

RIAP



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

vaccini

**Recrudescenza di casi di malattia meningococcica invasiva in Toscana
e strategie vaccinali adottate dal 2015**

dermatologia

La cute dell'atopico

allergologia

**Perché proporre una certificazione di qualità
delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche**

Test di provocazione orale per additivi alimentari

**Revisione sistematica sul valore predittivo degli SPT
nella diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino**

due 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

due 2016 ■ anno XXX

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

vaccini

Recrudescenza di casi di malattia meningococcica invasiva in Toscana e strategie vaccinali adottate dal 2015

Angela Bechini, Francesca Pieralli, Diana Paolini, Sara Boccalini, Francesco Nieddu, Maria Moriondo, Chiara Azzari, Paolo Bonanni 2

dermatologia

La cute dell'atopico

Iria Neri, Paola Sgubbi, Carlotta Gurioli, Annalisa Patrizi 8

allergologia

Perché proporre una certificazione di qualità delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche

Roberto Bernardini, Giampaolo Ricci, Flavio Civitelli, Luciana Indinnimeo, Domenico Minasi, Luigi Terracciano 16

Test di provocazione orale per additivi alimentari

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Enza D'Auria, Loredana Chini, Iride Dello Iacono, Giovanna Monti, Piercarlo Poli, Giovanni Simeone, Giovanni Traina, Maria Carmen Verga, Pasquale Comberciati 20

Revisione sistematica sul valore predittivo degli SPT nella diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Annamaria Bianchi, Barbara Cuomo, Stefania Arasi, Davide Caimmi, Arianna Dondi, Giovanni Cosimo Indirli, Stefania La Grutta, Valentina Panetta, Maria Carmen Verga, Mauro Calvani 27

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 maggio 2016 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa





Come Società affiliata a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), ci è sembrato doveroso segnalare a tutti i lettori della nostra Rivista, la recente pubblicazione da parte della EAACI del *"Global Atlas of Allergic Rhinitis e Chronic Rhinosinusitis"*.

Questa pubblicazione, accessibile gratuitamente on line, è stata il frutto congiunto dei massimi esperti internazionali sull'argomento, fra cui anche diversi Autori Italiani. Segue le precedenti pubblicazioni del *"Global Atlas of Allergy"* e del *"Global Atlas of Asthma"* che sono state edite nel 2013 e nel 2014 rispettivamente, e che hanno avuto un enorme successo mondiale. La rinite allergica e la rinosinusite cronica sono presenti nel 30% della popolazione con un forte impatto di natura socio-economica. Si calcola che solo in Europa il costo si aggiri intorno a 150 bilioni di euro con forte probabilità di un ulteriore incremento nei prossimi anni.

Come per le precedenti, si caratterizza per la ricchezza di immagini (ben 159 illustrazioni), ma soprattutto per la sintesi che è stata operata per ogni specifico capitolo. Crediamo che questo sia un valido strumento per approfondire specifici argomenti in modo rapido e scientificamente aggiornato.

Fra i diversi sottocapitoli ci sembra di rilievo sottolineare quelli legati alle novità sulla diagnostica in vitro, sulla diagnosi precoce nonché sull'attuazione di misure preventive. Con la disponibilità di questo strumento sarà più facile per ognuno di noi, per i nostri studenti ma anche per le famiglie dei pazienti, aumentare la consapevolezza di una patologia che viene sempre considerata, a torto, di minore importanza.

Anche la nostra rivista ha contributi di grande interesse: uno legato all'attualità della recrudescenza della meningite da meningococcico in Toscana: chi è sul campo probabilmente descrive meglio la realtà del fenomeno. È un ulteriore stimolo a vaccinare.

Arriva il caldo: la pelle dell'atopico ne soffre in modo particolare. Nessuno meglio della Dr.ssa Iria Neri, attuale Presidente della Società di Dermatologia Pediatrica, può dirci come affrontare la stagione estiva nei casi di dermatite atopica.

In questo numero troviamo, inoltre, due contributi interessanti delle nostre commissioni: la Revisione sistematica sul valore predittivo degli SPT nella diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino e i Test di provocazione orale per additivi alimentari. Sono strumenti importanti da studiare e da tenere nel cassetto dell'ambulatorio e da consultare quando abbiamo dubbi.

Poiché questo numero si affianca al nostro Congresso annuale, speriamo di trovarci in molti a Palermo per sentire le novità scientifiche ma anche per incontrarci: la scienza è fatta anche di amicizia e rapporti personali.

