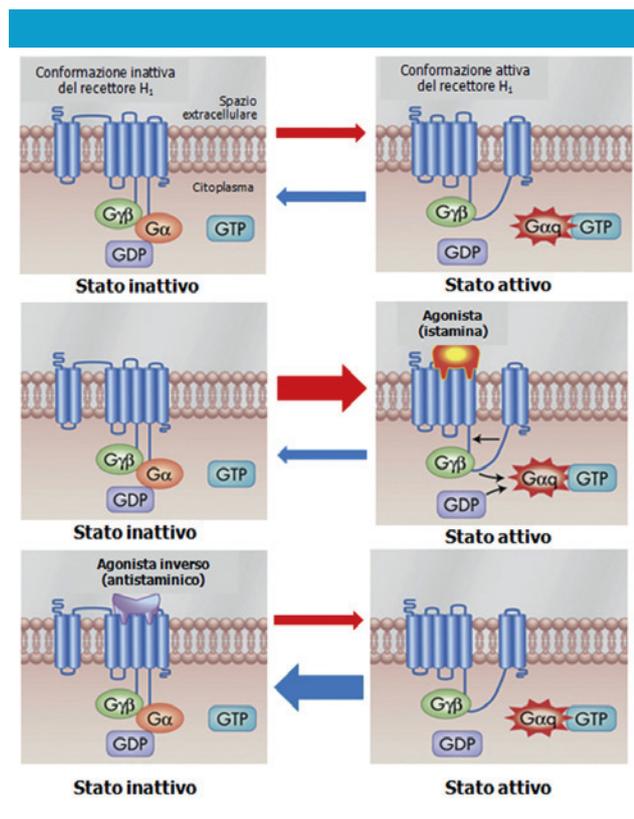


Figura 3. Basi molecolari dell'azione di istamina ed antistaminici¹.

(gocce, sciroppo, compresse) e per uso topico nasale, oculare e cutaneo. Dopo somministrazione orale si ha un picco plasmatico più precoce con la cetirizina (30-60 minuti), mentre più tardivo con la loratadina (45-60 minuti), la terfenadina (1-2 ore), la fexofenadina (1-3 ore) e l'astemizolo (1-3 ore). L'emivita di eliminazione è estremamente variabile dalle 24 ore di loratadina, desloratadina, cetirizina e levocetirizina ai 18 giorni dell'astemizolo. Nei bambini di età inferiore ai 12 anni, l'emivita della cetirizina è ridotta a causa di un aumentato metabolismo epatico; questo comporta la necessità di una doppia somministrazione giornaliera^{5,6}. La durata dell'effetto farmacologico di tutti questi farmaci presenta una spiccata variabilità, ed è ovviamente molto più lunga dell'emivita plasmatica, essendo legata al volume di distribuzione del farmaco nonché all'azione dei metaboliti che rimangono anch'essi in forma attiva per un lungo tempo (Tab. III); il legame con le proteine plasmatiche è generalmente elevato (88-98%). Sul piano clinico l'effetto terapeutico è prolungato, anche a distanza dalla sospensione del farmaco. L'inibizione della risposta cutanea all'istamina (pomfo istaminico) persiste per 12-24 ore dopo una singola dose di loratadina e cetirizina⁵; l'effetto inibitorio sulla risposta cutanea può durare fino a 7-10 giorni a seconda del tipo di molecola assunta. Per

Tabella II. Antistaminici anti H₁

Antistaminici di prima generazione	Antistaminici di seconda generazione
<ul style="list-style-type: none"> • Alchilamine: Bromferinamina, Clorfeniramina, Dexclorfeniramina, Dimetindene, Feniramina, Tripolidina • Etanolamine: Carbinoxamina, Clemastina, Defenidramina, Doxilamina • Etilendiamine: Tonzilamina, Tripelenamina • Fenotiazine: Dimetotiazina, Isotependile, Mequetazina, Prometazina • Piperazine: Idrossizina, Cinnarizina • Piperidine: Azatadina, Cipropeptadina Ketotifene Oxatomide 	<p><i>Sistemici:</i> Cetirizina, Loratadina, Ebastina, Acrivastina, Desloratadina, Fexofenadina, Levocetirizina, Rupatadina, Astemizolo, Terfenadina, Mizolastina</p> <p><i>Topici:</i> Azelastina, Levocabastina</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Attraversano la barriera emato-encefalica (alta lipofilia, basso peso molecolare) • Potenziali effetti collaterali (sedazione, iperattività, insonnia, convulsioni) • Assenza di studi clinici in età pediatrica • Frequenti segnalazioni di effetti tossici • Dose letale accertata 	<ul style="list-style-type: none"> • Non attraversano (o in minima parte) la barriera emato-encefalica (bassa lipofilia, alto peso molecolare) • Scarsi effetti collaterali (sedazione, astenia) • Presenza di studi clinici in età pediatrica • Assenza di segnalazione di effetti tossici • Sovradosaggio non letale

tale motivo, è necessario sospendere preventivamente un'eventuale terapia antistaminica prima dell'esecuzione dei prick test.

La maggior parte degli antistaminici di seconda generazione viene metabolizzata a livello epatico ad opera del sistema citocromo P450. L'assunzione di alcuni anti-istaminici, come ad esempio la terfenadina o l'astemizolo, contemporaneamente a farmaci in grado di inibire questo sistema (es. anti-fungini come il ketoconazolo o antibiotici macrolidi) può causare un abnorme accumulo di questi agenti e dei loro metaboliti nell'organismo con conseguente rischio di insorgenza di reazioni secondarie anche gravi, soprattutto a livello cardiaco (eventi tachiaritmici, torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT). Questi effetti non sono il risultato dell'azione sul recettore H₁, ma sono conseguenti al blocco diretto dei canali del potassio che controllano la fase di ripolarizzazione cardiaca¹. È per tale motivo che, in molti paesi, la terfenadina e l'astemizolo sono stati ritirati dal commercio.

Altre molecole, come la loratadina e desloratadina, vengono invece metabolizzate da più sistemi enzimatici del citocromo P450 epatico, limitando così le potenziali interazioni cliniche da esso derivanti; è improbabile infatti che più sistemi vengano contemporaneamente inibiti con conseguente accumulo della molecola⁵.

La fexofenadina non viene praticamente metabolizzata dall'organismo; la sua principale via di eliminazione è rappresentata dalla escrezione biliare (80% circa), mentre circa il 10% della dose ingerita viene eliminato immutato nelle urine¹. La cetirizina e levocetirizina vengono eliminate per almeno il 60-70% attraverso la via urinaria e solo per il 10% attraverso la via epatica⁶. L'eliminazione è prevalentemente fecale

per l'astemizolo, fecale e urinaria per la loratadina¹. Inoltre, il legame dei nuovi antistaminici con il recettore H₁ è più stabile e persistente per cui le somministrazioni possono essere maggiormente dilazionate nel tempo e per alcune molecole quali loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, bilastina, fexofenadina e rupatadina, è possibile ricorrere alla mono-somministrazione giornaliera⁴. Alla capacità di antagonizzare i recettori H₁, alcuni farmaci di seconda generazione (es. loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, ebastina, fexofenadina) sono in grado di esercitare un'azione antinfiammatoria allergica che schematicamente passa attraverso: 1) diminuzione della produzione di citochine proinfiammatorie (ad esempio IL-4 e IL-13, chemochine) e del rilascio oltre che di istamina anche di altri mediatori preformati o neoformati da parte di mastociti e basofili; 2) riduzione del reclutamento di eosinofili nella fase tardiva delle reazioni allergiche ovvero nella fase di danno tissutale e di cronicizzazione del processo flogistico allergico; 3) limitazione dell'espressione dei recettori di membrana a livello delle cellule epiteliali nasali e dell'endotelio vasale, in particolare della molecola di adesione leucocitaria ICAM-1, che orienta e favorisce la migrazione e l'afflusso di leucociti dal sangue alla mucosa respiratoria (nasale o bronchiale) e costituisce il recettore per i virus respiratori (*rhinovirus*) cui il soggetto atopico non curato sembra essere più suscettibile⁷.

Il legame dei nuovi agonisti inversi con il recettore è più lento a instaurarsi ma molto più stabile nel tempo e meno facilmente reversibile. Queste caratteristiche sono particolarmente vantaggiose nella pratica clinica, dal momento che consentono di ridurre il numero giornaliero di somministrazioni del farmaco, con con-

Tabella III. Farmacocinetica e farmacodinamica degli antistaminici anti-H1 orali di seconda generazione 1.

H ₁ -antistaminici orali di seconda generazione	Tempo max concentrazione plasmatica (h) dopo singola dose	Emivita eliminazione finale (h)	Interazioni farmacologiche	Inizio azione (h)	Durata d'azione (h)
Bilastina	1,2	14,5	Improbabili	2	24
Cetirizina	1,0 ± 0,5	6,5 -10	Improbabili	0,7	≥24
Desloratadina	1-3	27	Improbabili	2-2,6	≥24
Fexofenadina	1-3	11-15	Improbabili	1-3	24
Levocetirizina	0,8 ± 0,5	7 ± 1,5	Improbabili	0,7	>24
Loratadina	1,2 ± 0,3	7,8 ± 4,2	Improbabili	2	24
Rupatadina	0,75-1,0	6 (4,3-14,3)	Improbabili	2	24

seguinte migliorata tollerabilità da parte dei pazienti, garantendo altresì un'azione di blocco dei recettori molto efficace e prolungata nel tempo¹⁻⁸. Va anche segnalato lo scarso o assente effetto di "assuefazione farmacologica" (tachifilassi) dopo somministrazione prolungata che si osserva con i nuovi antistaminici.

Effetti collaterali o indesiderati

L'uso clinico delle molecole di prima generazione è attualmente notevolmente limitato da alcune delle loro caratteristiche farmacologiche. A causa della loro elevata liposolubilità, gli antistaminici anti-H₁ di prima generazione sono in grado di attraversare con facilità la barriera emato-encefalica inducendo sedazione, sonnolenza, riduzione del livello di attenzione e dei tempi di reazione che globalmente considerati rappresentano i più noti effetti collaterali. Essi, inoltre, esercitano un'azione scarsamente selettiva sui recettori H₁, potendo interagire anche con recettori non istaminici (soprattutto serotoninergici, colinergici ed alfa-adrenergici) dai quali derivano gli altri principali effetti collaterali: secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, stipsi, pollachiuria, disuria, ritenzione urinaria, aumento dell'appetito, tachicardia. Tali effetti sono diversi a seconda del composto utilizzato, pur con ampie variazioni legate a differenze di sensibilità individuale⁸. Ciproeptadina e ketotifene possono aumentare l'appetito e provocare aumento di peso, effetto che non si verifica con altri antistaminici tranne che, sporadicamente, con astemizolo⁹. Per il rapporto rischio/beneficio globalmente sfavorevole a causa degli spiccati effetti collaterali, gli antistaminici di prima generazione, se possibile, non dovrebbero essere più utilizzati nel trattamento della rinite⁸ e dell'orticaria¹⁰.

Per quanto riguarda la sicurezza di questi farmaci sono stati emessi degli avvisi, l'ultimo nel 2015, dall'*European Medicines Agency* (EMA) sull'impiego di anti H₁ di prima generazione sotto i 2 anni di età, in particolare per l'idrossizina. Questo farmaco è associato a un rischio basso ma definito di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta, condizioni che possono portare ad anomalie del ritmo e arresto cardiaco. Per questo motivo, è necessario limitarne l'uso alla dose minima efficace per il più breve tempo possibile; è inoltre tassativo evitarne l'uso nei pazienti

che presentano fattori di rischio per disturbi del ritmo cardiaco. Per quanto riguarda l'età pediatrica la dose massima giornaliera di idrossizina non deve superare i 2 mg/kg (max 50 mg/die) nei bambini di peso inferiore a 40 kg¹¹.

Data la loro bassa liposolubilità, le molecole di seconda generazione hanno invece una ridotta capacità, alle ordinarie dosi d'impiego, di attraversare la barriera emato-encefalica. Queste molecole sono inoltre in grado di legarsi a una glicoproteina, *P-glycoprotein*, che ha la funzione di agire come trasportatore a livello della barriera emato-encefalica e ha la capacità di "espellere" in modo attivo tali molecole al di fuori della barriera diminuendone, di conseguenza, la loro concentrazione a livello del sistema nervoso centrale¹².

Tra gli antistaminici di seconda generazione, la cetirizina sembra essere la molecola associata a un'incidenza maggiore di sonnolenza, anche se più contenuta rispetto a quella osservata con l'uso degli antistaminici di prima generazione¹².

Un importante problema è rappresentato dal rischio di sovradosaggio degli antistaminici, soprattutto in età pediatrica. Storicamente la difenidramina è stata coinvolta in episodi di avvelenamento da sovradosaggio anche fatali soprattutto nei bambini¹³, in parte legati alla massiva diffusione di preparati venduti senza prescrizione medica (prodotti da banco). Gli effetti più gravi da sovradosaggio sono riconducibili ad alterazioni della conduzione e del ritmo cardiaco e/o coinvolgimento neurologico in particolare convulsioni a cui possono fare seguito (a dosaggi elevati) stati di coma, anche irreversibile⁸. Alcuni antistaminici di seconda generazione, in particolar modo ebastina e mizolastina ed eccezionalmente anche desloratadina e cetirizina, possono causare un prolungamento del tratto QT. Considerando questo potenziale rischio va posta particolare attenzione nella somministrazione contemporanea di altri farmaci che possono anch'essi causare prolungamento del tratto QT, come, tra le classi di farmaci frequentemente prescritte in età pediatrica, i macrolidi¹⁴.

Indicazioni terapeutiche degli antistaminici anti-H₁

Le principali indicazioni degli antistaminici anti-H₁ sono costituite dalle manifestazioni allergiche a pre-

valente carattere essudativo e irritativo neurogeno; l'efficacia degli antistaminici è tuttavia variabile nelle diverse patologie in funzione del ruolo più o meno preminente svolto dall'istamina nel determinismo della sintomatologia clinica¹¹².

Nella scelta del farmaco devono essere privilegiati gli antistaminici anti-H₁ di seconda generazione, molecole dotate di scarso o assente effetto sedativo. Infatti nello studio riportato in Figura 4, il trattamento con un antistaminico anti-H₁ di seconda generazione (e.g. loratadina) in bambini affetti da rinite allergica non ha determinato una riduzione delle *performance* scolastiche, che risultavano essere sovrapponibili a quelle di soggetti non affetti da rinite allergica e non trattati; in bambini affetti da rinite allergica trattati con una molecola di prima generazione (e.g. difenidramina) tali parametri risultavano invece significativamente ridotti⁸¹⁵.

Gli antistaminici anti-H₁ di seconda generazione hanno inoltre il vantaggio di poter essere utilizzati, per le loro caratteristiche farmacologiche, non solo nel trattamento dell'episodio acuto, ma anche nella profilassi a lungo termine delle malattie allergiche.

La principale via di somministrazione è quella orale, mentre quella parenterale, possibile solo con alcune molecole di prima generazione, è riservata alla prevenzione o al trattamento di gravi e rare evenienze (episodi di anafilassi, emotrasfusioni, reazioni avverse a farmaci). La via topica è riservata alla patologia oculorinica o cutanea (collirio, crema, gel); la via topica cutanea, pur avendo tra le indicazioni d'uso le punture di insetto¹⁶ e le dermatiti pruriginose, va utilizzata con molta cautela in quanto può indurre abbastanza comunemente fotosensibilità.

In gravidanza vi sono documentate evidenze riguardanti il profilo di sicurezza solo per loratadina e cetirizina¹⁷. È comunque raccomandata estrema cautela nell'assunzione nel corso del primo trimestre. Nel latte materno si ritrovano tutti gli antistaminici anti-H₁, in minore concentrazione la loratadina e la cetirizina che sembrano, pertanto, possedere un profilo di sicurezza maggiore¹⁸¹⁹.

Rinocongintivite allergica

La rinite allergica, con o senza concomitante coinvolgimento oculare, rappresenta l'indicazione clinica all'impiego di tali farmaci anche per la compromissione dell'apprendimento scolastico che si verifica nei

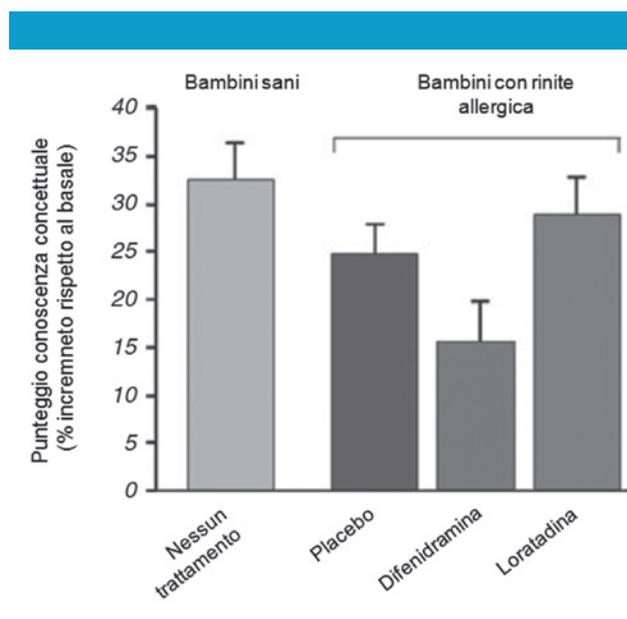


Figura 4. Effetto degli antistaminici anti-H₁ di prima e seconda generazione sulle *performances* scolastiche⁸. Il punteggio della conoscenza concettuale nei bambini con rinite allergica che assumevano difenidramina era significativamente ($P = 0,0167$) ridotto rispetto ai bambini sani. Non c'era una differenza significativa tra i bambini sani e quelli con rinite allergica che assumevano loratadina.

bambini affetti e non trattati²⁰. Infatti, l'istamina è il mediatore più potente liberato durante la fase precoce della reazione allergica e ad essa sono riconducibili il prurito, la starnutazione e la rinorrea. Alla fase precoce fa seguito, a distanza di 4-24 ore, quella tardiva che sul piano clinico è dominata dall'ostruzione nasale. Quest'ultima è legata più all'infiltrazione flogistica cellulare cronica e all'azione di altri mediatori (prostaglandine, leucotrieni) che ad un'azione meramente vasodilatatrice dell'istamina e per tale motivo è il disturbo che risente meno favorevolmente dell'azione degli antistaminici risultando invece più sensibile ai corticosteroidi nasali²¹. Per quanto riguarda la terapia antistaminica, le linee guide europee per il trattamento della rinite allergica in pediatria raccomandano l'uso delle molecole di seconda generazione per via orale sia per le forme intermittenti che per le forme persistenti; tali molecole rappresentano i preparati più idonei nel trattamento della rinite allergica anche in virtù della loro già citata attività "antiallergica-antinfiammatoria" e del buon profilo di sicurezza²². Tali farmaci possono essere utilizzati al bisogno, se i sintomi sono occasio-

nali. Nella rinite da allergeni stagionali, il trattamento con antistaminici anti-H₁ andrebbe iniziato prima dell'arrivo degli allergeni per consentire al farmaco di "saturare" i recettori H₁ prima della massiva liberazione di istamina da parte dei mastociti; tale trattamento va poi protratto per l'intera durata della pollinazione in modo da tenere "occupati" i recettori. Nelle forme da allergeni perenni il trattamento va invece modulato sulla base della sintomatologia clinica e ha il duplice scopo di controllare la flogosi persistente della mucosa riducendo l'infiltrato infiammatorio mucosale e, contemporaneamente, l'espressione delle molecole di adesione^{21 23}.

Anche i preparati topici, nasali e oculari, sono dotati di buona efficacia clinica e di elevata tollerabilità²⁴, anche se agiscono solo al livello del sito di somministrazione; l'azione rapida e prolungata ne consente la somministrazione in due somministrazioni giornaliere, con il vantaggio di ottenere elevate concentrazioni del farmaco a livello dell'organo bersaglio senza incorrere nel rischio di effetti collaterali sistemici²². L'effetto degli antistaminici nelle riniti vasomotorie e nelle riniti non-allergiche con eosinofili (NARES) è limitato²².

Orticaria

L'orticaria rappresenta un'altra importante indicazione all'uso degli antistaminici sia di prima sia di seconda generazione, che si sono rivelati di indiscutibile efficacia²⁵. Gli antistaminici anti-H₁ sono efficaci sul prurito e nel ridurre il numero, le dimensioni e la durata delle manifestazioni cutanee (pomfi, eritema) nei pazienti con orticaria sia acuta che cronica¹. In entrambi i casi, le attuali linee guida europee raccomandano l'uso delle molecole di seconda generazione per il loro profilo di tollerabilità e sicurezza, che permette di modularne l'uso e la dose nel tempo. Tra questi, i farmaci maggiormente sperimentati sono stati: loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, levocetirizina, rupatadina e bilastina¹⁰. Nelle forme di orticaria cronica, dalla patogenesi complessa e generalmente più difficili da trattare, è infatti indicato, in caso di mancata risposta alle dosi *standard*, aumentare progressivamente la dose degli antistaminici anti-H₁ di seconda generazione fino a quadruplicarla ed eventualmente associare un altro farmaco (omalizumab, ciclosporina, montelukast)^{10 26}.

Dermatite atopica

L'utilizzo degli antistaminici anti-H₁ nella gestione della

dermatite atopica (DA) è ad oggi ancora argomento controverso. La presenza di istamina nelle lesioni cutanee della DA ha rappresentato in passato il rationale principale per l'utilizzo degli antistaminici. Tali composti tuttavia determinano un controllo parziale e variabile del prurito cutaneo, la cui intensità è soprattutto in funzione dello stato di attività della dermatite²⁷.

Il prurito della dermatite riconosce infatti una patogenesi piuttosto complessa, non riconducibile alla sola liberazione di istamina, ma anche al coinvolgimento di diversi altri mediatori in grado di evocare il prurito, come proteasi, *gastrin-releasing peptide*, sostanza P e IL-31. È stato inoltre dimostrato recentemente che la componente predominante del prurito è mediata dai recettori PAR-2, presenti sui cheratinociti e su altre cellule cutanee e attivati da proteasi²⁷.

Il controllo del prurito è un elemento importante nella gestione della DA al fine di ridurre lo stato di agitazione del bambino, migliorare la qualità di vita diurna e notturna e di evitare lesioni da grattamento con conseguente rischio di impetiginizzazione. Si ritiene inoltre che il rilascio di autoallergeni da parte dei cheratinociti a seguito del grattamento possa contribuire a instaurare un circolo vizioso nel paziente con eczema. Il controllo del prurito si basa sostanzialmente sulla accurata cura della pelle e sull'utilizzo di creme dotate di attività antinfiammatoria (steroidi, inibitori topici della calcineurina). L'uso degli antistaminici anti-H₁ ha quindi un ruolo coadiuvante nel controllare il prurito^{28 29}. Alcuni lavori suggeriscono l'uso per brevi periodi degli antistaminici anti-H₁ di prima generazione per la loro azione sedativa e anti-serotoninergica in quei bambini in cui il prurito causa disturbi del sonno³⁰. Infine l'utilizzo topico degli antistaminici non è raccomandato nei pazienti con dermatite atopica per il rischio di assorbimento e di allergia da contatto³¹.

Asma

Una serie di evidenze epidemiologiche, fisiopatologiche e cliniche dimostra l'esistenza di una relazione molto stretta tra le vie aeree superiori e inferiori, tanto da considerarle come un'unica entità (*united airways*). In corso di rinite allergica e asma, le vie aeree superiori e inferiori sono affette da un processo infiammatorio comune che può essere sostenuto e amplificato da meccanismi interconnessi³². La rinite allergica e la rinite vasomotoria aspecifica costituiscono alcuni dei più rilevanti fattori di rischio per l'esordio della patolo-

gia asmatica e successivamente un importante fattore di aggravamento. È stato dimostrato che il trattamento combinato con steroidi nasali e antistaminici in bambini affetti da rinite allergica determina un significativo miglioramento dei sintomi asmatici³³. In questa ottica, la terapia con antistaminici anti-H₁ conferisce un beneficio aggiuntivo nel controllo dei sintomi asmatici nei soggetti affetti da concomitante rinite allergica e asma bronchiale.

Anafilassi

L'adrenalina somministrata per via iniettiva è il trattamento di prima linea e salvavita in caso di reazione anafilattica. Nell'ambito delle linee guida internazionali per la gestione dell'anafilassi, la somministrazione degli antistaminici sistemici per via iniettiva rientra negli interventi di urgenza insieme ad adrenalina e steroidi, sebbene alcune linee guida non lo consigliano in ragione del rischio di depressione del livello di vigilanza e del potenziale effetto vasodilatatore degli antistaminici di I generazione quando somministrati in bolo endovena³⁴. Gli antistaminici orali possono viceversa trovare uno spazio nel controllo di alcuni sintomi (rinite, orticaria) una volta superata

la fase acuta dell'anafilassi. In quest'ambito concettualmente un maggior ruolo possono avere molecole dotate della capacità di antagonizzare il PAF (rupatadina), in considerazione del ruolo svolto da questa molecola nell'anafilassi.

Altre patologie

Alcuni *trials* clinici supportano l'uso degli antistaminici anti-H₁ per il controllo del prurito e delle lesioni cutanee nella mastocitosi³⁵, nella dermatite da contatto, nel caso di reazioni allergiche a punture di insetti³⁶ e nell'allergia al veleno degli imenotteri. Tali farmaci vengono inoltre utilizzati per il controllo del prurito in corso di varicella³⁷. Nessuna efficacia è invece dimostrata dall'uso preventivo degli antistaminici nelle infezioni respiratorie ricorrenti e nella gestione terapeutica del "common cold" in soggetti non atopici³⁸.

Infine, alcune molecole anti-H₁ di prima generazione (difendramina, doxepina, doxilamina, pirlamina) vengono utilizzate a basse dosi per la profilassi e il trattamento dell'insonnia, mentre altre (difendramina, idrossizina, prometazina) possono essere somministrate, in combinazione con altri farmaci, per la sedazione e l'analgesia e per la profilassi della cinetosi¹.

Bibliografia

- 1 Simons FE, Simons KJ. Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-1150.e4.
- 2 Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. Antihistamines as important tools for regulating inflammation. *Curr Med Chem-Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents* 2005;4:81-9.
- 3 Thurmond RL. The histamine H₄ receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol* 2015;6:65.
- 4 Carson S, Lee N, Thakurta S. Drug class review: newer antihistamines. Update 2 [Internet].
- 5 Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994;48:617-37.
- 6 Curran MP, Scott LJ, Perry CM. Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. *Drugs* 2004;64:523-61.
- 7 Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A, et al. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(Suppl 2):S115-32.
- 8 Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H₁-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
- 9 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S147-334.
- 10 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- 11 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicazione-ema-sui-medicinali-base-di-idrossizina-13022015>
- 12 Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H₁-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol* 2015;765:100-6.
- 13 Nine JS, Rund CR. Fatality from diphenhydramine monointoxication: a case report and review of the infant, pediatric, and adult literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27:36-41.
- 14 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_final_cts_settembre_10_0.pdf
- 15 Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, et al. Season-

- al allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
- 16 Goindi S, Dhatt B, Kaur A. Ethosomes-based topical delivery system of antihistaminic drug for treatment of skin allergies. *J Microencapsul* 2014;31:716-24.
 - 17 Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-52.
 - 18 Hilbert J, Radwanski E, Afrime MB, et al. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988;28:234-9.
 - 19 Briggs GB, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
 - 20 Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:185-9.
 - 21 Licari A, Ciprandi G, Marseglia A, et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1337-47.
 - 22 Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102-16.
 - 23 Licari A, Castagnoli R, Bottino C, et al. Emerging drugs for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print].
 - 24 Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, et al. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD009566.
 - 25 Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:710-6.e4.
 - 26 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
 - 27 Metz M, Wahn U, Gieler U, et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:527-39.
 - 28 Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
 - 29 Galli E, Neri I, Barone M, et al. Consensus Conference Italiana "La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica". *RIAP* 2015;29(suppl. 2):1-43.
 - 30 van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, et al. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane Database Syst Rev 2014;3:25.
 - 31 Church MK, Maurer M. H1-Antihistamines and itch in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2015;24:332-3.
 - 32 Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, et al. Recent developments in United airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:171-7.
 - 33 Bachert C, Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Asthma* 2011;48:965-73.
 - 34 Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
 - 35 Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, et al. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy*.2015;70:1052-61.
 - 36 Juckett G. Arthropod bites. *Am Fam Physician* 2013;88:841-7.
 - 37 Tebruegge M, Kuruvilla M, Margaron I. Does the use of calamine or antihistamine provide symptomatic relief from pruritus in children with varicella zoster infection? *Arch Dis Child* 2006;91:1035-6.
 - 38 De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009345.



L'enterocolite allergica: quando sospettarla, come diagnosticarla

Iride Dello Iacono¹
Giovanna Monti²

¹ Unità Operativa di Pediatria
e Allergologia, Ospedale
Fatebenefratelli, Benevento;

² Allergologia Ospedale Infantile
Regina Margherita, Città della
Salute e della Scienza, Torino

Parole chiave:
enterocolite allergica,
allergia alimentare non IgE-
mediata, FPIES acuta
e cronica

Abstract

La food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) rappresenta una forma di allergia alimentare non IgE-mediata, non ancora perfettamente conosciuta. I pazienti, più frequentemente, esordiscono con la forma acuta che si manifesta con vomito ripetuto, a proiettile, pallore, disidratazione e letargia, in media dopo 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento trigger. La forma cronica, in genere attribuibile al latte vaccino o alla soia, si realizza in lattanti che, nei primi mesi di vita, mostrano vomito intermittente, diarrea, talora muco ematica, distensione addominale, mancato accrescimento e/o calo ponderale. La diagnosi è essenzialmente clinica e poggia sul dato anamnestico di almeno due episodi tipici, successivi all'introduzione dell'alimento sospetto, in un bambino che, una volta escluso quel cibo dalla dieta, ritorna rapidamente alla normalità. Non esistendo dati di laboratorio o strumentali tipici dell'affezione, la diagnosi di FPIES spesso viene omessa il che, se da un lato comporta il rischio di episodi acuti molto severi, dall'altro fa sì che il bambino sia esposto a un iter diagnostico il più delle volte superfluo e invasivo.

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, benché siano stati segnalati casi a esordio più tardivo, in età pediatrica e persino in età adulta^{1,2}. L'esordio è nella maggior parte dei casi *acuto*, con una latenza tipica di 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento trigger; si verifica alla prima, seconda, terza o addirittura quarta introduzione diretta dell'alimento³ oppure qualora esso venga reintrodotta dopo un periodo di sospensione, o ancora qualora esso non venga assunto quotidianamente^{1,2,4}.

Qualora invece l'assunzione sia regolare e continuativa, 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^{1,2,4}.

La diagnosi di FPIES viene spesso posta con notevole ritardo, sia perché poco conosciuta, sia perché essa pone problemi di diagnosi differenziale con altre forme cliniche, di natura allergica e no, tipiche del neonato e del lattante.

Il ritardo diagnostico tuttavia implica da un lato la ricorrenza e l'ingravescenza degli episodi acuti, l'esecuzione di esami e di manovre inutilmente invasivi, l'utilizzo di terapie inappropriate e l'evoluzione per quanto riguarda le forme croniche in quadri clinici di particolare gravità.

È pertanto di fondamentale importanza che tutte le figure professionali (pediatri di famiglia, operanti nei DEA e nei reparti di degenza) conoscano la malattia

Corrispondenza

Iride Dello Iacono
Unità Operativa di Pediatria
e Allergologia, Ospedale
Fatebenefratelli, Benevento
E-mail: iridedello@hotmail.com

nella sua forma acuta e cronica, al fine di poterla includere nella rosa dei sospetti diagnostici.

Verranno di seguito descritti alcuni casi a diversa presentazione clinica e ne verranno discussi i principali aspetti inerenti l'inquadramento diagnostico.

FPIES acuta: il caso di Akram

Akram ha 7 mesi, è allattato al seno e svezzato dall'età di 5 mesi e mezzo e viene condotto in Pronto Soccorso (PS) per vomito profuso (7 episodi nelle ultime 4 ore), diarrea e iporeattività in apiressia. Posta la diagnosi di "disidratazione in paziente con gastroenterite (GE) acuta", il lattante viene reidratato con soluzione fisiologica (SF) per via parenterale, con rapido e progressivo miglioramento delle condizioni generali. Già dopo 3 ore dall'arrivo in PS, Akram si alimenta al seno senza vomitare e viene dimesso in benessere 48 ore dopo.

Dieci giorni dopo le dimissioni il lattante ritorna in PS per analoga sintomatologia, per cui viene reidratato per via endovenosa (EV), con rapido miglioramento delle condizioni generali, e dimesso con diagnosi di "GE acuta". Vengono prescritti fermenti lattici, latte materno e rimanente dieta povera di grassi, con invio al pediatra curante.

Il mese dopo Akram giunge per la terza volta in PS per vomito, diarrea e lieve iporeattività, con risoluzione della sintomatologia dopo poche ore di reidratazione parenterale.

Altri 3 episodi analoghi (vomiti, diarrea, disidratazione e talora lieve iporeattività) si ripetono con cadenza mensile, sempre con accesso in diversi PS degli ospedali cittadini e sempre con diagnosi di dimissione di GE acuta infettiva. In più occasioni vengono eseguiti esami delle feci (compresi ricerca del sangue occulto, coprocultura, ricerca di Rotavirus e Adenovirus ed esame parassitologico), che risultano sempre negativi. In occasione dell'ultimo accesso tuttavia il pediatra del PS rileva che Akram aveva presentato la sintomatologia dopo aver assunto mezzo vasetto di yogurt e che tutti gli episodi precedenti sembravano correlati all'assunzione di latte o derivati, ivi incluso quello di esordio, comparso dopo la prima introduzione diretta di proteine del latte vaccino (PLV) nella dieta del lattante. Akram viene pertanto inviato ai medici dell'Allergo-

logia nel dubbio di un'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV).

Un'anamnesi personale accurata evidenzia che il primo episodio si era verificato 2 ore dopo la prima introduzione diretta di PLV sotto forma di parmigiano, e che i successivi episodi erano sempre comparsi a distanza di 2-3 ore all'assunzione di LV o derivati, ogniquale volta la mamma provava a reintrodurli nella dieta a distanza dall'episodio di "gastroenterite".

I test allergologici specifici (PBP per il LV e sIgE per latte vaccino e PLV) risultano negativi e in accordo con la mamma, che non è convinta della diagnosi di APLV, si decide di eseguire il test di provocazione orale (TPO) diagnostico, secondo il protocollo per la FPIES (Tab. I).

Tabella I. FPIES: modalità di esecuzione del test di provocazione orale.

Procedura ad alto rischio:

- sede: ospedale (DH, ricovero), sotto controllo medico;
- accesso venoso prima di iniziare la prova;
- pronta disponibilità di tutti i presidi, in primis liquidi (SF, plasma expanders).

Valutazione clinica del paziente

Prelievo per il dosaggio basale dei PMN

Calcolo della dose di alimento iniziale:

- 0,06-0,6 g proteina / kg peso (di solito 0,15-0,3 g);
- dose minore: se sintomi più severi e da basse dosi (o nelle forme atipiche, IgE-positive);
- non superare comunque i 3-6 g di proteina (o 10-20 g di alimento o 100 ml di liquido).

Dividere la dose totale di alimento in 3 parti uguali:

- somministrare ciascuna di esse a intervalli di 15-20';
- se dopo 2 ore dall'ultima dose no sintomi: porzione a dosi normali per l'età [*];
- se no sintomi: osservazione per alcune ore (in genere almeno 4) prima della dimissione;
- se sintomi: osservazione per alcune ore dalla risoluzione (in genere 6) prima della dimissione.

Terapia della reazione

- first-line therapy: rapida idratazione con SF EV (20 ml/kg) a bolo;
- metilprednisolone 1 mg/kg EV u.t., dose massima 60-80 mg;
- adrenalina 0,01 mg/kg in caso di ipotensione ingravescente/shock (ruolo dubbio);
- ondansetron EV (ruolo in fase di definizione).

Esami post-TPO

- conta dei PMN a 6h dalla reazione o alla dimissione in caso di TPO negativo;
- ricerca del sangue occulto/EOS feci (se disponibilità).

[*] questo passaggio, presente nelle precedenti linee-guida, nelle più recenti è stato omissso.

A distanza di 2 ore e mezza dall'assunzione della quarta e ultima dose di latte (dose totale 100 ml di LV) Akram presenta 5 vomiti nell'arco di 1 ora, indi 2 scariche di diarrea accompagnate da lieve iporeattività. Gli esami ematochimici mostrano un'acidosi metabolica con ipoNaemia (128 mEq/L) e una leucocitosi neutrofila (GB 19,8, PMN 11,89) con piastrinosi (PLTs 557000/mm³).

Akram viene trattato con idratazione EV, con risoluzione della reazione dopo circa 1 ora e 45' dall'inizio. Viene pertanto posta diagnosi di FPIES da APLV.