Giampaolo e Salvatore



Recrudescenza di casi di malattia meningococcica invasiva in Toscana e strategie vaccinali adottate dal 2015

Angela Bechini¹
Francesca Pieralli²
Diana Paolini²
Sara Boccalini¹
Francesco Nieddu³
Maria Moriondo³
Chiara Azzari³
Paolo Bonanni¹

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Firenze; ² Scuola di Specializzazione di Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; ³ Divisione di Immunologia, Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze e Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Parole chiave: *malattia meningococcica invasiva, meningococco C, Toscana, strategie vaccinali*

Corrispondenza

Angela Bechini
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze
viale GB Morgagni, 48
50134 Firenze
E-mail: angela.bechini@unifi.it

Abstract

Nel periodo 2011-2015 il numero di casi di malattia invasiva da meningococco nella maggior parte delle regioni italiane è risultato stabile o con piccole variazioni, mentre in Regione Toscana nel 2015 si è registrato un incremento dei casi di patologia da meningococco di circa tre volte. In Toscana la diagnosi molecolare (mediante PCR Real Time), delle malattie batteriche invasive è utilizzata fin dal 2005 per la popolazione pediatrica e dal 2015 è stata estesa anche ai casi negli adulti, con centralizzazione dei test presso l'ospedale Meyer. Lo scopo del presente lavoro è stato quello di descrivere i casi di malattia invasiva da meningococco notificati in Toscana da gennaio 2015 a febbraio 2016 e le strategie vaccinali adottate. Dei 52 casi totali di malattia meningococcica invasiva, 43 casi (83%) erano di sierogruppo C. Nel 2015, l'incidenza dei casi di sierogruppo C è stata di 0,83/100.000, circa tre volte superiore a quella degli anni precedenti. L'età mediana è stata di 28 anni (range 3-82). La fascia di età 21-30 anni è stata quella maggiormente colpita (oltre 30%). Cinque soggetti con patologia da meningococco di tipo C erano stati vaccinati contro quel sierogruppo in passato. Infine, ci sono stati 11 decessi, di cui 10 per il sierogruppo C. Nella maggior parte dei campioni è stato tipizzato il complesso clonale ST-11 del meningococco C. I provvedimenti contenuti nelle delibere regionali hanno mirato a garantire una protezione agli adolescenti, la fascia di popolazione più a rischio di malattia e, attraverso l'immunità di gregge, alla popolazione generale. L'estensione della vaccinazione alla popolazione di oltre 45 anni è stata giustificata dall'importante numero di casi diagnosticati in soggetti con età superiore ai 50 anni (28% dei casi di sierogruppo C). Le evidenze presentate in questa analisi confermano che la protezione conferita dalla vaccinazione anti-meningococco C somministrata nell'infanzia può avere una durata limitata nel tempo e che l'utilizzo delle tecniche molecolari nella diagnosi di malattia batterica invasiva da meningococco consentono di ottenere una sensibilità di tre volte maggiore rispetto ai metodi colturali, utilizzati nella maggioranza delle altre regioni italiane. Ottenere una valutazione più corretta della reale incidenza della malattia meningococcica invasiva, fornisce all'autorità sanitaria competente uno strumento imprescindibile per adottare la strategia vaccinale più opportuna.

Introduzione

La patologia invasiva da *Neisseria meningitidis* rappresenta una importante causa di morbosità e mortalità in tutte le fasce d'età ed è caratterizzata da una frequenza elevata di complicanze anche gravi quali amputazioni, sequele neuro-

logiche, sordità. I sierogruppi di *N.meningitidis* ad oggi identificati sono 12, dei quali 6 (A, B, C, W135, X e Y) sono i principali responsabili di malattia meningococcica nel mondo¹. Il meningococco di gruppo C è tra i più virulenti sierogruppi e può causare delle epidemie con un alto tasso di letalità (10% per le meningiti e 50% per le sepsi). È stato il sierogruppo prevalente in Italia dal 1985 al 1990, mentre a partire dagli anni '90 e fino al 2001 il sierogruppo B è stato responsabile della maggior parte dei casi di meningite. È tornato poi a prevalere il sierogruppo C fino all'introduzione della vaccinazione a livello regionale e successivamente nazionale²⁻⁴. Nel periodo 2011-2014, il meningococco B è stato il sierogruppo più frequente tra i ceppi tipizzati su tutto il territorio nazionale (48%-65%), seguito dal meningococco C (17%-31%) e dal meningococco di sierogruppo Y (13%-17%); per il 30% delle infezioni segnalate non è disponibile l'informazione relativa al sierogruppo capsulare⁵. I dati più recenti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) stimano un'incidenza di malattia invasiva da meningococco in Italia di 0,27/100.000 abitanti con la segnalazione di 163 casi nel 2014, in linea rispetto ai due anni precedenti. L'incidenza è risultata maggiore nella fascia di età 0-4 anni ed in particolare nel primo anno di vita, in cui ha superato i 4 casi per 100.000; si è mantenuta intorno a 0,30 casi per 100.000 abitanti nella fascia 15-24 anni, ed ha registrato i valori più bassi dai 25 anni in poi (0,16 per 100.000 abitanti). Clinicamente, circa il 50% dei casi segnalati si è manifestato come sepsi o meningite/sepsi, soprattutto nei bambini sotto i 5 anni di età.