FPIES acuta severa: il caso di Alessio

Alessio ha 6 mesi, assume latte formulato esclusivo dalla nascita e viene condotto in PS per comparsa di un vomito a getto, abbondante, coliche intense e diarrea (due scariche), seguite da pallore intenso, grave letargia e ipostenia, a distanza di circa 3 ore dall'introduzione del primo pasto di divezzamento, a base di crema di riso, mais e tapioca, patata, carota e liofilizzato di agnello (di cui peraltro il bambino ha assunto pochi cucchiaini).

In PS viene posta diagnosi di shock ipovolemico con rilievo di intenso pallore e letargia, ipotermia (t ext 35°C), tachicardia (220bpm), polipnea (FR 60') e lieve desaturazione (sat O₂ 95%). Agli esami dell'urgenza si rilevano acidosi metabolica (pH 7,1, BE -18) e leucocitosi neutrofila (GB 34,75, PMN 23,52); risultano di norma elettroliti, glicemia, coagulazione, enzimi epatici, funzionalità renale, così come l'ecografia dell'addome. Vengono eseguiti prelievi per esami colturali feci, esame delle urine e urocultura ed emocoltura. Trattato con boli di SF EV e con terapia ATB (ceftriaxone) nel dubbio di GE infettiva con screezio settico, il lattante si riprende dopo alcune ore dall'arrivo in PS e viene quindi trasferito a ricovero in Pediatria d'urgenza.

Gli esami colturali eseguiti in PS risultano tutti negativi e l'emocromo e l'EGA si normalizzano ai successivi controlli. Nel corso del ricovero viene proposto un latte formulato delattosato.

Alessio viene dimesso in 9^a giornata con la diagnosi di "shock settico in GE acuta" e prescrizione di mantenere ancora per qualche giorno la formula delattosata e di riprendere poi gradualmente il divezzamento.

A due giorni dalla dimissione, Alessio assume nuovamente un cucchiaino di pasto di divezzamento (a base di crema di riso, mais e tapioca, patata, carota e liofilizzato di pollo), poi si rifiuta di proseguire e a distanza di circa 2 ore presenta un vomito e 3 scariche di diarrea, per cui viene riportato in PS. All'EO appare un po' abbattuto, ma si riprende velocemente; in PS si rilevano FC 155bpm, satO₂ 97% e all'EGA lieve acidosi metabolica compensata. Il lattante viene dimesso con diagnosi di "lieve ricaduta di GE acuta" e con prescrizione di integratore glucosolino, oltre all'indicazione a proseguire con il solo latte formulato delattosato. Nei nove giorni successivi il ritorno a casa il lattante sta bene, per cui viene reintrodotta il latte formulato e dopo alcuni giorni viene ripreso il divezzamento.

A distanza di circa 1 ora dal pasto (a base di crema di riso, mais e tapioca, patata, carota e liofilizzato di pollo), di cui il bambino assume pochi cucchiaini, compaiono vomiti profusi (circa 5-6 episodi) della durata totale di 1 ora e mezza, pallore intenso e persistente, iporeattività e letargia. Il bambino viene nuovamente condotto in PS, ove la scheda di triage riporta il dato clinico di "aspetto settico".

All'EO il medico riporta condizioni generali discrete, lieve iporeattività, pallore, non ipotermia (t ext 36°C), FC 158bpm, satO₂ 98%, addome trattabile, appena dolorabile alla palpazione profonda, mucose appena asciutte. Agli esami è presente acidosi compensata (7,4 pH, -8 EB); emocromo, elettroliti, funzionalità epatica e renale, glicemia, lattato e ammoniemia sono di norma.

Viene subito intrapresa idratazione EV e il bambino viene ricoverato in OBI con diagnosi di "GE infettiva con disidratazione", con pronta ripresa dopo 1h 30' dall'inizio dell'idratazione. La mattina successiva viene trasferito presso un reparto di Pediatria generale, con prescrizione di latte formulato delattosato, cui aggiungere la crema di riso.

Al raccordo anamnestico eseguito all'ingresso emerge tuttavia che tutti gli episodi sembrano correlati all'introduzione nella dieta di alimenti diversi dal latte formulato (con o senza lattosio), che è stato sempre assunto e tollerato anche nell'intervallo tra gli episodi acuti, e nel dubbio di allergia ad alimenti viene richiesta una consulenza allergologica e viene somministrato il solo latte delattosato.

Vengono eseguiti i test allergometrici specifici su cute (Prick-by-Prick, PBP) e laddove disponibili anche su sie-

ro per tutti gli alimenti presenti nei tre pasti di divezzamento (riso, mais, farina di tapioca, patata, carota, pollo, agnello), che risultano tutti negativi.

Vengono pertanto eseguiti i TPO separati per ognuno di essi, a partire dalla carota e procedendo poi con l'agnello, la patata, la tapioca, il pollo, il riso e il mais, tutti negativi tranne che per il mais, la cui assunzione causa la comparsa di sintomi acuti compatibili con la diagnosi di FPIES: un vomito a getto, seguito da altri 2 episodi di vomito nell'arco di un'ora, pianto acuto, indi ridotta reattività e tendenza all'addormentamento, accompagnati da intenso pallore e tachicardia (FC 150-182 bpm), con acidosi metabolica (pH 7,25, BE -8), leucocitosi neutrofila (GB 24,5, PMN 19,3) e lieve piastrinosi (PLTs 640000/mm³). Il lattante viene trattato con idratazione EV e corticosteroidi EV, con risoluzione della reazione dopo circa 2 ore dall'inizio.

Viene pertanto posta diagnosi di FPIES da allergia al mais.

Commento: la diagnosi di FPIES acuta

L'esordio della FPIES è nella maggior parte dei casi acuto, con una latenza tipica di 1-3 ore in media dall'assunzione dell'alimento trigger^{1 2 4}.

Nelle forme più severe i sintomi dominanti sono rappresentati dai vomiti ripetuti e profusi, cui possono associarsi pallore cutaneo, intenso e persistente, ipotonia e letargia, talora accompagnati da ipotermia (25% dei casi), ipotensione (15%) e shock (5-15%). La diarrea, talora mucoematica, è incostante e a esordio più tardivo (5-8 ore in media). Possono essere presenti inoltre una leucocitosi neutrofila, una piastrinosi e un'acidosi con metaemoglobinemia transitoria^{1 2 4}.

La diagnosi può essere particolarmente difficile, non solo per l'ampia varietà di patologie con le quali la FPIES acuta entra in diagnosi differenziale (Tab. II), ma anche perché essa può presentare un ampio range di gravità e di ricorrenza.

Gli errori diagnostici e il ritardo nella diagnosi sono comuni: nella sua casistica, Mehr riporta che il 34% dei lattanti che hanno presentato un episodio acuto di FPIES è stato sottoposto a esami radiologici addominali, il 28% aveva un'aspetto settico e nel 22% dei casi era stato posto il sospetto di una patologia d'interesse chirurgico⁴.

La diagnosi di sepsi in particolar modo è stata quella posta con maggior frequenza in lattanti con FPIES severa giunti in PS⁵, come nel caso di Alessio, men-

Tabella II. FPIES acuta: diagnosi differenziali.

Forme mediche e chirurgiche	<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni gastrointestinali • Sepsi • Nec • Malattia di Hirschsprung • Invaginazione intestinale, volvolo • Stenosi ipertrofica del piloro
Forme di AA gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilassi GI isolata (<i>immediate gastrointestinal hypersensitivity</i>)
Forme sistemiche di AA	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilassi

tre le forme acute lievi possono essere difficilmente differenziabili da un episodio di gastroenterite virale acuta, come è stato il caso di Akram. Gli elementi che possono orientare verso una diagnosi di FPIES possono essere l'apiressia, la negatività o la minima alterazione degli indici di flogosi e degli esami colturali e la rapida restituito del paziente dopo la terapia reidratante e soprattutto dopo l'eliminazione dell'alimento trigger.

La diagnosi è frequentemente misconosciuta in occasione del primo episodio acuto di FPIES, ma il sospetto dovrebbe essere sempre posto in caso di ricorrenza; in tali casi, un'accurata anamnesi alimentare è fondamentale e può consentire di cogliere il nesso temporale tra l'assunzione dell'alimento e la comparsa dei sintomi. Nel caso di Akram essi si sono manifestati sempre a distanza di 2-3 ore dall'assunzione di latte o derivati; nel caso di Alessio invece la latenza si era fatta progressivamente più breve tra un episodio e quello successivo, come talora si osserva nei casi più severi con episodi acuti ricorrenti e ravvicinati.

La dose-soglia (DS) di alimento-trigger è variabile, da tracce⁴ a una porzione adeguata per l'età. In generale le DS più basse caratterizzano i casi più severi, come avvenuto per Alessio, che ha assunto solo 1-3 cucchiaini di pappa prima di manifestare la sintomatologia acuta.

Gli alimenti a 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, ma anche il mais, in causa nella FPIES di Alessio), i pesci (in Italia e in Spagna), l'uovo, il pollame e i legumi^{1 2}. La diagnosi è clinica^{1 2} e si basa su criteri propo-

sti inizialmente da Powell ⁶ e parzialmente integrati e modificati nel tempo da altri autori ^{1 2}. 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. Tale positività sembra essere un fattore prognostico negativo in merito all'acquisizione di tolleranza, oltre a 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 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 ^{7 8}.

In entrambi i casi presentati tuttavia è stato effettuato il TPO diagnostico.

Nel caso di Akram, nonostante i medici fossero convinti della diagnosi di FPIES da APLV, si è reso necessario sottoporre il lattante al test in quanto la madre non era convinta di tale diagnosi e alla dimissione avrebbe sicuramente reintrodotta a domicilio le PLV nella dieta del bambino, esponendolo a un rischio senza dubbio superiore rispetto a quello in corso di una prova controllata in ambiente protetto.

Nel secondo caso la severità e la ricorrenza degli episodi non lasciavano adito a dubbi in merito alla diagnosi di FPIES, ma i sintomi erano stati scatenati dall'assunzione di un mix di alimenti, tutti inseriti per la prima volta nella dieta e alcuni dei quali importanti dal punto di vista nutrizionale e/o comunemente presenti nelle diete dei lattanti, oltre che riportati in percentuale variabile come causa di FPIES (riso, mais, pollo, patata, agnello). È stato pertanto deciso in accordo con i genitori di eseguire i TPO separati per tutti gli alimenti presenti nel pasto, non tanto per confermare la diagnosi di FPIES ma per porre una chiara diagnosi eziologica. È stata una scelta difficile, considerata l'estrema severità dei sintomi all'esordio, su cui si può discutere e sulla quale non sono riportate esperienze in letteratura, ma è stata comunque condivisa e anche richiesta dai genitori di Alessio. Essa ha consentito da un lato di non escludere inutilmente dalla dieta alimenti che si sono dimostrati tollerati (quale il riso, che ci si sarebbe oltre tutto aspettati fosse l'alimento trigger) e dall'altro

di non mantenere inutilmente alta l'attenzione in merito a eventuali assunzioni accidentali.

FPIES cronica: il caso di Francesca

Francesca, di mesi 3 e 1/2, giunge in PS per la comparsa improvvisa di difficoltà respiratoria successiva ad alcuni episodi di vomito alimentare. La piccola, secondogenita, è nata a termine da parto eutocico con PN di 3.500 g ed è stata esclusivamente allattata al seno, presentando un accrescimento regolare. La madre riferisce, fin dai primi giorni di vita, la presenza di frequenti rigurgiti, saltuari episodi di vomito, feci cremose e abbondanti e distensione addominale. L'esame obiettivo all'ingresso mostra una piccola pallida e sofferente, tachicardica, tachipnoica con lievi rientramenti al giugulo e agli spazi intercostali ma con Sat O₂ in aria = 97%. Emocromo, elettroliti sierici, emogasanalisi, esame delle urine, profilo renale ed epatico, PCR e procalcitonina nella norma. Negativa la Rx torace e l'ecografia addome superiore e inferiore. Poiché la bambina rifiuta di succhiare, inizia idratazione per via generale e, dopo 6-8 ore, si assiste al pieno recupero delle condizioni generali. Dopo 24 ore Francesca riprende ad alimentarsi al seno senza più presentare vomito. Persiste diarrea con feci verdastre, liquide e qualche striatura ematica. La ricerca del Rotavirus e Adenovirus nelle feci risulta negativa, come pure la coprocoltura. Si effettua pH-impedenziometria nel sospetto di MRGE che darà esito negativo. Durante la degenza la madre sviluppa un quadro enteritico e, spontaneamente, effettua dieta priva di latte e derivati. Francesca si dimette in quinta giornata in equilibrio clinico con diagnosi di GE virale. Dopo 3 giorni dalla dimissione la bimba ritorna in PS per la ricomparsa di vomito profuso, a getto, incoercibile, diarrea (circa 12-14 evacuazioni al giorno), pallore estremo, ipotonia e ipotensione (PA = 50/30). Si evidenzia iposodiemia e acidosi metabolica. Viene immediatamente reidratata per via parenterale. L'anamnesi mirata pone in evidenza il ritorno della madre a dieta libera da 48 ore, in particolare per l'assunzione di latte e derivati, con ripresa della sintomatologia gastrointestinale della piccola, questa volta con esordio acuto. Si decide di prescrivere alla madre dieta priva di latte e derivati e, nell'arco di 24 ore la piccola riprende le condizioni

generali, scompare il vomito, permane solo diarrea per le successive 48 ore. Si effettuano Skin Prick Test per latte intero, alfa-lattoalbumina, Beta-lattoglobulina e caseina oltre che il Prick by Prick con latte vaccino fresco: negativi. Negative risulteranno anche le IgEs per latte vaccino, alfa-lattoalbumina, beta-lattoglobulina e caseina. L'esame citologico del muco fecale evidenzia un tappeto di eosinofili, oltre che granulociti neutrofili. La determinazione della calprotectina fecale rivela un valore patologico.

Sospettando la relazione causale tra le proteine del latte vaccino, assunte dalla madre e trasmesse attraverso il latte materno e la sintomatologia gastrointestinale presentata dalla piccola, si prosegue con esclusivo allattamento al seno con madre a dieta priva di latte e derivati senza ulteriore sintomatologia degna di nota. A 5 mesi Francesca viene gradualmente svezzata continuando allattamento al seno con madre nutrice a dieta con adeguato supporto calcio-vitaminico.

Commento: la diagnosi di FPIES cronica

La storia di Francesca esemplifica il fenotipo della FPIES cronica che è piuttosto raro. La condizione di enterocolite allergica cronica da latte vaccino è, comunque, conosciuta da molto tempo. Ippocrate, nel IV secolo a.C. aveva già notato che alcuni lattanti, alimentati con latte di mucca, sviluppavano diarrea prolungata, vomito frequente e calo ponderale; tali sintomi si risolvevano prontamente con l'eliminazione dell'alimento dalla dieta. I casi descritti da Gryboski e Powell, in seguito, si riferivano a lattanti che nei primi sei mesi di vita mostravano vomito ricorrente, diarrea ematica e distensione addominale durante l'allattamento con formule a base di latte vaccino. Essi apparivano disidratati e compromessi nello stato generale. Le indagini volte a valutare se fossero affetti da processi infettivi risultavano negative. I bambini miglioravano rapidamente con infusione parenterale di fluidi e formula idrolisata di caseina, ma non con formula a base di soia. La reintroduzione delle proteine del latte vaccino comportava un quadro acuto, costituito da ripetuti episodi di vomito e/o diarrea ed elevazione della conta dei neutrofili circolanti^{9 10}. La FPIES cronica presenta alcune differenze nei dati clinici e di laboratorio rispetto alla forma acuta (Tab. III). Dal punto di vista laboratoristico la FPIES cronica è associata a linfocitosi, eosinofilia e spesso anemia probabilmente secondaria alla malnutrizione^{11 12}. In una serie di 16 lattanti con

Tabella III. Sintomi clinici e di laboratorio nella FPIES acuta e cronica (da Leonard et al., 2012 13, mod.).

Sintomi clinici	
FPIES cronica	FPIES acuta
<ul style="list-style-type: none"> • Vomito intermittente • Diarrea • Letargia • Perdita di peso • Mancato accrescimento • Compromissione stato generale • Diarrea ematica • Distensione addominale • Disidratazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Vomito ripetuto (inizio dopo 1-3 ore) • Letargia • Pallore • Disidratazione • Diarrea (inizio dopo 3-5 ore) • Compromissione stato generale • Diarrea ematica • Distensione addominale • Ipotensione • Temperatura < 36°
Sintomi laboratoristici	
FPIES cronica	FPIES acuta
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Ipoalbuminemia • Linfocitosi • Eosinofilia • Metaemoglobinemia • Sostanze riducenti nelle feci 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofilia > 3.500 cell/ml con picco a 6 ore • Trombocitosi • Elevati leucociti nel succo gastrico • Acidosi metabolica • Leucociti ed eosinofili fecali

FPIES cronica da LV si riportavano valori di albumina sierica < 3 g/dl nel 100% dei pazienti¹¹.

La forma cronica di FPIES è certamente più rara della forma acuta e si osserva in genere in lattanti alimentati o con formule a base di latte vaccino o di soia. La sintomatologia è del tutto corrispondente ai casi descritti da Gryboski e Powell e le manifestazioni cliniche appaiono meno gravi di quelle descritte nella forma acuta e, spesso, intermittenti¹³⁻¹⁵. La FPIES cronica tipicamente è causata dall'ingestione diretta dell'alimento offending, ma sono stati descritti 4 casi in lattanti esclusivamente allattati al seno in cui i sintomi erano legati al passaggio delle proteine del latte vaccino e in un caso della soia attraverso il latte materno. Il caso da noi presentato è il quinto.

Se già la forma cronica di FPIES è considerata piuttosto rara, il quadro clinico da noi descritto, lo risulta ancora di più poiché la sintomatologia si è realizzata mediante il passaggio delle proteine del latte vaccino attraverso il latte materno, evenienza, come abbiamo visto, poche volte segnalata in letteratura. Miceli Sopo ipotizza che, per questa forma di FPIES cronica, sia

necessario il contatto quotidiano e precoce con l'alimento responsabile della sintomatologia, il che spiegherebbe anche la segnalazione prevalente di casi dovuti al latte vaccino, alimento quotidianamente assunto dalla madre nutrice¹⁶.

La diagnosi di FPIES cronica attraverso LM non è affatto facile poiché, almeno nelle forme più lievi, i sintomi appaiono vaghi, non particolarmente preoccupanti. Nel nostro caso, ad esempio, Francesca, pur presentando disturbi gastrointestinali fin dai primi giorni di vita, mostrava un buon accrescimento pondero-staturale e, finché il quadro clinico non è diventato maggiormente impegnativo, non ha allertato in nessun modo né i genitori, né il pediatra curante. Inoltre, durante il primo ricovero, la coincidenza dell'esclusione del latte vaccino dalla dieta materna, aveva portato alla scomparsa dei sintomi dopo pochi giorni e l'ipotesi diagnostica più probabile era stata quella di una GE virale (sintomatologia presentata anche dalla madre) dopo aver escluso processi infettivi batterici, la stenosi ipertrofica del piloro e la MRGE. Ciò rende ragione di quanto sia insidiosa questa diagnosi che, nel nostro caso, è stata possibile solo allorché la sintomatologia è diventata acuta e grave, una volta che la piccola è stata riesposta all'alimento dopo un periodo di sospensione. Una volta sospettata la FPIES cronica, le Linee Guida (LG)⁷ suggeriscono di eliminare l'alimento colpevole dalla dieta del bambino o da quella della madre,

qualora l'alimento sia veicolato dal latte materno per due settimane per poi sottoporre il paziente a TPO in ambiente protetto, tenendo conto della possibilità di scatenare un quadro acuto di FPIES nella quasi totalità dei casi in cui la diagnosi è stata correttamente formulata. Tuttavia, qualora il quadro clinico sia stato particolarmente severo, come nel nostro caso, alcuni Autori sconsigliano di eseguire il TPO diagnostico.

Conclusioni

La presentazione della FPIES varia a seconda se i sintomi si manifestano in forma acuta o cronica. La FPIES acuta si differenzia dalla forma cronica, poiché si presenta con vomito severo, diarrea, letargia, trombocitosi e occasionalmente metaemoglobinemia. Una volta che l'alimento offending viene eliminato dalla dieta, la sintomatologia si risolve in 2-3 giorni. Nella forma cronica i sintomi sono più lievi, costituiti da vomito intermittente e diarrea, perdita di peso, anemia, ipoalbuminemia ed eosinofilia e la risoluzione clinica può impiegare un tempo più lungo. Il precoce riconoscimento della FPIES e l'eliminazione dell'alimento responsabile sono elementi cruciali, per prevenire la ricorrenza e facilitare la risoluzione completa.

Bibliografia

- Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:317-22.
- Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:222-8.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-e64.
- Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:217-21.
- 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.
- Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Summary of the NIAID sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: A practice parameter update 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.
- Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 1967;40:354-62.
- Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
- Hwang JB, Lee SH, Kang YN, et al. Indexes of suspicion of typical cow milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:993-7.
- Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Manifestations, diagno-

- sis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Ann* 2013;42:135-40.
- ¹³ Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:739-45.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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, author reply 873-4.
- ¹⁶ 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.



La gestione dell'anafilassi in P.S.

Maria Angela Tosca¹
Roberta Olcese¹
Salvatore Renna²
Emanuela Piccotti²
Andrea Moscatelli³
Giorgia Brigatti³

¹ U.O.C. Pediatria ad indirizzo pneumologico e allergologico e Centro Regionale Fibrosi Cistica; ² U.O.C. P.S. Medico e Medicina d'Urgenza; ³ U.O.S.D. Centro di Rianimazione Neonatale e Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione

Il progressivo e costante aumento epidemiologico delle malattie allergiche nella fascia pediatrica e soprattutto la crescente complessità e gravità delle manifestazioni cliniche (pazienti poli-allergici con manifestazioni multi-organo o reazioni sistemiche gravi fino all'anafilassi con possibili esiti letali), rendono necessario affinare i percorsi diagnostici e terapeutici. Infatti, al fine di perfezionare le misure di prevenzione primaria e secondaria e l'approccio terapeutico, è sempre più frequente la necessità di ricorrere a iter diagnostici accurati, a tecnologie di diagnostica molecolare e all'utilizzo dei test di provocazione (TPO), come gold standard diagnostico, che richiedono tuttavia estrema perizia, cautela e attenzione, per il possibile rischio di eventi avversi in corso di TPO e percorsi di desensibilizzazione.

Obiettivi

Obiettivo del nostro lavoro è stato quello di organizzare, in collaborazione con altre U.O. (in particolare U.O. Rianimazione e U.O. Pronto Soccorso Medico e Medicina di Urgenza), un percorso comune per il paziente con anafilassi o reazioni sistemiche ad alimenti, farmaci ed anestetici.

Lo scopo è stato quello di affinare l'approccio diagnostico e terapeutico del paziente con anafilassi, in modo tale da essere condiviso ed univoco all'interno dell'Istituto.

Questo dovrebbe ridurre al minimo il rischio di trattamento inadeguato e consentire un'adeguata presa in carico di pazienti, con problematiche allergologiche complesse, (poli-allergia respiratoria, alimentare, da farmaci e/o imenotteri) a rischio di ulteriori episodi di anafilassi.

Metodi

Abbiamo esaminato le ultime Linee Guida Internazionali sull'argomento e questo ci ha consentito di stilare una Flow Chart, che ha ricevuto il contributo dei colleghi del Pronto Soccorso, spesso i primi ad essere coinvolti nella gestione del bambino con anafilassi, della Pneumologia ed Allergologia e dei colleghi della Rianimazione, per quanto riguarda la gestione del paziente non responsivo al trattamento o in shock anafilattico.

Corrispondenza

Maria Angela Tosca
Centro Malattie Allergiche, IRCCS
Ist. G. Gaslini
via Gerolamo Gaslini, 5
16147 Genova
E-mail: MariangelaTosca@gaslini.org

Discussione

Il nostro lavoro ha incontrato alcune difficoltà nella rivalutazione dell'approccio terapeutico comunemente adottato nella gestione dell'anafilassi, spesso trattata in prima istanza con terapia antistaminica e steroidea sistemica.

Su questa problematica, abbiamo operato per implementare l'applicazione delle Linee Guida, che vedono nella somministrazione di adrenalina per via i.m. il gold standard del trattamento.

Abbiamo inoltre ritenuto prioritario elaborare uno schema semplice, corretto e di facile lettura, che consentisse al personale medico e infermieristico (triage) all'interno dell'Istituto, il riconoscimento precoce del paziente con anafilassi o di quello con sintomatologia più sfumata, ma a rischio di evoluzione peggiorativa verso l'anafilassi.

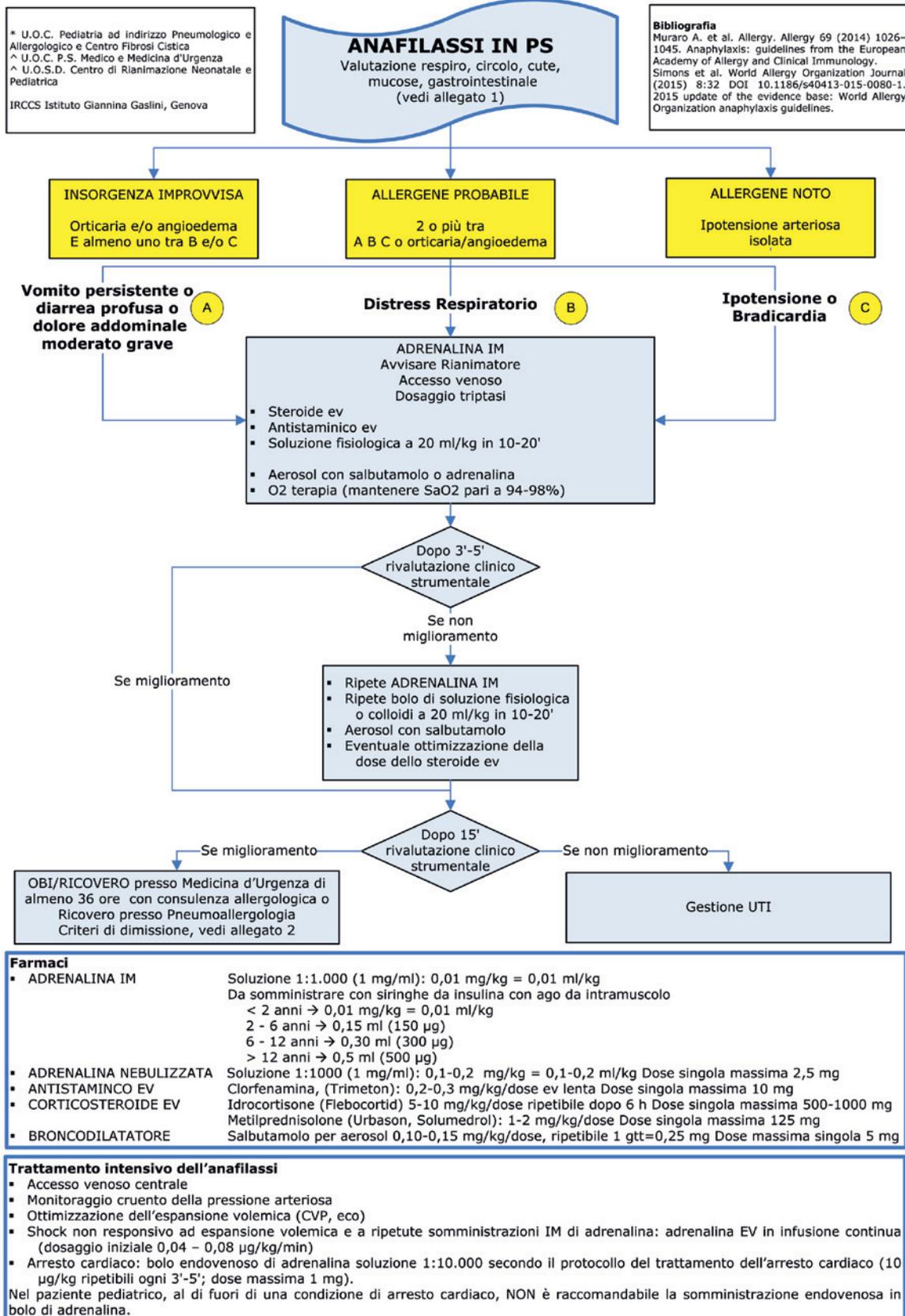
Questo perché, oltre al P.S. e al Reparto di Pneumo-Allergologia, sono molteplici i reparti dove si può sviluppare un quadro di anafilassi, non dimenticando il rischio elevato nelle sale operatorie o durante manovre diagnostiche in sedazione o con mezzi di contrasto.

Il nostro lavoro è stato poi ulteriormente elaborato e approvato nell'ambito del Comitato del Dipartimento di Emergenza, in cui confluiscono i rappresentanti di tutte le U.O. dell'Istituto. È stato inoltre argomento di riunioni all'interno del percorso Joint Commission, del Centro di Controllo Direzionale e Qualità delle prestazioni, con la successiva presentazione della Flow

Chart in alcuni corsi, in cui sono stati coinvolti anche i colleghi della U.O. 118 di Genova e la successiva sua pubblicazione in "intranet", accessibile da parte di tutti gli operatori dell'Istituto.

Bibliografia di riferimento

- Deakin CD, Morrison LJ, et al. Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 8: Advanced life support: 2010. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010;81:e93-e174.
- De Caen AR, Kleinman ME, Chameides L, et al. Paediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 10: Paediatric basic and advanced life support: 2010. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010;81:e213-e259.
- Dhami S, Panesar SS, Roberts G, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014;69:168-75.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- Simons FE, Sampson HA, et al. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1125-31.



ALLEGATO 1

Anafilassi è altamente probabile quando 1 dei seguenti 3 criteri è soddisfatto:

- A. Insorgenza** acuta del disturbo (minuti o poche ore) con coinvolgimento della **cute**, delle **muose** o di entrambe (ad esempio orticaria generalizzata, prurito, rash, edema della lingua, labbra, ugola) **E almeno 1 dei seguenti**:
- *compromissione respiratoria (ad esempio dispnea, broncospasmo, stridore, ipossia);*
 - *compromissione cardiovascolare (ipotensione, collasso, ipotonia).*
- B. 2 o più dei seguenti** criteri che avvengano dopo (minuti, poche ore) la **esposizione a un probabile allergene** per il paziente:
- *coinvolgimento cutaneo o mucoso (orticaria generalizzata, prurito, rash, edema);*
 - *compromissione respiratoria (ad esempio dispnea, broncospasmo, stridore, ipossia);*
 - *compromissione cardiovascolare (ipotensione, collasso);*
 - *sintomatologia gastrointestinale persistente (dolore addominale colico, vomito).*
- C. Ipotensione** insorta dopo (minuti, poche ore) la esposizione a un **allergene noto** per il paziente:
- da un mese a 1 anno → <70 mmHg;
 - da 1 anno a 10 anni → < 70 + [2 x età] mmHg;
 - da 11 a 17 anni → < 90 mmHg.

ALLEGATO 2

- **Pazienti dimissibili se:**
stabilità clinica da almeno 24 ore;
esami allergologici e visita allergologica effettuata;
prescrizione di adrenalina auto-iniettabile e istruzioni scritte per il suo utilizzo;
avvenuta ricezione del programma terapeutico-educativo.
- **Terapia domiciliare consigliata** (da valutare in base alle condizioni cliniche):
cetirizina orale per 10 giorni;
steroidi orali per 3 giorni in mono somministrazione al mattino;
in caso di coinvolgimento respiratorio aerosolterapia domiciliare con salbutamolo e budesonide per 7-10 giorni.

Richiesta di visita ambulatoriale allergologica con urgenza di tipo "B" (entro 10 giorni) per:

Valutazione esami effettuati durante il ricovero con riscontro o eventuale conferma di una sensibilizzazione all'allergene.
Indicazioni terapeutiche specifiche.
Ottimizzazione della gestione dell'asma e di eventuali patologie concomitanti.



About molds

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

Auro Della Giustina¹
Alice Vignoli²
Mariangela Bosoni³
Maria Antonia Brighetti⁴
Massimo Landi⁵
Giuliana Ferrante⁶
Alessandro Travaglini³
Salvatore Tripodi⁷
(coordinatore)

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

Parole chiave:
**miceti, patologie vie aeree,
profilassi ambientale**

Corrispondenza

Auro Della Giustina
Servizio Sanitario Nazionale,
Pediatra di Famiglia
Fornovo Tarò (PR)
E-mail: aurodella@alice.it

Abstract

I funghi provocano talora disturbi dell'apparato respiratorio e sebbene alcuni semplici provvedimenti possano rivelarsi determinanti per prevenirne lo sviluppo in ambiente domestico, la loro ubiquità fa sì che essi si sviluppino sia outdoor che indoor. Un fattore predisponente allo sviluppo di asma bronchiale è la sensibilizzazione allergica, mentre l'inquinamento ambientale gioca un altro ruolo di rilievo anche nelle altre patologie legate all'esposizione a muffe: l'aspergillosi broncopulmonare allergica, la rinosinusite, la sick building syndrome e la sindrome da polveri organiche tossiche. L'immunoterapia specifica, in virtù del suo ormai accertato potere desensibilizzante, rappresenta un valido presidio terapeutico, specie in età pediatrica, con valenza preventiva proprio dello sviluppo di asma.

Introduzione

I funghi o miceti rivestono un ruolo essenziale nell'ecosistema, specie attraverso il riciclaggio di enormi quantitativi di rifiuti organici; tutto questo è favorito in modo determinante dalla loro ubiquità, essendo presenti nel terreno, nell'acqua, nell'aria come in qualunque ambiente interno, sia direttamente, sia sotto forma di spore.

La diffusione dei miceti nell'ambiente avviene essenzialmente tramite spore, la cui presenza è significativamente maggiore in condizioni ambientali ottimali, tendendo a svilupparsi a temperature comprese tra i 10° e i 35 °C, specie qualora nell'aria sia presente un idoneo tasso di umidità.

Alle nostre latitudini, poi, le concentrazioni più elevate di spore si presentano nel periodo estivo-autunnale, quando maggiore è la presenza di detriti vegetali nell'ambiente ¹.

Nonostante i miceti siano responsabili di diverse patologie, bisogna sottolineare come raramente essi rivestano un ruolo di patogeni "significativi" per gli esseri umani; infezioni fungine superficiali della pelle e delle unghie sono infatti relativamente comuni in individui normali, ma sono facilmente trattate e generalmente si risolvono senza complicazioni. Infezioni fungine gravi di tessuti più profondi sono rare e per lo più limitate a persone con sistema immunitario compromesso ².

I disturbi a carico dell'apparato respiratorio indotti dalle muffe si possono esprimere sia con modalità immunomediata, sia attraverso una varietà di altri meccanismi patogenetici non ancora del tutto conosciuti; negli ultimi tempi si è assistito a un costante e preoccupante aumento di sensibilizzazione ad *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium* e *Aspergillus*, con conseguente proporzionale

maggior rischio per la salute delle vie respiratorie di bambini e adulti ³ (Fig. 1).

La sensibilizzazione a miceti atmosferici come *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* rappresenta un fattore di rischio aumentato per lo sviluppo di asma bronchiale, con numerose evidenze, a supporto di una correlazione tra sensibilizzazione e prevalenza, ma anche severità, dell'asma ^{4,5}.

I funghi, ubiquitari nel nostro ambiente, possono talora provocare disturbi dell'apparato respiratorio; la sensibilizzazione allergica è fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale.

Quali miceti e dove

Le comuni abitazioni possono subire una contaminazione di miceti anche fino a una percentuale che sfiora il 50%. C'è una relazione stretta tra concentrazione di miceti e alto tasso di umidità nelle abitazioni, specie qualora ci sia ristagno di acqua sulle superfici (condensa, infiltrazioni, danni da acqua ecc) ed è stato osservato un maggior indice di contaminazione fungina nelle case rurali (68%) rispetto a quelle urbane (49%: $p < 0,05$) ⁶.

Le specie di micofiti più frequentemente patogene per l'uomo sono *Alternaria* (la più presente), *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Epicoccum*, *Penicillium*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Memnoniella* e *Stachybotys atra* (Fig. 2).

Alternaria, fungo deuteromiceto, è causa delle macchie nere ben visibili sulla frutta e sulle piante, comprese le spighe del grano. Pur essendo una muffa prevalentemente outdoor, le spore di *Alternaria* possono essere presenti anche negli ambienti chiusi: una concentrazione di spore fino a 75000/m³ può associarsi a una concentrazione indoor fra 0 e 280/m³ ⁷.

Da un punto di vista allergologico *Alternaria alternata* risulta la specie più rilevante, con una presenza di spore nell'ambiente che si avvicina al 15% del totale delle spore presenti, specie nei periodi caldo-umidi, a fine estate o inizio autunno; il suo allergene principale, Alt a 1, è il più strettamente correlato alla virulenza e patogenicità della muffa ed è considerato il responsabile dell'asma, soprattutto in età pediatrica. *Alternaria* è ritenuta responsabile di iperreattività bronchiale nei sensibilizzati, nonché indicata come un sicuro fattore di rischio per lo sviluppo e la persistenza di



Figura 1. Cladosporium.

asma; a questo allergene sono attribuiti gravi episodi di broncospasmo e distress respiratorio, a volte anche fatali; pazienti con crisi asmatiche severe dovrebbero perciò essere sempre testati per eventuale sensibilità all'*Alternaria* ⁸.