Tale incidenza è ampiamente sottostimata, in quanto fino ad oggi, la maggioranza delle regioni effettua la diagnosi delle infezioni meningococciche mediante metodi basati sulla coltura del germe anziché con metodi di biologia molecolare. Come è stato recentemente dimostrato, la sensibilità dei metodi molecolari è di circa 3 volte superiore⁶. Questo significa che fino ad oggi, in Italia, 2 casi su 3 erano non diagnosticati per insufficiente sensibilità dei metodi di laboratorio.

La Regione Toscana ha utilizzato il metodo di diagnosi molecolare a partire dal 2005, ma solo limitatamente alla popolazione pediatrica. A partire dall'anno 2015, invece, la diagnostica molecolare delle malattie batteriche invasive è stata estesa, in Toscana, anche alla popolazione adulta, mediante centralizzazione dei test molecolari presso l'ospedale Meyer.

L'incidenza dei casi di infezione meningococcica nella

maggior parte delle regioni è risultata stabile o con piccole variazioni tra il 2011 e il 2015, mentre in Toscana nel 2015 si è registrato un incremento dei casi di patologia da meningococco di circa 3 volte⁵. L'incremento è stato in particolare a carico della fascia di età più adulta della popolazione. Questa situazione ha richiesto l'adozione di misure mirate alla prevenzione della diffusione dell'infezione. In Toscana il vaccino contro il meningococco C viene offerto dal 2003 gratuitamente ai soggetti a rischio e in co-pagamento a tutta la popolazione. Nel 2005 è stata introdotta la vaccinazione gratuita per i nuovi nati (3 dosi a 3, 5 e 13 mesi) e per i bambini non vaccinati al di sotto dei 6 anni di età (dose unica) all'interno di un programma di catch-up⁷. Nel 2008 le 3 dosi sono state sostituite da un'unica dose da somministrare al secondo anno di vita, il programma di catch-up con singola dose è stato mantenuto nei soggetti tra 2 e 6 anni, inoltre è stata offerta una singola dose gratuita ai soggetti tra 12 e 14 anni non vaccinati in precedenza⁸. Lo scopo del presente lavoro è quello di descrivere la recrudescenza di casi di malattia invasiva da meningococco che si è verificata in Toscana a partire dal 2015 e le azioni di sanità pubblica intraprese a livello regionale, con particolare riferimento alle strategie vaccinali adottate.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nell'analisi i dati relativi alle notifiche dei casi di malattia meningococcica segnalati nelle Aziende sanitarie di tutto il territorio toscano tra gennaio 2015 e febbraio 2016. Di ciascun caso sono stati registrati età, sesso, data dell'insorgenza dei sintomi, stato vaccinale ed esito. Per l'anno 2015 è stata calcolata l'incidenza totale e per fascia di età dei casi di malattia invasiva da *N. meningitidis* e dei soli casi di sierogruppo C. Il laboratorio di Immunologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer di Firenze ha effettuato l'analisi molecolare per la diagnosi e tipizzazione mediante PCR Real Time.

Risultati

Nel periodo 1 gennaio 2015-febbraio 2016 in Toscana, sono stati notificati 52 casi di malattia invasiva da

meningococco, di cui 43 casi (83%) di sierogruppo C, 6 casi (11%) di sierogruppo B, 2 casi (4%) di sierogruppo W; un campione non è stato inviato al laboratorio del Meyer per la diagnosi molecolare e pertanto è risultato non tipizzato (Tab. I). Complessivamente l'età mediana dei casi è stata di 28 anni (range 3-82), il range di età è di 9-82 anni per i casi di sierogruppo C e di 3-53 anni per i casi di sierogruppo B. Non si sono verificati casi di sierogruppo C in bambini di età inferiore ai 9 anni. La fascia di età 21-30 anni è stata quella maggiormente colpita con 15 casi su 43 (35%). Quasi il 19% dei casi di sierogruppo C si è verificato in soggetti ultrasessantacinquenni.