L'inquinamento ambientale da traffico veicolare costituisce un fattore aggravante le patologie respiratorie allergiche, principalmente attraverso danni citotossici e funzionali a livello delle vie aeree legati a meccanismi di stress ossidativo e ai conseguenti fenomeni



Figura 2. Penicillium.

infiammatori⁹; un recente studio ha dimostrato che elevate concentrazioni di CO₂ inducono un aumento della sporulazione del fungo *Alternaria*, suggerendo che l'esposizione a inquinanti ambientali possa agire come concausa nel rischio di aumentata sensibilizzazione allergica¹⁰.

Anche l'inquinamento degli ambienti indoor, visto che vi si trascorre la maggior parte del tempo nei Paesi Occidentali, è determinante per la salute, e la qualità dell'aria dipende da fattori esterni e interni. Il fumo di sigaretta, l'umidità e la presenza di allergeni, tra cui le muffe, rappresentano i principali fattori di rischio per l'asma in età pediatrica¹¹.

L'esatta incidenza nella popolazione della sensibilità per *Alternaria* è variabile a seconda delle caratteristiche climatiche e delle zone geografiche, potendo arrivare anche al 25% dei pazienti sintomatici. Dati del 1998 indicavano, per l'Italia, una prevalenza media del 10,4% (da 1,8% a Torino a 29,3% a Cagliari) di sensibilizzazione ad *Alternaria*¹².

Dai dati di una recente meta analisi, dopo *Alternaria*, il *Cladosporium herbarum* e l'*Aspergillus fumigatus* sono le altre muffe maggiormente presenti nelle abitazioni dei pazienti asmatici con sensibilizzazione a miceti¹³. *Aspergillus*, in particolare, sta assumendo una grande importanza nella patologia broncopolmonare, potendosi rendere responsabile, oltre che delle patologie già descritte, anche di forme di aspergillosi disseminate, di aspergillomi e di aspergillosi bronchiali semplici o ostruttive, di infezione pleurica e polmonite cronica eosinofila¹⁴; questi sintomi sarebbero dovuti alle micotossine contenute nelle spore fungine, oltre che a componenti della parete dei miceti e degli altri microrganismi contenuti in queste polveri, e alle endotossine batteriche.

Le muffe si sviluppano sia outdoor sia indoor e l'inquinamento ambientale rappresenta un fattore aggravante le patologie correlate alla loro esposizione.

Patologie respiratorie indotte da muffe

L'asma è caratterizzata da ostruzione bronchiale reversibile risultata dalla flogosi delle vie respiratorie, con formazione di edema, contrazione delle cellule musco-

lari lisce bronchiali e produzione di muco. L'epitelio della mucosa bronchiale del paziente asmatico presenta alcune alterazioni, che esitano in una difettosa funzione di barriera.

Una varietà di tipi cellulari sono coinvolti in questo processo, con produzione di citochine proinfiammatorie e altri mediatori come l'istamina e i leucotrieni, che contribuiscono al danno della mucosa, il che porta, in ultima analisi, alla iperreattività bronchiale. Queste vie aeree cronicamente infiammate possono occludersi in acuto in seguito a numerosi *triggers*, come le infezioni, l'esposizione ad allergeni, l'assunzione di FANS, l'esercizio fisico, l'esposizione a irritanti come il fumo o esalazioni anche in ambito professionale.

I micofiti possono essere coinvolti anche nello sviluppo di rinosinusite cronica, la cui eziologia e patogenesi non sono ancora del tutto conosciute. È stata descritta un'associazione, in alcuni tipi di rinosinusite cronica, tra funghi e infiammazione cronica eosinofila delle vie aeree; questi casi sono definiti come rinosinusite micotica allergica¹⁵. *Alternaria* sarebbe in grado di inibire la risposta Th1 a livello delle vie respiratorie, aumentando la suscettibilità alle infezioni virali, che possono essere causa di esacerbazioni di asma e di peggioramento clinico della rinosinusite cronica; la modalità con cui questo effetto si realizza sembra essere la soppressione dei TLR-3 (*Toll-like receptors*) delle cellule dendritiche, che si traduce in una riduzione della produzione di IFN- β , quindi una riduzione dell'attività dell'immunità innata¹⁶.

L'inalazione continuativa di spore o componenti volatili dei funghi presenti nell'aria può causare:

- reazioni di I tipo (sec. Gell e Coombs), da ipersensibilità immediata: sono le reazioni allergiche mediate da IgE, nei confronti delle spore fungine;
- reazioni di tipo II e III, legate a ipersensibilità di tipo misto, sia immediata che ritardata, come l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA);
- reazioni da immunocomplessi, di tipo III, come l'alveolite allergica estrinseca (EAA) o pneumopatia da ipersensibilità (*farmer's lung*).

Recentemente le spore fungine sono state incluse tra i microrganismi responsabili di quel corteo di disturbi aspecifici noti come *sick building syndrome*¹⁷.

I micofiti ambientali sono in grado di produrre sostanze con effetti patogeni sugli organismi vegetali: *Alternaria* produce oltre 70 micotossine diverse e alcune di esse possono essere nocive anche per l'uomo. Le micotossi-

ne di *Alternaria* sono state isolate in molti frutti (pere, mele, fragole ecc), verdure (pomodori, carote) e tuberi (patate), così come in prodotti industriali preparati con materie prime contaminate (succhi di frutta, conserve ecc). Alcune micotossine si sono dimostrate teratogene e mutagene in vitro, e alcuni Autori hanno messo in relazione il consumo di alimenti contaminati con alcune varietà di neoplasie, come quella dell'esofago¹⁸, ma il potere carcinogenico non è mai stato dimostrato in modo univoco su modelli animali.

Spore di funghi di campo, come *Alternaria*, ma anche *Cladosporium*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Mucor*, associati prevalentemente a colture di cereali, sono attualmente ritenute responsabili della *Sindrome da polveri organiche tossiche* (ODTS), molto comune proprio nei lavoratori esposti all'inalazione di polveri di cereali e fieno. La sindrome, simile all'alveolite allergica estrinseca, è caratterizzata da malessere, febbre, mialgie e flogosi bronchiale¹⁹.

Particelle submicroniche dei miceti sono state recentemente suggerite come potenziale fattore aggravante gli effetti dannosi delle muffe ambientali²⁰, in virtù delle loro piccole dimensioni, che consentono di rimanere aerodisperse più a lungo e di raggiungere le vie aeree più piccole, e al loro potenziale antigenico.

Queste particelle submicroniche contengono allergeni, micotossine e (1,3)-beta-D-glucano, ma il ruolo di queste particelle nelle patologie correlate alle muffe è poco caratterizzato.

I micofiti patogeni secernono una varietà di proteasi²¹, di cui alcune, in particolare le serin-proteasi, sono associate all'asma bronchiale²². Studi hanno dimostrato che le serin-proteasi di *Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata* inducono la produzione di IL-8 e IL-6^{23,24} e causano il distacco delle cellule epiteliali²⁵, per mezzo di attivazione dei recettori PAR-2 (recettore attivato dalle proteasi), che si sono dimostrati essere up-regolati nell'epitelio bronchiale dei pazienti asmatici²⁶. Questo meccanismo è simile a quello, già noto, attraverso cui agiscono le serin-proteasi degli acari²⁷, e dello scarafaggio²⁸, che sono in grado di provocare un danno di barriera cutanea clivando le *tight junctions* tra le cellule epiteliali. Si ritiene inoltre che il clivaggio del recettore PAR 2 da parte delle proteasi di *Alternaria* sia responsabile del rilascio, da parte delle cellule epiteliali, della linfopoietina stromale timica²⁹, TSLP, citochina proinfiammatoria che avrebbe un ruolo centrale nello sviluppo dell'asma bronchiale,

attirando cellule infiammatorie nel sito di produzione. L'attività proteasica dei micofiti, infine, agisce anche come adiuvante del processo di sensibilizzazione allergica³⁰.

L'asma può quindi rappresentare un'esagerata risposta ad acari, muffe, scarafaggi³¹.

Tra le patologie principali, oltre all'asma bronchiale e all'aspergillosi broncopolmonare allergica, troviamo la rinosinusite, la *sick building syndrome* e la sindrome da polveri organiche tossiche.

Micofiti: identificazione e misure di profilassi

La presenza delle muffe nell'ambiente domestico si può apprezzare anche visivamente, ove esse si organizzino per formare la classica "patina", ma questa identificazione "soggettiva" non permette di identificare e quantificare le specie fungine presenti, cosa che attualmente risulta possibile tramite varie metodiche (micali prelevati su nastri e messi poi in coltura, appositi campionatori con trasferimento successivo su vetrini, salviette elettrostatiche).

Negli ultimi tempi, poi, grazie alle misurazioni dei componenti volatili microbici (mVOC), si è ottenuto l'importante risultato di isolare la presenza di miceti non visibili a una ispezione diretta³².

A fronte di tutto questo, non altrettanto facile risulta tuttora l'identificazione delle sedi di produzione delle spore, potendo esse crescere sia negli alimenti non ben conservati (pane, pomodori, frutta) sia in altri materiali da arredamento o di uso personale, come carte da parati, indumenti in cotone e lana, nonché in oggetti di plastica e cuoio.

Altre frequenti sedi di contaminazione e proliferazione fungina sono i moderni condizionatori e deumidificatori domestici, apparecchi dove le spore facilmente attecchiscono e si sviluppano.

Ne consegue che le norme di prevenzione riguardo lo sviluppo di muffe nelle abitazioni, saranno costituite da:

- evitare tappezzerie, di carta o stoffa;
- pulire con scrupolo zone sedi di condensa (es. frigorifero) nonché di polvere, specie usando prodotti efficaci come l'ipoclorito di sodio (candeggina) e la formaldeide (Lysoform®), anche per la detersione delle pareti lavabili e piastrellate. L'uso di ipoclorito

di sodio riduce l'allergenicità delle proteine dei micofiti ³³;

- c) accertarsi periodicamente del buon funzionamento e della pulizia di condizionatori e deumidificatori, effettuando anche regolari controlli professionali;
- d) procedere a una quotidiana aereazione degli ambienti domestici (la maggior parte delle specie fungine pare presentare notevole difficoltà a crescere in ambienti ove il tasso di umidità relativa sia al di sotto del 60%);
- e) evitare di tenere in casa piante verdi in grandi quantità;
- f) controllare costantemente il tasso di umidità dell'appartamento, intervenendo eventualmente con deumidificatori, qualora l'umidità dovesse salire oltre il 65% ³⁴.

Anche i fattori climatici esterni influenzano in modo determinante la presenza di muffe negli ambienti *indoor* potendo, come si è detto, gli allergeni fungini provenire sia dall'ambiente esterno che dallo stesso ambiente interno; nelle regioni dove il tasso di umidità dell'aria è più persistentemente elevato, la sensibilizzazione agli allergeni fungini della popolazione sarà di conseguenza maggiore (Fig. 3).

Alcuni semplici provvedimenti possono rivelarsi utili per prevenire lo sviluppo di muffe nell'ambiente domestico.

Immunoterapia specifica per micofiti

L'immunoterapia specifica è sicura ed efficace, ma i dati sui risultati per quanto concerne i micofiti, in particolare *Alternaria*, sono piuttosto scarsi. La maggior parte degli studi pubblicati focalizza su *Alternaria* e *Cladosporium*, ma ci sono pochi *trials* controllati per stabilire l'efficacia dell'ITS per micofiti ³⁵.

La produzione di materiale allergenico per la diagnosi e la terapia dell'allergia a muffe rimane problematica, particolarmente riguardo a complessità, variabilità e stabilità degli estratti. La qualità degli estratti disponibili in commercio è piuttosto bassa, e alcuni studi hanno dimostrato che esiste un'ampia variabilità dell'incidenza di positività ai *prick test* in soggetti con verosimile sensibilizzazione a micofiti, a seconda dell'estratto usato. Alcuni problemi relativi alla standardizzazione degli estratti riguardano la variabilità intrinseca dei funghi; la loro capacità di adattarsi a diverse condizioni



Figura 3. *Alternaria*.

ambientali, con un alto tasso di mutazioni somatiche, fa in modo che ogni colonia sia lievemente differente dalle altre. Inoltre, i funghi possiedono quantità abbondanti di determinanti carboidratici, che possono essere dotati di potenziale antigenico: pertanto un'estrazione e purificazione concentrata sulle proteine può far perdere gli allergeni carboidratici.

Sono stati fatti anche tentativi di produrre estratti standardizzati titolando il contenuto negli estratti di allergeni maggiori: Alt a1 per *Alternaria*, Asp f1 per *Aspergillus*. Uno studio condotto dall'Università della Virginia ha mostrato maggiore contenuto in allergeni maggiori dell'estratto di *Alternaria*, comparato a quello di *Aspergillus* ³⁶.

A causa dell'attività proteasica intrinseca degli estratti di acari della polvere e di micofiti, tali estratti non andrebbero miscelati con altri allergeni, ad esempio di pollini; in particolare, l'estratto di *Alternaria* pare essere il più potente nell'inattivare proteoliticamente gli altri estratti, e per tale motivo non andrebbe miscelato con altri allergeni. La maggior parte degli studi condotti su questo argomento sono statunitensi, in quanto la produzione di miscele di estratti è più tipica degli USA, mentre in Europa si tende a utilizzare prevalentemente allergeni singoli per l'immunoterapia specifica.

Gli studi sull'efficacia dell'immunoterapia specifica per muffe datano dal 1981, quando uno studio condotto su 13 bambini con iperreattività bronchiale e test allergologici positivi a vari allergeni tra cui le muffe,

impiegando protocolli rush di immunoterapia specifica sottocutanea, mostrò un marcato decremento dell'iperreattività bronchiale in un tempo piuttosto breve dopo l'inizio della terapia ³⁷.

Dopo un lavoro del 1983 dedicato all'ITS per *Alternaria*, che dimostrava la riduzione della severità di asma in un piccolo gruppo di 10 pazienti, nel 1988 uno studio italiano mise a confronto 39 pazienti sensibilizzati ad *Alternaria* trattati con ITS, con 40 pazienti trattati con la terapia convenzionale per asma, senza immunoterapia. I pazienti (di età tra i 5 e i 14 anni) furono trattati per tre anni; l'80% dei pazienti trattati con la dose maggiore di allergene mostrarono eccellenti risultati, contro solo un 5% di quelli trattati con la dose più bassa. L'87,5% dei pazienti trattati senza ITS mostrò invece un peggioramento dell'asma. Non furono registrati eventi avversi sistemici, ma solo alcuni casi di reazione locale. Lo studio concluse che l'efficacia dell'immunoterapia specifica per *Alternaria* dipendeva, più che dalla durata della terapia, dalla dose cumulativa, pertanto raccomandava l'impiego della più alta dose tollerata ³⁸.

Nel 1990, Horst et al. ³⁹ condussero uno studio in doppio cieco randomizzato controllato contro placebo su 24 pazienti, adulti e bambini, con storia di rinite e /o asma e sensibilizzati ad *Alternaria*, trattati con un estratto standardizzato: 13 pazienti ricevettero il *verum*, 11 pazienti il placebo, per un tempo di un anno. Il *symptom medication score* nel gruppo dei trattati fu significativamente più basso rispetto al gruppo del placebo. Interessante il fatto che in questo studio, per la valutazione dei risultati, fu condotto un *challenge* nasale nei due gruppi, che evidenziò una più alta dose di allergene necessario a indurre i sintomi nel gruppo trattato. Vennero inoltre valutati: la reattività agli *skin prick test*, diminuita nel gruppo trattato, il livello delle IgE specifiche sieriche, che non mostrava significative differenze nei due gruppi, il livello di IgG specifiche per *Alternaria*, che era più elevato nei vaccinati.

Per quanto riguarda *Cladosporium*, nello stesso periodo degli studi su *Alternaria* furono condotti studi anche sull'immunoterapia per questo allergene, con risultati ugualmente buoni; gli autori segnalavano tuttavia una maggiore incidenza di effetti collaterali, dovuta prin-

cipalmente a un protocollo che prevedeva alte dosi di allergene e una metodica cluster a dosi crescenti ⁴⁰.

Più recentemente, uno studio italiano randomizzato in doppio cieco contro placebo condotto nel 2010 su 27 pazienti e relativo all'ITS sublinguale per *Alternaria* ha mostrato decremento dei sintomi nel gruppo trattato con il *verum* ⁴¹, oltre a un decremento nella reattività al *prick test*. Anche in questo lavoro, non sono state evidenziate differenze nei livelli di IgG, mentre i livelli di IgE specifiche per *Alternaria* erano aumentati nel gruppo trattato; lo studio è stato condotto per 10 mesi e l'incremento delle IgE è stato più volte evidenziato nelle prime fasi dell'immunoterapia ⁴².

L'immunoterapia per micofiti appare dunque essere efficace e generalmente ben tollerata, al pari dell'ITS per gli altri allergeni, pur necessitando di un miglioramento nel processo di produzione e standardizzazione degli estratti che, per la natura stessa dei funghi, presenta alcune criticità. In particolare, l'ITS sembra poter rivestire un ruolo di rilievo proprio in età pediatrica, in virtù del potenziale maggiore dei funghi, *Alternaria* in particolare, di indurre l'asma bronchiale e data la capacità ormai assodata dell'immunoterapia specifica di prevenire l'insorgenza di asma nei bambini sensibilizzati e affetti da rinite allergica. Relativamente all'induzione di precipitine da parte dell'estratto di *Alternaria* per immunoterapia specifica, non sono mai stati segnalati casi di alveolite da micofiti scatenate da immunoterapia, anche perché l'allergene dovrebbe essere inalato per indurre queste reazioni. Le precipitine delle alveoliti allergiche estrinseche sono di sottoclasse IgG1, mentre la sottoclasse di Ig indotta dall'immunoterapia specifica è IgG4; in un lavoro del 1976, dove non si fa distinzione fra le sottoclassi di IgG, si segnalavano alcuni casi di induzione di edema nel sito di iniezione, malessere generale e febbre occorsi 4-6 ore dopo l'iniezione di estratto di *Alternaria* per immunoterapia sottocutanea. Nei pazienti che seguivano immunoterapia erano sì identificate precipitine in quantità superiore rispetto ai pazienti che non seguivano l'immunoterapia, ma già allora il fenomeno era ritenuto comune e non costituente controindicazione all'esecuzione di immunoterapia ⁴³. L'immunoterapia specifica rappresenta un valido presidio desensibilizzante, specie in età pediatrica, con valenza preventiva dello sviluppo di asma.

Bibliografia

- 1 Platts-Mills TAE, Solomon WR. Aerobiology and inhalant allergen. In: Allergy in principle and practice. Fourth Edition. Philadelphia: Mosby 1993, pp. 498-513.
- 2 Hardin BD, Kelman BJ, Saxon A. Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med* 2003;45:470-8.
- 3 Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2014. pii: S0091-6749(14)00952-X. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.002. [Epub ahead of print]
- 4 Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615-26 [PubMed]
- 5 Kauffman HF, van der Heide S. Exposure, sensitization, and mechanisms of fungus-induced asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:430-7.
- 6 Moularat S, Hulin M, Robine E, et al. Airborne fungal volatile organic compounds in rural and urban dwellings: detection of mould contamination in 94 homes determined by visual inspection and airborne fungal volatile organic compounds method. *Sci Total Environ* 2011;409:2005-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.02.033.
- 7 Esch RE, Bush RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson JF Jr, Yunginger, Busse W, et al. (Eds.). Middleton's allergy principles and practice, ST Louis: Mosby 2003, pp. 539-55.
- 8 Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria* induced asthma. *J Allergy Immunol* 2004;113:227-34.
- 9 La Grutta S. Esposizione ad inquinanti ambientali ed effetti sulla funzione polmonare ed asma in età pediatrica. *Rass Patol Apparato Respir* 2009;24:2-11.
- 10 Wolf J, O'Neill NR, Rogers CA, et al. Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect* 2010;118:1223-8.
- 11 Ferante G, Malizia V, Antona R, et al. Esposizione ad inquinanti ambientali e rischio di allergie nel bambino. *RIAP* 2013;27(03):8-13.
- 12 Corsico R, Cinti B, Feliziani V, et al. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:71-6.
- 13 Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2014. pii: S0091-6749(14)00952-X. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.002. [Epub ahead of print]
- 14 Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, et al. *Aspergillus*-related lung disease. *Can Respir J* 2005;12:377-87.
- 15 Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:187-94.
- 16 Wada K, Kobayashi T, Kita H. *Alternaria* inhibits double-stranded RNA-induced cytokines productions through TLR-3. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:75-83.
- 17 Zhang X, Sahlberg B, Wieslander G, et al. Dampness and moulds in workplace buildings: associations with incidence and remission of sick building syndrome (SBS) and biomarkers of inflammation in a 10 year follow-up study. *Sci Total Environ* 2012;430:75-81. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.04.040. Epub 2012 May 24.
- 18 Liu G, Qian Y, Zhang P, Dong W, et al. Etiological role of *Alternaria alternata* in human oesophageal cancer. *Chin Med J* 1992;105:394-400.
- 19 Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L. Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest* 1993;103:1202-9.
- 20 Reponen T, Seo SC, Grimsley F, et al. Fungal fragments in moldy houses: a field study in homes in New Orleans and Southern Ohio. *Atmos Environ (Oxf.Engl.:1994)* 2007;41:8140-49.
- 21 Monod M, Capoccia S, Lechenne B, et al. Secreted proteases from pathogenic fungi. *Int J Med Microbiol* 2002;292:405-19.
- 22 Shen HD, Tam MF, Chou H, et al. The importance of serine proteinases as aeroallergens associated with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:259-64
- 23 Kauffman HF, Tomee JFC, van de Riet MA, et al. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1185-93.
- 24 Borger P, Koeter GH, Timmerman JA, et al. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce interleukin (IL)-6 and IL-8 production in airway epithelial cell lines by transcriptional mechanisms. *J Infect Dis* 1999;180:1267-74.
- 25 Leino MS, Loxham M, Blume C, et al. Barrier disrupting effects of *Alternaria Alternata* Extract on bronchial epithelium of asthmatic donors. *PLoSOne* 2013;8:e71278.
- 26 Knight DA, Lim S, Scaffidi AK, et al. Protease-activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:797-803.
- 27 Adam E, Hansen KK, Astudillo Fernandez O, et al. The house dust mite allergen Der p 1, unlike Der p 3, stimulates the expression of interleukin-8 in human airway epithelial cells via a proteinase-activated receptor-2-independent mechanism. *J Biol Chem* 2006;281:6910-23.
- 28 Bhat RK, Page K, Tan A, et al. German cockroach extract

- increases bronchial epithelial cell interleukin-8 expression. *Clin Exp Allergy* 2003;33:35-42.
- ²⁹ Kouzaki H, O'Grady SM, Lawrence CB, et al. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009;183:1427-34.
- ³⁰ Ebeling C, Lam T, Gordon JR, et al. Proteinase-activated receptor-2 promotes allergic sensitization to an inhaled antigen through a TNF-mediated pathway. *J Immunol* 2007;179:2910-7.
- ³¹ Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* 2004;304:1678-82.
- ³² Moularat S1, Hulin M, Robine E, et al. Airborne fungal volatile organic compounds in rural and urban dwellings: detection of mould contamination in 94 homes determined by visual inspection and airborne fungal volatile organic compounds method. *Sci Total Environ* 2011;409:2005-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.02.033.
- ³³ Martyny JW, Harbeck RJ, Pacheco K, et al. Aerosolized sodium hypochlorite inhibits viability and allergenicity of mold on building materials. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:630-5.
- ³⁴ Arundel AV, Sterling EM, Biggin JH, et al. Indirect health effects of relative humidity in indoor environments. *Environ Health Perspect* 1986;65:351-61.
- ³⁵ Coop CA. Immunotherapy for mold allergy. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013. doi: 10.1007/s12016-013-8389-4.
- ³⁶ Vailes L, Sridhara S, Cromwell O, et al. Quantization of the major fungal allergens, Alt a 1 and Asp f 1, in commercial allergenic products. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:641-6.
- ³⁷ Goldstein GL, Chai H. Efficacy of rush immunotherapy in decreasing bronchial sensitivity to inhaled antigens in perennial childhood asthma. *Ann Allergy* 1981;47:333-7.
- ³⁸ Cantani A, Businco E, Maglio A. *Alternaria* allergy: a three-year controlled study in children treated with immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 1988;16:1-4.
- ³⁹ Horst M, Hejjaoui A, Horst V, et al. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* ex-tract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
- ⁴⁰ Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41:507-19.
- ⁴¹ Cortellini G, Spadolini I, Patella V, et al. Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:382-6.
- ⁴² Marucci F, Sensi L, Incorvaia C, et al. Specific IgE response to different grass pollen allergen components in children undergoing sublingual immunotherapy. *Clin Mol Allergy* 2012;10:7.
- ⁴³ Busse WW, Storms WW, Flaherty DK, et al. *Alternaria* IgG precipitins and adverse reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:367-72.



La vaccinazione del bambino allergico a sostanze contenute nei vaccini

a cura della Commissione
Farmaci Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹
Paolo Bottau²
Silvia Caimmi³
Giuseppe Crisafulli⁴
Lucia Liotti⁵
Diego Peroni⁶
Francesca Saretta⁷
Mario Vernich⁸
Carlo Caffarelli⁹ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² UOC Pediatria, Ospedale di Imola; ³ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS-Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁵ UOC di Pediatria, Ospedale di Senigallia; ⁶ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Ferrara; ⁷ UOC di Pediatria, Ospedale di Palmanova; ⁸ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate, Milano; ⁹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Parma

Parole chiave:
**allergia a vaccini,
prevenzione, antigeni
vaccinali**

Corrispondenza

Carlo Caffarelli
Università di Parma
E-mail: carlo.caffarelli@unipr.it

Abstract

Diverse sostanze contenute nei vaccini possono causare reazioni di ipersensibilità, locali o sistemiche, potenzialmente gravi (es. anafilassi, orticaria generalizzata, wheezing, edema della glottide, dispnea, ipotensione, shock). Le reazioni allergiche a vaccini possono essere causate da diversi antigeni comprendenti antigeni vaccinali, proteine derivate dai terreni di coltura, agenti antimicrobici, conservanti, stabilizzanti, o altre componenti del vaccino. I bambini che hanno presentato una sospetta reazione allergica ad una componente del vaccino devono essere valutati da un allergologo per eseguire un adeguato iter diagnostico che individui la componente allergizzante e per i necessari consigli riguardanti le future vaccinazioni.

Introduzione

Negli ultimi anni si è progressivamente affermata la necessità di rimuovere tutti gli ostacoli posti all'esecuzione delle vaccinazioni per garantirne la somministrazione a tutti. La presenza di allergia ad un componente del vaccino, diversa dalla sostanza attiva, è una frequente evenienza e costituisce un importante fattore di rischio per la comparsa di reazioni allergiche post vaccinali ¹.

Il medico vaccinatore deve, quindi, conoscere l'esatta composizione dei vaccini e delle relative componenti allergizzanti. Tali componenti possono essere distinte in tre grandi categorie: antigeni derivanti dal terreno di coltura (uova, latte, lievito); eccipienti tra cui gli stabilizzanti: zuccheri (destrano, lattosio, saccarosio), aminoacidi (glicina, sali dell'acido glutammico) e proteine (gelatina, sieroalbumina umana), i conservanti utilizzati per prevenire le contaminazioni batteriche e/o fungine (thimerosal, fenossietanolo, antibiotici) e gli adiuvanti; contaminanti, come il lattice ². In caso di anamnesi di allergia ad una componente vaccinale va accertato se sia stato seguito un corretto iter diagnostico, in quanto può accadere che l'allergia sia solo sospettata dai genitori, senza essere mai stata indagata. La specificità di tale valutazione rende opportuno che ogni medico vaccinatore disponga di un allergologo pediatra di riferimento, al quale potersi rivolgere per consigli o approfondimenti diagnostici. È importante che con l'anamnesi prevaccinale si indaghi sulla presenza di eventuali altre malattie allergiche o di patologie come asma grave o anafilassi non legata a pregresse vaccinazioni che possono rendere il bambino a rischio di reazioni postvaccinali e costituiscono indicazione all'ambiente protetto ³.

In questo articolo prenderemo in considerazione i rischi che determinate vaccinazioni possono comportare in bambini con allergia conosciuta a un compo-

nente vaccinale, e illustreremo le principali modalità di comportamento pratico che il medico vaccinatore deve avere nel bambino a rischio di reazioni allergiche da vaccino.

Il rischio del bambino con allergia all'uovo

L'allergia alle proteine dell'uovo rappresenta l'allergia alimentare più frequente nel bambino, insieme a quella al latte vaccino⁴. Il rischio della vaccinazione deriva dal fatto che i vaccini contro morbillo-rosolia-parotite (MPR), influenza, febbre gialla e rabbia possono essere coltivati su embrioni/fibroblasti di pollo e contenere quantità variabili di proteine dell'uovo. Le concentrazioni delle proteine dell'uovo nei vaccini variano in funzione del terreno di coltura (essendo molto minori nei vaccini coltivati nei fibroblasti di embrione di pollo che in quelli coltivati in cellule embrionate), del tipo di vaccino considerato e anche del lotto (le concentrazioni nel lotto non vengono purtroppo indicate nelle preparazioni commerciali). Le concentrazioni di proteine dell'uovo (per la maggior parte costituite da ovalbumina) presenti attualmente nei vaccini in commercio, sono comunque inferiori (anche di molto) a 2 µg/ml, che rappresenta la concentrazione massima attualmente consentita in Europa⁵. Questa concentrazione si è dimostrata sicura anche nei pazienti che sviluppano anafilassi dopo l'assunzione di uovo e quindi il rischio di reazione allergica da vaccino nei soggetti con allergia ad uovo di qualsiasi gravità appare più teorico che reale⁶. Tuttavia va considerato che la sicurezza di tale concentrazione è stata studiata per somministrazione delle proteine dell'uovo per via orale e non ci sono studi che riguardano la loro somministrazione per via parenterale.

In letteratura esistono poche segnalazioni di reazioni allergiche immediate al vaccino MPR; la prima risale al 1980. La prevalenza di reazioni immediate al vaccino MPR in USA è di 1 caso per milione di dosi⁷⁻⁴⁰. È interessante notare che la maggior parte delle reazioni allergiche al MPR si presenta però in soggetti senza allergia all'uovo; è quindi molto probabile che altre componenti del vaccino (in particolare la gelatina) possano rappresentare la vera

causa della reazione di ipersensibilità⁴¹. I dati attualmente disponibili indicano infatti, che la vaccinazione con MPR non è a maggior rischio di reazione di ipersensibilità immediata in bambini con allergia ad uovo rispetto ai non allergici. I dati ottenuti da 34 studi⁴² eseguiti tra il 1966 e il 1999 che includevano 1803 bambini allergici all'uovo vaccinati per il morbillo, hanno riportato reazioni locali o sistemiche nell'1,6% delle dosi, nessuna fatale. Soltanto per 3 delle sistemiche vi era adeguata documentazione dell'accaduto e in tutti e tre i casi c'era un'anamnesi positiva per grave reazione anafilattica da ingestione dell'uovo e/o una concomitante storia di asma cronico. Va sottolineato che i vaccini utilizzati in questi studi contenevano una maggiore quantità di uovo di quelli attualmente in commercio. Quanto riportato è confermato dal fatto che gli studi effettuati negli ultimi 10 anni evidenziano in 100.460 bambini allergici all'uovo una frequenza di reazioni dello 0,04%². Nella *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*, reperibile sul sito dell'Istituto Superiore della Sanità, non solo è chiaramente esplicitato che i bambini allergici all'uovo debbano essere vaccinati con MPR, ma anche che la vaccinazione non richieda particolare prudenza nemmeno nei casi con pregressa anafilassi da uovo⁴³.

Anche per i vaccini antinfluenzali gli studi eseguiti negli ultimi anni, non hanno dimostrato maggiori rischi di reazioni di ipersensibilità nei soggetti allergici alle proteine dell'uovo rispetto ai non allergici^{2 44-70}. L'American Academy of Pediatrics ha dichiarato che l'allergia all'uovo di qualsiasi gravità (inclusa l'anafilassi) non rappresenta una controindicazione per la somministrazione del vaccino antinfluenzale⁴⁴. I soggetti con allergia ad uovo tollerano anche il vaccino intranasale, che contiene una maggiore quantità di ovalbumina rispetto a quello iniettabile. I vaccini antiinfluenzali hanno in genere un contenuto di ovalbumina < 0,2 µg/ml. (pari a 0,6 µg/dose)⁴⁸. Il Vaccino per la febbre gialla, obbligatorio per chi viaggia in alcune zone del Sud America e dell'Africa, così come alcuni tipi di vaccino antirabbico contengono le più alte concentrazioni di proteine dell'uovo, superiori a quelle del vaccino antinfluenzale MPR e di quelle ritenute sicure⁶⁹. Per tale motivo la somministrazione di questi vaccini nei bambini allergici all'uovo richiede particolari precauzioni (vedi oltre).

Il rischio del bambino con allergia al latte

Uno studio⁷¹ ha valutato 8 bambini con anafilassi insorta entro 60 minuti dalla somministrazione di vaccini antidifterico, tetanico e pertosse acellulare (DTP): in 6 pazienti occorse una reazione immediata alle proteine del latte (severa in 5 casi) con documentata sensibilizzazione alle stesse proteine. Il mezzo di coltura utilizzato per la preparazione del vaccino può essere supplementato con peptidi derivanti dall'idrolisi delle proteine del latte vaccino che poi si ritrovano nei vaccini con concentrazioni che variano tra 8,1 e 18,3 ng/ml⁷². In 4 bambini vaccinati contemporaneamente con vaccino antipolio orale (OPV) e morbillo-rosolia (MRV) che avevano presentato gravi reazioni sistemiche post vaccinali immediate, era presente anamnesi di allergia alle proteine del latte ma non dell'uovo. Il work up allergologico aveva evidenziato positività del prick test e delle IgE specifiche per il latte (ma non per l'uovo) ed era positivo il prick test per OPV ma non per MRV. Inoltre, era stata osservata la presenza di alfa-lattalbumina, una proteina del latte, non dichiarata dal produttore, in alcuni lotti dei vaccini OPV sospetti⁷³. Anche se i dati disponibili sul rischio di reazioni di ipersensibilità ai vaccini DTP e OPV in bambini con allergia al latte sono pochi e non controllati, tale allergia va valutata come possibile causa di reazioni allergiche vaccinali.

Il rischio del bambino con allergia a gelatina

La gelatina è una proteina estratta dal collagene del tessuto connettivo animale. Le gelatine per uso medico sono di origine suina o bovina, e tra esse esiste una ampia cross reattività, assente tra queste e le gelatine derivati dal pesce⁷⁴. Le più alte concentrazioni di gelatina sono contenute nei vaccini per MPR, rabbia, varicella, tifo orale e febbre gialla; minori quantità, fino a 2.000 µg/dose nei vaccini per DTP ed influenza^{45 75}. La gelatina costituisce la componente vaccinale responsabile della maggior parte delle reazioni allergiche ai vaccini, sia IgE mediate che cellulo mediate⁷⁶. Sono descritte gravi reazioni IgE mediate attribuibili a gelatina contenuta nei vaccini MPR⁷⁷⁻⁸¹, varicella^{78 82 83}, febbre gialla⁷⁸. Attualmente i vaccini contengono una gelatina altamente idrolizzata di origine suina, che

possiede un minor potenziale allergizzante, che ha portato a una riduzione delle reazioni vaccinali^{84 85}. Prima di sottoporre un bambino a vaccinazione con preparati vaccinali contenenti gelatina, occorre eseguire un'anamnesi allergologica per evidenziare eventuali reazioni allergiche a prodotti o alimenti contenenti gelatina. Sono da considerarsi particolarmente a rischio i bambini con sensibilizzazione a carni rosse (bovino, agnello, maiale); è stato infatti evidenziato che il 16% dei bambini con sensibilizzazione a carne bovina e il 38% di quelli sensibilizzati a carne di maiale possiedono anticorpi specifici anti-gelatina, che li rende a rischio di sviluppare reazioni allergiche post vaccinali⁸⁶. Da evidenziare che in alcuni soggetti compaiono reazioni allergiche ritardate all'assunzione di carni rosse (3-6 ore). Questi pazienti presentano IgE specifiche positive per la carne di manzo, maiale, agnello e latte. I prick test con estratti commerciali verso queste carni sono poco reattivi (pomfo < 4 mm) mentre presentano alta reattività al prick by prick con carne fresca. In questi pazienti sono determinabili IgE per il polisaccaride galattosio alfa 1-3 galattosio (molecola espressa in cellule e tessuti di mammiferi non primati), da alcuni autori considerato l'allergene principale della gelatina^{87 88}.

La diagnostica di allergia a gelatina andrebbe eseguita in tutti i bambini con anamnesi di reazioni immediate ad alimenti contenenti gelatina o a carni rosse⁸⁹. Tuttavia, va ricordato che in soggetti che tollerano la gelatina per via orale possono esserci reazioni alla gelatina contenuta nei vaccini⁷⁷.