Non ci sono differenze significative tra i due sessi, né considerando la totalità dei casi (27 casi di sesso femminile e 25 di sesso maschile), né per i soli casi di sierogruppo C (21 casi di sesso femminile e 22 di sesso maschile).

Nel 2015 l'incidenza complessiva dei casi di sierogruppo C è stata di 0,83/100.000, circa tre volte superiore a quella degli anni precedenti. La maggior parte dei casi si è verificata in soggetti tra i 15-20 anni e i 21-30 anni con valori di incidenza rispettivamente di 3,23/100.000 e 2,83/100.000 (Tab. II).

Cinque soggetti con patologia da meningococco di tipo C erano stati vaccinati contro questo sierogruppo in passato, uno di questi aveva effettuato la vaccinazione il giorno di insorgenza dei sintomi. A parte il

Tabella I. Casi di *N. meningitidis* segnalati in Toscana nel periodo gennaio 2015- febbraio 2016 per sierogruppo e per fascia di età.

Fascia di età	Ceppo isolato						Totale casi
	C	B	Y	W	A	Non noto	
< 1 anno							-
1-4		2					2
5-14	3	1					4
15-20	7			1			8
21-30	15					1	16
31-49	6	2		1			9
50-64	4	1					5
≥ 65	8						8
Totale	43	6	-	2	-	1	52

caso di una ragazza vaccinata due anni prima, gli altri casi si sono verificati in soggetti vaccinati da almeno 8 anni. Era stato vaccinato in precedenza anche un soggetto poi colpito da meningococco di sierogruppo W. Per quanto riguarda l'esito, sono deceduti 11 soggetti di cui 4 nei primi due mesi del 2016: 10 affetti da malattia invasiva da meningococco C e 1 da meningococco B. I decessi si sono registrati in soggetti con un'età mediana di 49 anni (range 13-82). Inoltre uno dei soggetti deceduti era stato vaccinato contro il me-

Tabella II. Incidenza totale dei casi di malattia invasiva da *N. meningitidis* e incidenza dei soli casi di *sierogruppo C* in Toscana per fascia di età, nel 2015. (Fonte dati popolazione residente 9).

Fascia di età	Totale casi <i>N. meningitidis</i>	Incidenza <i>N. meningitidis</i> (x 100.000)	Totale casi <i>N. meningitidis</i> tipo C	Incidenza <i>N. meningitidis</i> tipo C (x 100.000)
< 1 anno	0	0,00	0	0,0
1-4	2	1,60	0	0,0
5-14	3	0,92	3	0,92
15-20	7	3,77	6	3,23
21-30	11	3,12	10	2,83
31-49	8	0,77	6	0,58
50-64	2	0,26	1	0,13
≥ 65	5	0,54	5	0,54
Totale	38	1,01	31	0,83

ningococco C, almeno 8 anni prima. I meningococchi sono risultati per la maggior parte riconducibili a uno stesso clone ST11 iper-virulento.

In conseguenza dell'aumento del numero di casi, la Regione Toscana si è attivata con nuove raccomandazioni di offerta della vaccinazione antimeningococcica (Fig. 1).

Discussione

A partire da gennaio 2015 e fino a febbraio 2016, in Toscana sono stati notificati 52 casi di malattia invasiva da meningococco. In particolare, nel 2015 il sistema di sorveglianza ha ricevuto 38 segnalazioni di malattia invasiva da meningococco, rilevando un aumento rispetto agli anni precedenti, quando erano stati notificati 16 e 12 casi, rispettivamente, nel 2014 e nel 2013⁵. Questo aumento ha interessato prevalen-

temente l'area compresa tra Firenze, Empoli, Prato e la costa (Pisa e Viareggio). In particolare, nei primi mesi del 2015 sono state interessanti le aree di Firenze ed Empoli, successivamente, in estate, si sono verificati dei casi anche nelle aree costiere di Pisa, Viareggio e Massa, mentre in autunno sono state nuovamente colpite le aree urbane dell'entroterra. Il 2016 ha visto l'interessamento anche di aree precedentemente non coinvolte come Grosseto¹⁰.

È necessario considerare che a partire dal 2015 è stata utilizzata in Toscana la diagnosi molecolare anche per soggetti adulti e che questo può aver contribuito ad incrementare l'incidenza, individuando casi che negli anni precedenti andavano probabilmente persi per scarsa sensibilità dei metodi diagnostici standard⁶.