Il rischio dei bambini con altre allergie

Lievito. Proteine provenienti da colture di *Saccharomyces cerevisiae* (lievito di birra) possono essere presenti nel vaccino anti epatite B e in quello quadrivalente per il papillomavirus⁶⁸. La frequenza delle reazioni anafilattiche riguardanti le proteine del lievito contenute nei vaccini è di 5/90.000 dosi in USA⁹⁰. *Il destrano* è stato associato alla comparsa di anafilassi a vaccinazione per Bacillo di Calmette Guerin (BCG) mediata da IgG con fissazione del complemento, non da IgE⁹¹, per un tipo di vaccino che non è più in commercio⁹². Anche sintomi cutanei tardivi sono

stati riportati dopo vaccinazione nei bambini con allergia a destrano ⁹³.

Il *thimerosal* contiene il 46% di mercurio (che viene metabolizzato in etilmercurio e tiosalicilato). Nel 1998 l'ipotesi che il mercurio contenuto in alcuni vaccini determinasse una tossicità cerebrale ha portato il *Center of Disease Control and Prevention* a raccomandare la rimozione del *thimerosal* dai vaccini inattivati, ipotizzando il fatto che alcuni bambini potessero essere esposti nei primi 6 mesi di vita ad una dose cumulativa di mercurio eccessiva rispetto a quella raccomandata per il metilmercurio (187,5 mcg a 6 mesi) ⁹⁴. Tuttavia, la tossicità da mercurio contenuto nei vaccini non è mai stata dimostrata, ed inoltre i livelli della tossicità da mercurio sono stati estrapolati da studi eseguiti per il metil-mercurio, composto molto più tossico dell'etil-mercurio (formulazione contenuta nei vaccini) e dotato di emivita almeno 7 volte inferiore ⁹⁵. L'utilizzo del *thimerosal* nei vaccini è considerato sicuro e questo è importante soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove sono spesso utilizzati vaccini multidose contenenti *thimerosal* ⁹⁶. Il *thimerosal* può indurre lievi reazioni locali ritardate come dermatite da contatto nel sito di iniezione ⁹⁷⁻⁹⁹. Esiste solo un case-report di reazione generalizzata, di tipo cellulo-mediato ¹⁰⁰. L'ipersensibilità ritardata dimostrata con un patch test positivo al *thimerosal* non si associa necessariamente con reazioni dopo avere ricevuto il vaccino che lo contiene ¹⁰¹⁻¹⁰³. Il *fenossietanolo* può determinare rare reazioni locali di ipersensibilità di tipo ritardato; reazioni allergiche sistemiche da fenossietanolo non sono state segnalate ¹⁰⁴.

Antibiotici quali aminoglicosidi, neomicina, streptomina, polimixina B, tetracicline e l'antimicotico amfotericina B, possono essere contenute in alcuni vaccini al fine di evitare contaminazioni batteriche o fungine. Nessun vaccino contiene beta-lattamici o sulfamidici. Attualmente esistono solo "case reports" di reazioni a vaccini attribuibili all'allergia ad antibiotici in essi contenuti ².

La *neomicina* costituisce l'antibiotico più frequentemente associato a reazioni di ipersensibilità ed è contenuto nei vaccini in quantità maggiore degli altri. È presente in vaccini MPR, poliomielite e varicella, in una concentrazione di circa 25 µg/dose, che corrisponde a circa un quarto della dose necessaria per determinare una reazione allergica da contatto (da 100 a 1000 µg di neomicina) ¹⁰⁵. Esiste in letteratura una sola se-

gnalazione di reazione anafilattica a vaccino MPR che potrebbe essere attribuibile alla neomicina, insorta in un bambino di 7 anni con allergia a neomicina da contatto ¹⁰⁶. In questo studio non sono state indagate eventuali allergie a gelatina e a uovo, e quindi non si può escludere che la causa della reazione possa essere diversa dall'antibiotico.

La manifestazione clinica più frequente di allergia a neomicina è rappresentata dalla dermatite locale, caratterizzata da una papula eritematosa e pruriginosa, causata da ipersensibilità cellulo-mediata, che insorge in media dopo 48-96 ore dalla somministrazione del vaccino ¹⁰⁷.

I *sali di alluminio* come idrossido di alluminio, alluminio fosfato, solfato potassico di alluminio (allume) sono largamente usati come adiuvanti, per potenziare l'attività immunogena del vaccino. Non sono riportate in letteratura reazioni di anafilassi attribuibili ai Sali di alluminio di preparazioni vaccinali. La reazione più frequente è costituita da reazioni locali, la più comune delle quali è la formazione di noduli ^{108 109}. Esistono sporadiche segnalazioni di accessi sterili ¹¹⁰, dermatiti localizzate o generalizzate ⁸⁴.

Il *latice* è presente nella confezione di molti vaccini, nella fiala o nella siringa. Esiste il rischio teorico che la contaminazione del vaccino da parte di particelle di latice possa indurre reazioni di ipersensibilità in bambini allergici a tale composto: tuttavia tale rischio sembra essere di modesta entità. In una review che ha considerato 160.000 reports di eventi avversi a vaccini negli Stati Uniti, 28 casi erano attribuibili ad allergia IgE mediata a latice ¹¹¹. L'entità del rischio di tali reazioni appare sempre più basso, in quanto in molte preparazioni vaccinali sono presenti siringhe o tappi in materiale sintetico latex free.

Conclusioni e indicazioni pratiche

Tutti i bambini con allergia ad uovo (ad eccezione dei casi con anamnesi positiva per anafilassi) possono ricevere il vaccino antinfluenzale o MPR nello studio del medico curante o nei Centri vaccinali. In questi ambulatori devono essere disponibili farmaci e presidi idonei ad affrontare eventuali reazioni allergiche ed è consigliabile tenere in osservazione questi bambini per 60 minuti dopo la somministrazione del vaccino.

Non è necessario il prick test con il vaccino prima della somministrazione dello stesso, né la somministrazione del vaccino in dosi frazionate.

In caso di storia di anafilassi da uovo o di asma grave è buona norma vaccinare per l'influenza (come per MPR) in ambiente protetto anche se la forza di tale raccomandazione è debole ed è probabile che venga abolita nelle future linee guida^{44 45}. Per quanto riguarda il vaccino per la febbre gialla, i pazienti allergici all'uovo devono essere sottoposti a prick test con il vaccino prima di procedere alla vaccinazione⁷⁰. Alcuni Autori consigliano, nel caso di anafilassi da uovo di eseguire il prick test inizialmente diluito 1/10, e successivamente di procedere con il prick test con il vaccino non diluito. In caso di negatività del prick test è opportuno procedere alla somministrazione intradermica del vaccino con soluzione vaccinale diluita 1/100 (in quanto la diluizione 1/10 può essere irritativa)⁹. Nel caso di negatività dei tests cutanei il vaccino può essere somministrato normalmente, con osservazione per 60 minuti dopo la somministrazione in ambiente protetto. In caso di positività è opportuno procedere alla somministrazione del vaccino con la metodica di vaccinazione/desensibilizzazione⁷⁰. Il vaccino anti-rabbico privo di uovo e gelatina è raccomandato per i soggetti allergici a tali sostanze.

Pur in presenza di bias di selezione e di metodo degli studi disponibili, la possibilità che nei mezzi di coltura di DPT e OPV siano contenute proteine del latte suggerisce di protrarre l'osservazione post-vaccinale per 60' nei bambini con anafilassi da allergia alle proteine del latte⁷², non in ambiente protetto.

Nei pazienti con allergia alla gelatina, è opportuno procedere con lo skin test con il vaccino contenente

gelatina, ed in caso di negatività procedere con la vaccinazione, con osservazione del bambino per 60 minuti in ambiente protetto. Nel caso invece di positività è consigliabile usare un vaccino senza la gelatina o procedere se indicato, alla metodica di vaccinazione/desensibilizzazione².

Nei bambini con accertata allergia al lievito, se non sono disponibili vaccini senza tale componente, va eseguito il prick test con il vaccino. In caso di negatività il vaccino va somministrato normalmente tenendo il paziente in osservazione per 60 minuti in ambiente protetto. In caso di positività è consigliata la somministrazione graduale/desensibilizzazione², quando necessario.

Un'accertata anafilassi o allergia ad uno degli antibiotici contenuti nel vaccino costituiscono controindicazione alla sua somministrazione. È consigliabile usare un vaccino senza l'antibiotico in causa o procedere alla metodica di vaccinazione/desensibilizzazione tenendo conto del rapporto rischi/benefici.

Se un paziente allergico a lattice richiede la somministrazione di un vaccino di cui l'unica preparazione disponibile contenga lattice, è consigliabile rimuovere il tappo della confezione, evitando quindi di attraversarla con l'ago della siringa. Se il vaccino contiene parti in lattice che non possono essere rimosse, come è il caso di siringhe precostituite, è consigliato somministrare il vaccino normalmente, tenendo in osservazione il paziente per almeno 60 minuti⁴⁰ in ambiente protetto.

Le reazioni ritardate locali da ipersensibilità cellulo-mediata a thimerosal, fenossietanolo, antibiotici, sali di alluminio non controindicano le successive vaccinazioni.

Bibliografia

- Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients-where do we begin? *Australian Prescriber* 2011;34:112-4.
- Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. *Clin Trasl Med* 2015;4:3.
- Lippi F, Massai C, Colarusso G, et al. Le vaccinazioni nel bambino allergico e in quello con pneumopatia cronica: quello che il pediatra deve sapere. *Pneumologia Pediatrica* 2006;21:3-9.
- Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
- Lack G. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.
- Taylor SL, Hefler SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:24-30.
- Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, et al. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. Clinical and immunological studies. *Allergy* 1980;35:581-7.
- Van Asperen PP, McEniery J, Kemp AS. Immediate reactions following live attenuated measles vaccine. *Med J Aust* 1981;2:330-1.

- 9 McEwen J. Early-onset reaction after measles vaccination. Further Australian reports. *Med J Aust* 1983;2:503-5.
- 10 Pollock TM, Morris J. Vaccine reactions. *Lancet* 1983;1:1380-1.
- 11 Juntunen-Backman K, Peltola H, Backman A, et al. Safe immunization of allergic children against measles, mumps, and rubella. *Am J Dis Child* 1987;141:1103-5.
- 12 Thurston A. Anaphylactic shock reaction to measles vaccine. *J R Coll Gen Pract* 1987;37:41.
- 13 Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, et al. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878-81.
- 14 Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867-72.
- 15 Kamin PB, Fein BT, Britton HA. Live, attenuated measles vaccine; its administration to children allergic to egg protein. *JAMA* 1963;185:647-50.
- 16 Kamin PB, Fein BT, Britton HA. Use of live, attenuated measles virus vaccine in children allergic to egg protein. *JAMA* 1965;193:1125-6.
- 17 Brown FR, Wolfe HI. Chick embryo grown measles vaccine in an egg-sensitive child. *J Pediatr* 1967;71:868-9.
- 18 Cohen HI. Safety of measles vaccine in egg-sensitive individuals. *J Pediatr* 1978;92:859.
- 19 Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, et al. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. Clinical and immunological studies. *Allergy* 1980;35:581-7.
- 20 Nieburg PI, Preblud SR, Halsey NA, et al. Measles vaccine in egg-allergic children. *Pediatrics* 1980;65:365-6.
- 21 Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102:196-9.
- 22 Greenberg MA, Birx DL. Safe administration of mumps-measles-rubella vaccine in egg-allergic children. *J Pediatr* 1988;113:504-6.
- 23 Peter G. Administration of measles-mumps-rubella vaccine to children allergic to eggs. *J Pediatr* 1989;114:1067.
- 24 Kemp A, Van Asperen P, et al. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *Am J Dis Child* 1990;144:33-5.
- 25 Stiehm ER. Skin testing prior to measles vaccination for egg-sensitive patients. *Am J Dis Child* 1990;144:32.
- 26 Kletz MR, Holland CL, Mendelson JS, et al. Administration of egg-derived vaccines in patients with history of egg sensitivity. *Ann Allergy* 1990;64:527-9.
- 27 Kornbrot B, Levy Y, Garty BZ, et al. Allergic reactions to measles, mumps and rubella vaccine in children with egg protein allergy. *Harefuah* 1990;119: 230-1.
- 28 Lavi S, Zimmerman B, Koren G, et al. Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990;263:269-71.
- 29 Bruno G, Giampietro PG, Grandolfo ME, et al. Safety of measles immunization in children with IgE-mediated egg allergy. *Lancet* 1990;335:739.
- 30 Beck SA, Williams LW, Shirrell MA, et al. Egg hypersensitivity and measles-mumps-rubella vaccine administration. *Pediatrics* 1991;88:913-7.
- 31 Businco L, Grandolfo M, Bruno G. Safety of measles immunization in egg-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:195-8.
- 32 Horner AA, Schneider LC, Broff MD. Incidence of positive skin tests with the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine in egg allergic children and non allergic adults. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:350.
- 33 Puvvada L, Silverman B, Bassett C, et al. Systemic reactions to measles-mumps-rubella vaccine skin testing. *Pediatrics* 1993;91:835-6.
- 34 Tounian P, Delacourt C, de Blic J, et al. Vaccinations of children allergic to eggs with vaccine prepared with egg. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:191-5.
- 35 Trotter AC, Stone BD, Laszlo DJ, et al. Measles, mumps, rubella vaccine administration in egg-sensitive children: systemic reactions during vaccine desensitization. *Ann Allergy* 1994;72:25-8.
- 36 Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994;309:223-5.
- 37 Caffarelli C, Cavagni G, Deriu FM, et al. Adverse reactions to measles immunisation. *BMJ* 1994;309:808.
- 38 Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994;73:486-8.
- 39 James JM, Burks AW, Roberson PK, et al. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
- 40 Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, et al. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100:e94-e96.
- 41 Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:563-5.
- 42 Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-32.

- 43 Gallo G, Mel R, Rota MC (Eds). Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13) http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_13_web.pdf 9
- 44 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012-2013. *Pediatrics* 2012;130:780-92.
- 45 Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1509-18.
- 46 Erlewyn-Lajeunesse M, Lucas JS, Warner JO. Influenza immunization in egg allergy: an update for the 2011-2012 season. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1367-70.
- 47 Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:749-51.
- 48 Li JT, Rank MA, Squillace DL, et al. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1412-3.
- 49 McKinney KK, Webb L, Petersen M, et al. Ovalbumin content of 2010-2011 influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1629-32.
- 50 Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977;136:S652-5.
- 51 James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624-8.
- 52 Esposito S, Gasparini C, Martelli A, et al. Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine* 2008;26:4664-8.
- 53 Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics* 2010;125:e1024-30.
- 54 Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, et al.; PHAC-CIHR Influenza Research Network. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:317-23.
- 55 Greenhawt MJ, Chernin AS, Howe L, et al. The safety of the H1N1 influenza A vaccine in egg allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:387-93.
- 56 Pien GC, LeBenger KS, Carotenuto DR, et al. Coordination of multidisciplinary resources for vaccination of egg-allergic individuals during an H1N1 (novel) influenza pandemic. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:507-10.
- 57 Siret-Alatrissa A, Bouali F, Demoly M, et al. The 2009-2010 H1N1 vaccination campaign for patients with egg allergy in a region of France. *Allergy* 2011;66:298-9.
- 58 Owens G, MacGinnitie A. Higher-ovalbumin-content influenza vaccines are well tolerated in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:264-5.
- 59 Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, et al. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:446-7.
- 60 Webb L, Petersen M, Boden S, et al. Single-dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:218-9.
- 61 Pitt T, Kalicinsky C, Warrington R, et al. Assessment of epicutaneous testing of a monovalent Influenza A (H1N1) 2009 vaccine in egg allergic patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:3.
- 62 Schuler JE, King WJ, Dayneka NL, et al. Administration of the adjuvanted pH1N1 vaccine in egg-allergic children at high risk for influenza A/H1N1 disease. *Can J Public Health* 2011;102:196-9.
- 63 Forsdahl BA. Reactions of Norwegian children with severe egg allergy to an egg containing influenza A (H1N1) vaccine: a retrospective audit. *BMJ Open* 2012;2: e000186.
- 64 Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1157-9.
- 65 Upton JE, Hummel DB, Kasprzak A, et al. No systemic reactions to influenza vaccination in egg-sensitized tertiary-care pediatric patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:2.
- 66 Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1213-16.
- 67 Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:426-30.
- 68 Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:397-401.
- 69 Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, et al. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:394-403.
- 70 Roukens AH, Vossenb AC, van Dissela JT, et al. Reduced intradermal test dose of yellow fever vaccine induces protective immunity in individuals with egg allergy. *Vaccine* 2009;27:2408-9.
- 71 Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:215-18.
- 72 Slater JE, Rabin RL, Martin D. Comments on cow's milk

- allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:434.
- ⁷³ Parisi CA, Smaldini PL, Gervasoni ME, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:249-54.
- ⁷⁴ Dickinson E. Hydrocolloids as emulsifiers and emulsion stabilizers. *Food Hydrocolloids* 2009;23:1473-82.
- ⁷⁵ Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine* 2000;18:2055-8.
- ⁷⁶ Lasley MV. Anaphylaxis after booster influenza vaccine due to gelatin allergy. *Pediatr Asthma Immunol* 2007;20:201-5.
- ⁷⁷ Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058-61.
- ⁷⁸ Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:130-4.
- ⁷⁹ Pool V, Braun MM, Kelso JM, et al.; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110:e71.
- ⁸⁰ Sakaguchi M, Nakayama T, Fujita H, et al. Minimum estimated incidence in Japan of anaphylaxis to live virus vaccines including gelatin. *Vaccine* 2000;19:431-6.
- ⁸¹ Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:E27.
- ⁸² Singer S, Johnson CE, Mohr R, et al. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. *Vaccine* 1999;17:327-9.
- ⁸³ Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:263-4.
- ⁸⁴ Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, et al. A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine* 2001;19:3273-6.
- ⁸⁵ Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:591-2.
- ⁸⁶ Bogdanovic J, Halsey NA, Wood RA, et al. Bovine and porcine gelatin sensitivity in children sensitized to milk and meat. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1108-10.
- ⁸⁷ Restani P, Ballabio C, Tripodi S, et al. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:265-9.
- ⁸⁸ Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
- ⁸⁹ Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-42.
- ⁹⁰ DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, et al, VAERS Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006;24:703-7.
- ⁹¹ Rudin C, Gunthard J, Halter C, et al. Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. *Eur J Pediatr* 1995;154:941-2.
- ⁹² Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, et al. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1233-5.
- ⁹³ Barbaud A, Deschildre A, Waton J, et al. Hypersensitivity and vaccines: an update. *Eur J Dermatol* 2013;23:135-41.
- ⁹⁴ Barregard L, Rekić D, Horvat M, et al. Toxicokinetics of mercury after long term repeated exposure to thimerosal containing vaccine. *Toxicology Sciences* 2011;120:499-506.
- ⁹⁵ King K, Paterson M, Green SK. Global justice and the proposed ban on thimerosal containing vaccines. *Pediatrics* 2013;131:154-6.
- ⁹⁶ DeStefano F. Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:756-9.
- ⁹⁷ Audilaven MT, Muno D, del Pozzo MD, et al. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat* 2002;13:3-9.
- ⁹⁸ Shafer T, Endes F, Przylla B. Sensitization to thimerosal and previous vaccinations. *Contact Dermatitis* 1995;32:114-16.
- ⁹⁹ Tosti A, Merlino M, Bardozzi F. Hyposensitizing therapy with standard antigenic extracts: an important source of thimerosal sensitization. *Contact Dermatitis* 1989;20:173-6.
- ¹⁰⁰ Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:90-4.
- ¹⁰¹ Audicana MT, Muñoz D, del Pozo MD, et al. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat* 2002;13:3-9.

- ¹⁰² Cox NH, Forsyth A. Thimerosal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988;18:229-33.
- ¹⁰³ Wattanakrai P, Rajatanavin N. Thimerosal allergy and clinical relevance in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1775-9.
- ¹⁰⁴ Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Curr Allergy Rep* 2001;1:11-17.
- ¹⁰⁵ Rietschel RL, Bernier R. Neomycin sensitivity and the MMR vaccine. *JAMA* 1991;245:571.
- ¹⁰⁶ Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child* 1993;147:128-9.
- ¹⁰⁷ Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:555-88.
- ¹⁰⁸ Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics* 2003;112:1394-7.
- ¹⁰⁹ García-Patos V, Pujol RM, Alomar A, et al. Persistent subcutaneous nodules in patients hyposensitized with aluminum-containing allergen extracts. *Arch Dermatol* 1995;13:1421-4.
- ¹¹⁰ Lehman HK, Faden HS, Fang YV, et al. A case of recurrent sterile abscesses following vaccination: delayed hypersensitivity to aluminum. *J Pediatr* 2008;152:133-5.
- ¹¹¹ Russel M, Pool V, Kelso JM, et al. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2004;23:664-7.



da: Carla Mastrorilli

Allergologia Pediatrica e Immunologia clinica, Clinica Pediatrica,
Università degli Studi di Parma

E-mail: carla.mastrorilli@alice.it

Does allergy begin *in utero*?

G.A. Lockett, J. Huoman, J.W. Holloway

Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 394-402

La review in esame ¹ presenta in modo dettagliato i possibili meccanismi della predisposizione alle patologie allergiche per l'esposizione ambientale in gravidanza. Secondo l'ipotesi DOHAD (*developmental origins of health and disease*) ² l'esposizione in utero a fattori di rischio può determinare una riprogrammazione genetica in risposta a disturbi temporanei, causando la comparsa di patologie nella vita post-natale.

I geni associati alle malattie allergiche esercitano il loro effetto durante la vita prenatale

È indubbio che nel rischio di sviluppare malattie allergiche giochino un ruolo importante fattori genetici sin dalle prime settimane gestazionali. La maggior parte degli studi sui polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) identificati nel genoma suggeriscono che alcune varianti geniche associate alla funzionalità polmonare in bambini e in adulti sviluppino i loro effetti già in utero.

Ad esempio il gene ADAM33, legato alla funzionalità polmonare, è espresso nei bronchi e nel mesenchima a partire dalla 8-10^a settimana gestazionale. Questo suggerisce che il gene agisce durante l'embriogenesi del polmone e che tale ruolo possa essere alla base della sua associazione con iper-reattività bronchiale e asma.

Numerosi studi dimostrano inoltre che l'epigenetica, insieme di processi che regolano l'espressione genica senza mutazioni del DNA, è il principale meccanismo biochimico che media gli effetti in utero in risposta a stimoli ambientali (Fig. 1). Questi cambiamenti nell'attività dei geni non comportano alterazioni del codice genetico, ma vengono trasmessi alla generazione successiva. I processi epigenetici più frequentemente studiati sono la metilazione del DNA e le modificazioni istoniche post-traslazionali, sebbene anche microRNA e altri processi facciano parte di tale categoria.

Le differenze legate all'allergia esistono già al momento della nascita

Le fondamenta gettate durante il periodo prenatale possono avere effetti a lungo termine. Infatti, numerosi studi evidenziano marcate differenze fenotipiche già al momento della nascita tra individui che svilupperanno patologie allergiche.

Ad esempio, è stato dimostrato che i bambini che svilupperanno l'asma hanno alterati valori delle misure di funzionalità polmonare rispetto ai bambini sani, già pochi mesi dopo la nascita ³. L'insorgenza di eczema entro l'anno di età è preceduto da un ridotto effetto barriera (misurato come perdita di acqua a livello transepidermico) a due giorni e a due mesi di vita, indipendentemente dalle varianti genetiche di perdita di funzione della filaggrina ⁴.

Le patologie allergiche possono inoltre provenire da differenze quantitative o qualitative di importanti cellule immunitarie e di mediatori a livello del sangue del cordone ombelicale ⁵. Per esempio, alti livelli di IgE totali e cellule T CD4+ IL4 + nel cordone ombelicale e livelli più bassi di monociti con CD14 legato alla membrana sono associati ad un aumento di allergie.

Studi funzionali sulla risposta immunitaria innata delle cellule mononucleate del sangue del cordone di feti predisposti ad allergie, mostrano alla nascita un aumento della secrezione di citochine proinfiammatorie (IFN- γ , IL-6, TNF- α) e regolatorie (IL-10) e una successiva riduzione nel corso della vita dopo attivazione del recettore Toll-like (TLCR) ⁶. Negli individui allergici questa aumentata espressione di TLR2 in cellule dendritiche plasmacitoidi

Predisposizione *in utero* all'atopia

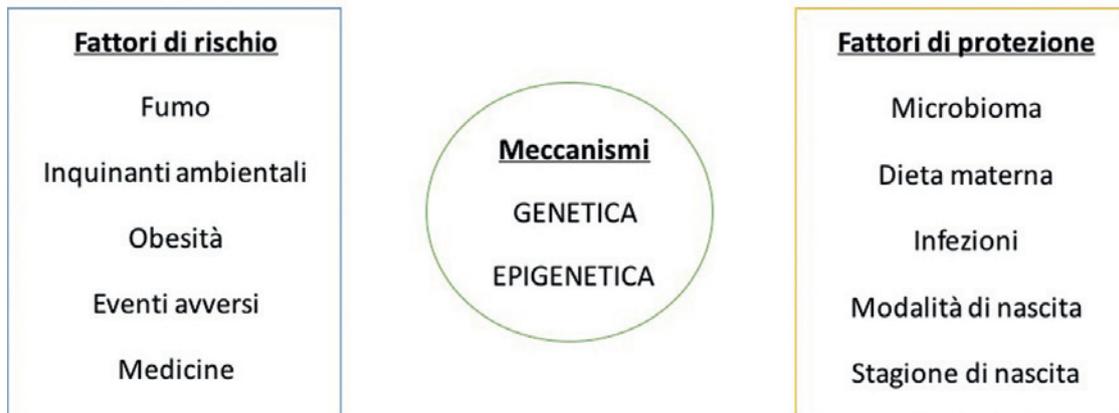


Figura 1. L'ambiente in utero può modificare ed interagire con l'epigenoma, causando differenze di predisposizione post-natale a patologie allergiche. Questo suggerisce che i meccanismi di predisposizione in utero per la malattia allergica siano non solo genetici ma anche epigenetici.

alla nascita e ad un anno di età indica che la risposta immunitaria innata può essere precocemente ipersensibile, con uno stato di iporesponsività secondario durante l'infanzia.

È intuitivo pensare che anche le risposte immunitarie adattative possano essere compromesse nei futuri pazienti allergici. In tali bambini sarà attenuata la risposta proliferativa delle cellule T che derivano dal cordone ombelicale, con una tendenza Th2 che dipende dall'inversione dei rapporti Th1/Th2 e $T_{REG}/Th2$. Questi risultati indicano una compromissione dell'omeostasi immunitaria, sostenendo l'influenza della fase prenatale nello sviluppo di malattie allergiche.

Le esposizioni in utero influenzano la malattia allergica

È stato dimostrato che lo sviluppo di allergia nella prole è influenzato da una vasta gamma di esposizioni ambientali durante la gravidanza.

Sebbene la patologia allergica nel genitore sia uno dei maggiori fattori di rischio, è altresì chiaro che l'allergia materna (presumibilmente per un alterato ambiente uterino) abbia un effetto ulteriore sul rischio di atopia nel nascituro. Anche l'obesità materna (body mass index maggiore di 35)⁷ e l'aumento di peso in gravidanza maggiore di 25 kg incrementano il rischio di asma nel bambino a 7 anni di età. Per di più, l'obesità materna si accompagna ad un minor numero di eosinofili, cellule Th CD4⁺ e citochine a livello del cordone ombelicale, con alterata risposta del ligando del recettore TLR.

Ancora, il fumo materno durante la gravidanza è una delle esposizioni in utero più studiate ed è riconosciuto che aumenti il rischio di varie malattie allergiche⁸. È interessante notare che tale rischio è attenuato dall'allattamento materno per almeno 3 mesi. È stato anche dimostrato che il fumo della nonna durante la gravidanza della madre aumenti il rischio di asma nei nipoti, nonostante i dati siano contrastanti.

Il fumo materno in gravidanza ha definiti e riproducibili effetti sull'epigenoma: altera il microRNA della placenta e colpisce la metilazione del DNA in siti CPGs specifici nella prole alla nascita e a 17 anni di età. Inoltre interagisce anche con varianti genetiche ed epigenetiche in IL-13, e con varianti genetiche al locus 17q21 associato all'asma, in grado di influenzare il rischio di asma ed iper-reattività delle vie aeree.

Durante la seconda metà della gravidanza, l'esperienza materna di un evento avverso (divorzio, perdita del

lavoro, morte di un parente) aumenta il rischio nel bambino di sviluppare asma ed eczema fino a 14 anni di età e questo effetto è maggiore se la madre non è asmatica. Tale correlazione sembra sia mediata dalla via glucocorticoidale dello stress e potrebbe indurre alterazioni epigenetiche di geni in questa via, come la metilazione del DNA all'interno del gene recettore dei glucocorticoidi ⁹.

Anche la modalità di nascita, l'età gestazionale e la stagione del parto influenzano il rischio di sviluppare patologie allergiche. I bambini nati da taglio cesareo hanno un aumentato rischio di allergie per una minore diversità batterica e ridotti *Bacteroidetes* nella microflora intestinale, così come una ridotta risposta Th1 fino ai 2 anni di età. Inoltre bambini nati pretermine hanno aumentato rischio di wheezing e asma durante l'infanzia, indipendentemente dal peso alla nascita. Bambini nati in autunno e inverno tipicamente hanno un maggior rischio di sviluppare varie patologie allergiche, compresa l'allergia alimentare; anche a livello immunologico la stagione di nascita è il più importante fattore predittivo di produzione di citochine a livello del sangue del cordone ombelicale. Il motivo principale di questi effetti è sconosciuto, ma potrebbe includere i livelli di vitamina D, il periodo delle infezioni virali e della pollinazione e le variazioni stagionali nell'alimentazione.

La dieta materna e i micronutrienti

La madre non si limita a fornire al proprio feto precursori molecolari sufficienti per la crescita dell'organismo, ma procura inoltre vitamine essenziali per lo sviluppo del sistema immunitario.

Una restrizione dietetica durante la gravidanza, in termini di calorie e proteine, influenza il rischio di wheezing e asma, attraverso metilazione del DNA all'interno di geni espressi durante lo sviluppo precoce.

Assunzione di pesce in gravidanza protegge dall'allergia (eczema fino all'anno e wheezing fino ai 6 anni) soprattutto in bambini non allattati al seno, sebbene alcuni studi abbiano riscontrato un aumentato rischio con un intake maggiore. Una supplementazione materna con acidi grassi polinsaturi a lunga catena (*long-chain polyunsaturated fatty acids* – LCPUFA) durante la gravidanza riduce l'eczema atopico e la sensibilizzazione all'uovo nel primo anno di vita, nonostante livelli più elevati di LCPUFA nel siero cordonale siano associati ad aumentato rischio di allergia. Un altro esempio è il *natto*, alimento giapponese tradizionale di soia fermentata, che assunto in gravidanza è associato ad una riduzione del rischio di eczema a sei mesi di vita. È stato ipotizzato che il *Bacillus subtilis* della fermentazione abbia un effetto protettivo sul sistema immunitario materno.

Un ulteriore elemento nutritivo necessario per lo sviluppo precoce è l'acido folico, che fornisce gruppi metili precursori per la metilazione del DNA. Una supplementazione con acido folico è raccomandata nella donna gravida per prevenire anomalie congenite, ma i vari report concludono che aumenti transitoriamente il rischio di patologie allergiche nei primi anni di vita.

Anche l'intake vitaminico in gravidanza attraverso la dieta o integratori ha conseguenze sul feto. I livelli di selenio nel sangue materno durante le fasi precoci della gravidanza sono associati positivamente con il rischio di wheezing fino a 2-5 anni di età. L'intake materno di vitamina K aumenta il rischio di sviluppo di asma e i livelli di vitamina A ed E sono inversamente correlati alla rinite allergica. Un maggior consumo materno di vitamina C e di rame nella dieta riduce il rischio di qualsiasi malattia allergica. Assunzione materna di vitamina D ed E durante la gravidanza e l'intake di vitamina D tramite esposizione solare sono inversamente associati al rischio di asma all'età di 10 anni. Altresì, il microbioma intestinale ha un effetto essenziale per il metabolismo e la produzione di alcune vitamine, suggerendo che i livelli materni di alcune vitamine siano determinati da una combinazione tra assunzione dietetica e composizione del microbioma.

I farmaci e le sostanze inquinanti in gravidanza

È interessante notare che gli effetti dell'uso materno di paracetamolo in gravidanza avanzata (aumentato rischio di asma, wheezing e alto livello di IgE totali nella prole) dipendono dal genotipo materno attraverso l'espressione dei geni che codificano antiossidanti.

Un'analisi di oltre mezzo milione di svedesi ha evidenziato che l'uso materno di farmaci gastroprotettori durante la gravidanza aumenta il rischio di asma infantile nella prole. In realtà non sono state scoperte quali siano le relazioni causali. Al contrario, infezioni delle vie urinarie durante la gravidanza aumentano il rischio di asma nel figlio prima dei 6 anni di età, probabilmente per l'utilizzo degli antibiotici.

In aggiunta, ci sono molti esempi dell'influenza dell'esposizione materna a sostanze chimiche inquinanti sul rischio di allergia nel nascituro, spiegati dall'epigenetica. Livelli elevati di esposizione al biossido di azoto, fuliggine e particelle con diametro $\leq 2,5$ μm sono correlati a un aumentato rischio di asma all'età di 8 anni. Aumentata esposizione materna a PM_{10} negli ultimi 3 mesi di gravidanza, l'esposizione prenatale a bifenolo A e ftalato può aumentare il rischio di asma e infezioni respiratorie durante l'infanzia tramite un meccanismo di metilazione del DNA alterato.

L'esposizione microbica

L'ambiente microbico che influenza maggiormente la malattia allergica è l'ambiente agricolo, sia nella vita prenatale sia postnatale¹⁰. Numerosi studi hanno documentato una ridotta prevalenza di malattie allergiche in individui e culture con maggiore esposizione all'agricoltura e agli animali da allevamento. Anche le esposizioni verso specifici microrganismi e parassiti hanno effetti protettivi verso le malattie allergiche per la soppressione della sensibilizzazione allergenica da parte dell'IFN- γ materno durante la fase infettiva acuta, piuttosto che per un trasferimento di antigeni degli elminti dalla madre al feto. Modelli murini confermano questo "effetto fattoria".

Conclusioni

Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento della prevalenza delle patologie allergiche in tutto il mondo. Sono state presentate numerose teorie sui meccanismi di questo trend e sono stati proposti molti fattori ambientali. La vita intrauterina è senza dubbio il momento più critico nella programmazione dello sviluppo, quando esposizioni ambientali possono influenzare l'evoluzione della struttura e delle funzioni vitali del nascituro. In questa finestra l'esposizione a fattori di rischio modifica lo sviluppo del sistema immunitario verso un fenotipo allergico, attraverso uno squilibrio nella funzione T-helper verso Th2 e cambiamenti nella produzione di citochine. Durante lo sviluppo in utero varianti genetiche associate all'allergia, insieme con l'ambiente uterino – influenzato da esposizione e da esperienze – producono differenze fenotipiche già visibili alla nascita tra nascituri che soffriranno di malattia allergica e quelli che non la svilupperanno.

Concludendo, l'esposizione microbica, i cambiamenti nella dieta, il fumo e gli inquinanti possono indurre cambiamenti epigenetici dell'espressione genica e modificare il rischio di malattia (Fig. 1).

I marker predittivi mantengono tuttora un grado di imprecisione, suggerendo che non abbiamo ancora conquistato la gamma completa di variazioni, esposizioni ed effetti di interazione che spieghino il rischio di allergia. Sebbene la maggior parte dei meccanismi sia stata ampiamente esaminata, ulteriori studi potranno fornire nuove strategie con interventi anticipati per la prevenzione primaria delle malattie allergiche.

Bibliografia

- 1 Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:394-402.
- 2 Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, et al. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007;61:5R-10R.
- 3 Pike KC, Davis SA, Collins SA, et al. Prenatal development is linked to bronchial reactivity: epidemiological and animal model evidence. *Sci Rep* 2014;4:4705.
- 4 Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JOB, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:930-5.
- 5 Tulic MK, Hodder M, Forsberg A, et al. Differences in innate immune function between allergic and nonallergic children: new insights into immune ontogeny. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:470-8.e1.
- 6 Liu J, Radler D, Illi S, et al. TLR2 polymorphisms influence neonatal regulatory T cells depending on maternal atopy. *Allergy* 2011;66:1020-9.
- 7 Wilson RM, Marshall NE, Jeske DR, et al. Maternal obesity alters immune cell frequencies and responses in umbilical cord blood samples. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:344-51.
- 8 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.
- 9 Hartwig IRV, Sly PD, Schmidt LA, et al. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:160-9.
- 10 Penders J, Gerhold K, Thijs C, et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. *Gut Microbes* 2014;5:239-44.



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
Viale delle Scienze**



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 Iperesinofile
- Quando pensare alle immunodeficienze
- 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 in allergologia dal laboratorio alla pratica clinica
- Le origini biologiche dell'atopia
- Patologie respiratorie del neonato

Presidenti Onorari

G. Barberio, G. Corsello

Presidenti del congresso

R. Bernardini, M. Duse, G.B. Pajno

Comitato Scientifico

Consiglio Direttivo SIAIP

Segreteria Organizzativa



iDea congress

Pizza Giovanni Randaccio, 1 - 00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

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