I dati di incidenza complessiva dei casi di meningite in Toscana nel 2015 (1,01/100.000) sono paragonabili a quelli osservati nel 2005 (1/100.000), anno di in-

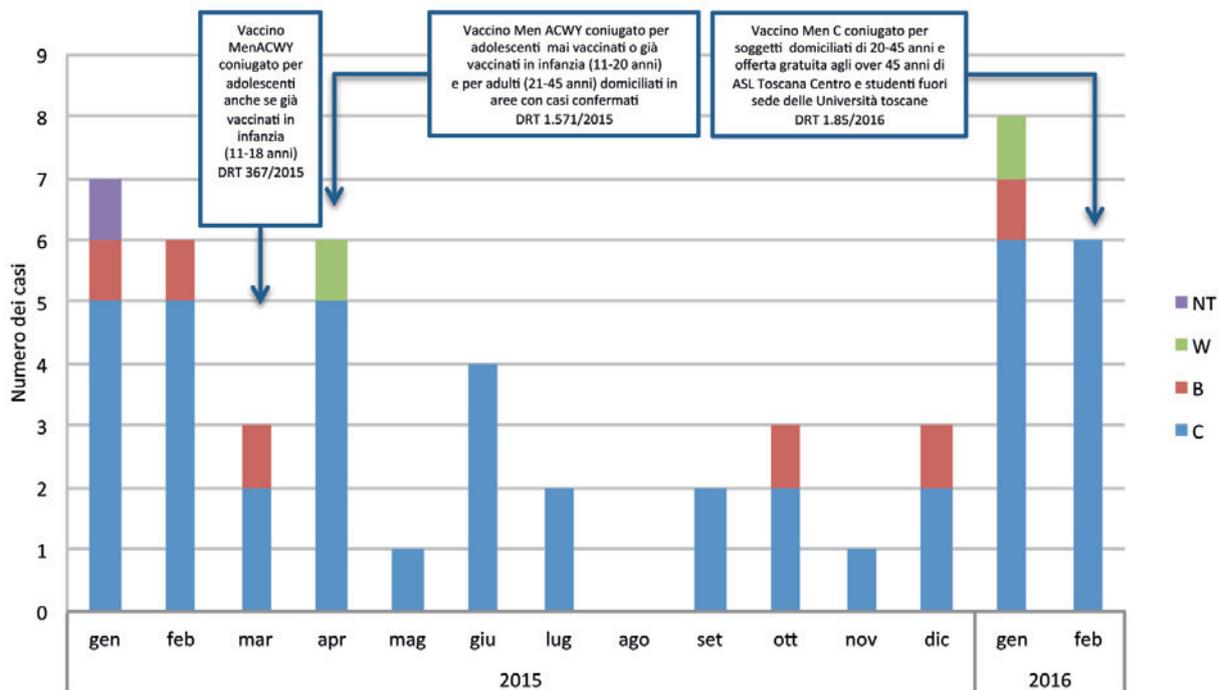


Figura 1. Distribuzione dei casi di *N. meningitidis* in Toscana nel periodo gennaio 2015-febbraio 2016 per mese di insorgenza sintomi e per sierogruppo. Delibere della Regione Toscana in materia di vaccinazione antimeningococcica 12-14. Legenda: NT= Non tipizzato

roduzione della vaccinazione antimeningococcica di tipo C in Toscana. Tuttavia i valori di incidenza calcolati per fascia di età evidenziano che la popolazione più colpita nel 2005 era rappresentata dai bambini al di sotto dei 5 anni di vita, mentre nel 2015 la maggior parte dei casi si è verificata in soggetti tra i 21 e i 30 anni⁴. Questo naturalmente non stupisce, considerando che nel 2005 non era attivo alcun programma di vaccinazione e che, in assenza di tali interventi, la popolazione più colpita risulta essere quella infantile¹¹. Fino al 2014 non sono stati osservati casi di malattia invasiva da meningococco di tipo C in soggetti vaccinati, mentre nel 2015 si sono registrati i primi casi di malattia invasiva da sierogruppo C in soggetti vaccinati, di cui un caso mortale in un adolescente vaccinato otto anni prima.

In risposta a questa situazione epidemiologica la Regione Toscana ha introdotto modifiche al calendario vaccinale e adottato misure di profilassi straordinarie (Fig. 1). Inizialmente è stata offerta la vaccinazione gratuita con una dose di vaccino quadrivalente contro meningococco A,C,W,Y ai soggetti di età compresa tra gli 11 e i 18 anni già vaccinati nell'infanzia, successivamente l'offerta è stata estesa ai soggetti di età compresa tra 11 e 20 anni già vaccinati o mai vaccinati, alle persone sottoposte a profilassi in quanto contatti di un caso di malattia meningococcica e ai soggetti di età compresa tra 21 e 45 anni con domicilio sanitario in una delle ASL in cui si era verificato un caso di meningite^{12 13}. Dato il persistere di casi di malattia meningococcica invasiva, a febbraio 2016, in base anche alle misure concordate con il Ministero della Salute, la vaccinazione è stata estesa a tutti i cittadini di età superiore agli 11 anni domiciliati nell'area della ASL Toscana Centro (Firenze, Prato, Pistoia, Empoli), mentre per i cittadini oltre i 45 anni che vivono nelle altre aree della Toscana è previsto il co-pagamento del vaccino con ticket ridotto¹⁴.

I provvedimenti contenuti nelle prime due delibere regionali miravano a garantire una protezione alla fascia di popolazione più a rischio di malattia e, attraverso l'immunità di gregge, alla popolazione generale. La successiva estensione della vaccinazione alla popolazione di oltre 45 anni è giustificata dall'importante numero di casi diagnosticati in soggetti con età superiore ai 50 anni (28% dei 43 casi di sierogruppo C). Mentre il raggiungimento di elevate coperture vaccinali nella fascia adolescenziale è da considerarsi

un'efficace misura di sanità pubblica, l'offerta vaccinale alle fasce di età superiori si configura come misura di protezione individuale dalla quale non ci si attende un impatto di tipo comunitario, a meno che gli studi in corso non dimostrino uno spostamento dello stato di portatore verso l'età adulta.

A tal proposito, è stato pianificato uno studio con l'obiettivo di misurare la prevalenza di portatori di *N. meningitidis* nella popolazione della Toscana e identificare i principali determinanti per lo stato di portatore, individuando così gruppi specifici di popolazione a rischio.

L'aumento dei casi è certamente in parte correlato ad una maggiore sensibilità e specificità della metodica diagnostica tramite PCR Real time⁶. Infatti, la diagnosi eziologica che attualmente in Toscana è effettuata con l'applicazione della biologia molecolare, aumenta di tre volte la probabilità di diagnosticare una meningite o sepsi meningococcica rispetto al metodo colturale su liquor o sangue⁶. Tale fattore di sottostima può anche aumentare, nei casi in cui il paziente sia già stato sottoposto a terapia antibiotica.

Utilizzando l'analisi delle sequenze mediante *multilocus sequence typing* (MLST) è stato, inoltre, tipizzato il complesso clonale ST-11 del meningococco C nella maggior parte dei campioni inviati¹⁰. Come riportato in letteratura, il complesso clonale ST-11 presenta particolare virulenza e contagiosità ed è associato ad una patologia precocemente generalizzata e con un'elevata frequenza di complicanze^{15 16}.

Clusters di malattia invasiva causati da *N. meningitidis* di gruppo C con complesso ST-11 sono stati rilevati in Germania e Francia negli ultimi anni¹⁷. Anche in Nord Italia tra dicembre 2007 e luglio 2008, sono stati riportati 2 clusters dovuti a meningococco C ST-11, con alto tasso di letalità e complicanze¹⁸.

Alcuni aspetti positivi della campagna di vaccinazione antimeningite in Toscana consistono nel fatto che non si sono osservati nel periodo analizzato casi di malattia da meningococco C in età pediatrica (in particolare al di sotto dei 9 anni), a testimonianza dell'effetto protettivo delle strategie estese di immunizzazione iniziate nel 2005; nessun "caso primario" ha prodotto "casi secondari", grazie alla sistematica attività di profilassi attuata dai servizi di igiene pubblica nei confronti dei contatti; infine, i Medici di Medicina Generale hanno aderito in maniera sempre più estesa e massiccia alla campagna di vaccinazione.

Anche se parte dell'incremento dei casi è probabilmente dovuto ad un miglioramento della diagnostica, ciò nonostante le scelte di strategia vaccinale universale, per l'infanzia e l'adolescenza, con recupero via via più esteso di altre coorti di popolazione sono state in ogni caso opportune. Infatti, se avessimo avuto 15 casi di morte per morbillo o addirittura per una malattia non contagiosa come il tetano avremmo rinforzato la campagna di prevenzione, esattamente nello stesso modo abbiamo programmato e portato avanti una intensa campagna di vaccinazione anti-meningococcica.

Le evidenze presentate in questa analisi confermano che la protezione conferita dalla vaccinazione anti-meningococco C somministrata nell'infanzia può avere una durata limitata nel tempo, come riportato in letteratura¹⁹. Pertanto, per mantenere una protezione immunitaria adeguata nella popolazione e ottenere il massimo beneficio dal programma di vaccinazione potrebbe essere necessario prevedere richiami periodici della vaccinazione antimeningococcica.

Infine, il presente lavoro conferma che l'utilizzo delle tecniche molecolari nella diagnosi di malattia batterica invasiva e nel caso specifico di malattia invasiva da meningococco consente di ottenere una sensibilità di tre volte maggiore rispetto ai metodi colturali. Questo determina una più corretta valutazione della reale incidenza della malattia meningococcica invasiva e fornisce all'autorità sanitaria competente uno strumento imprescindibile per adottare la strategia vaccinale più opportuna.

Bibliografia

- World Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet n. 141. Updated November 2015. (Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>).
- Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, et al. News from EU Countries – Italy: Meningococcal C vaccination campaign following an increasing number of reported meningitis cases in Tuscany. V&I News – ECDC Newsletter on Vaccines and Immunization n.1, 28th June 2006. (Disponibile all'indirizzo: http://venice.cineca.org/O60628_V&I_number_1.pdf).
- Bechini A, Levi M, Boccalini S, et al. Present situation and new perspectives for vaccination against *Neisseria meningitidis* in Tuscany, Central Italy. *J Prev Med Hyg* 2012;53:61-7.
- Bechini A, Levi M, Boccalini S, et al. Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up vaccination strategy against *Neisseria meningitidis* C in Tuscany, Italy. *Vaccine* 2012;30:6396-401.
- Istituto Superiore di Sanità. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 23 dicembre 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20151223_v4.pdf.
- Azzari C, Nieddu F, Moriondo M, et al. Underestimation of Invasive meningococcal disease in Italy. *Emerg Infect Dis* 2016 Mar;22(3).
- Regione Toscana DGR n. 379 del 7/03/2005. Direttive in materia di vaccinazioni e indirizzi per la stesura del nuovo calendario regionale delle vaccinazioni. Modifiche alla delibera G.R. 24.11.2003 n. 1249. BURT n. 13 del 30.03.2005.
- Regione Toscana DGR n. 1020 del 27/12/2007. Aggiornamento direttive regionali in materia di vaccinazioni. Revoca delibere n. 1249 del 24/11/2003, n.379 del 7/3/2005 e n.1060 del 10/10/2000. Modifica delibera n. 1386 del 17/12/2001. BURT n. 2 del 9.01.2008.
- Geodemo. ISTAT. (Disponibile all'indirizzo: <http://demo.istat.it/> [ultimo accesso 17.03.2016]).
- Stefanelli P, Miglietta A, Pezzotti P, et al. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C / clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. *Euro Surveill* 2016;21:pii=30176.
- Azzari C, Canessa C, Lippi F, et al.; Italian Group for the Study of Invasive Bacterial Disease. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing. *Vaccine* 2014;32:1187-91.
- Regione Toscana DGR n. 367 del 30/03/2015. Calendario vaccinale della Regione Toscana e direttive in materia di vaccinazioni. Aggiornamento 2015. Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD).
- Regione Toscana DGR n. 571 del 27/04/2015. Prevenzione della diffusione del meningococco C in Toscana. Aggiornamento calendario e direttive aprile 2015. Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD).
- Regione Toscana DGR n.85 del 16/02/2016 Prevenzione della diffusione del meningococco C in Toscana. Ulteriori interventi per la promozione della vaccinazione e per lo studio e l'analisi delle possibili cause. Modifica deliberazioni della Giunta regionale nn. 391/2015, 1292/2015, 45/2016 e prenotazione delle risorse. Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD).
- Enrique Chacon-Cruz et al. An outbreak of serogroup C (ST-11) meningococcal disease in Tijuana, Mexico. *Ther Adv Vaccines* 2014;2: 71-6.
- Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *J Infect Dis* 2008;197:737-43.
- ECDC. Rapid Risk Assessment. Invasive meningococcal disease among men who have sex with men. July 2013. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2013.
- Stefanelli P, Fazio C, Sofia T, et al. Serogroup C meningococci in Italy in the era of conjugate menC vaccination. *BMC Infect Dis* 2009;9:135.
- Snappe MD1, Kelly DF, Green B, et al. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:128-31.



La cute dell'atopico

Iria Neri
Paola Sgubbi
Carlotta Gurioli
Annalisa Patrizi

*Dermatologia, Dipartimento di
Medicina Specialistica, Diagnostica
e Sperimentale dell'Università di
Bologna*

Parole chiave:
**dermatite atopica, barriera
cutanea, emollienti**

Abstract

La dermatite atopica (DA) o eczema atopico è una patologia a decorso cronico-recidivante a patogenesi complessa alla quale concorrono fattori genetici ed ambientali. Tra questi svolge un ruolo fondamentale la il fatto che la barriera epidermica appare deficitaria ed inefficiente, pertanto l'utilizzo di emollienti che fungono da riparatori della barriera stessa, sono un complemento indispensabile nel corretto management della patologia. Tale dato è confermato dalle linee guida di tutto il mondo. In particolare negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi che dimostrano come la terapia idratante possa svolgere una possibile prevenzione primaria, un'attività come agenti risparmiatori di steroidi e consentono una riduzione delle fasi di acuzie della malattia (flares).

La dermatite atopica (DA) è la più frequente malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-recidivante dell'età infantile caratterizzata da una patogenesi complessa alla quale concorrono fattori genetici ed ambientali. Tra questi ricordiamo l'alterazione della barriera cutanea associata ad anomalie dell'immunità innata ed acquisita con prevalente risposta Th2 mediata verso i più comuni antigeni ambientali. La DA colpisce tipicamente l'infanzia, ma è anche molto diffusa negli adulti. La prevalenza è pari al 15-30% nei bambini (esordio nel 45% dei casi entro i primi 6 mesi di vita, nel 60% entro l'anno e nell'85% prima dei 5 anni di età) e 2-10% negli adulti con un'incidenza che risulta aumentata di 2-3 volte nelle ultime tre decadi nei paesi industrializzati¹. La DA è spesso la prima espressione della cosiddetta "marcia atopica" che consiste nel successivo sviluppo di asma, rinite allergica con un rischio 3 volte superiore rispetto ai soggetti non affetti da DA².

Recentemente sono state riconosciute come *primum movens* del complesso processo patogenetico che sottende alla comparsa della dermatite, le alterazioni della componente fisico-chimica della barriera cutanea.

Tra queste alterazioni, la filaggrina gioca un ruolo fondamentale. La profilaggrina, suo precursore, durante il processo di differenziazione dei cheratinociti, viene defosforilata e scissa in molecole di filaggrina. Queste molecole, a loro volta, vengono degradate nei loro componenti amminoacidici essenziali allo scopo di mantenere un'adeguata idratazione a livello dello strato corneo. Inoltre la filaggrina contribuisce al processo di differenziazione dei cheratinociti assicurando una corretta interazione con i lipidi intercellulari di membrana².

Mutazioni a carico del gene che codifica per la filaggrina sono pertanto strettamente correlate alla presenza di alterazioni di membrana che contribuiscono ad un aumentato rischio di sensibilizzazione verso antigeni esterni. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che approssimativamente il 50-90% dei pazienti affetti

Corrispondenza

Iria Neri
*Dermatologia, Dipartimento di
Medicina Specialistica, Diagnostica
e Sperimentale dell'Università di
Bologna
via Massarenti,1
40138 Bologna
E-mail: iria.neri@aosp.bo.it*

da DA non mostravano mutazioni a carico della filagrina, facendo presupporre che il solo difetto genetico non potesse giustificare appieno l'insorgenza di tale patologia ².

Infatti, è ormai accertato che la DA sia il risultato di una più complessa interazione tra la disfunzione della barriera epidermica, le alterazioni del sistema immunitario e l'interazione tra cute e fattori ambientali.

Clinicamente, la DA viene suddivisa in fasi a seconda dell'età del paziente e della distribuzione delle lesioni. Come noto nei primi mesi di vita le lesioni interessano le superfici convesse del corpo come le guance, la fronte e il cuoio capelluto (la cosiddetta "crosta latte"). Successivamente, esse possono estendersi al tronco, alle superfici estensorie di braccia e gambe e all'area del pannolino. Una xerosi generalizzata è spesso presente. Nel bambino più grande, sono tipicamente coinvolte le pieghe poplitee e antecubitali ed il volto dove sono spesso interessate la zona periorbitale e la zona periorale. La manifestazione clinica tipica è l'eczema che ha carattere essudativo nelle prime epoche di vita e diviene successivamente secco nella fase subacuta e lichenificato nella fase cronica.

Nell'adulto, oltre alle pieghe, sono spesso colpiti la parte alta del dorso e gli arti e il quadro clinico può presentarsi con manifestazioni variabili; spesso l'eczema è lichenificato con cute marcatamente ispessita per l'accentuazione della normale quadrellatura.

Le lesioni possono regredire con esiti ipocromici che possono andare incontro a completa risoluzione dopo parecchi mesi. Tali manifestazioni entrano in diagnosi differenziale con la pitiriasi alba, caratterizzata da chiazze ipocromiche che prediligono il volto ed i soggetti con pelle scura che si manifestano prevalentemente alla fine dell'estate e con le eczematidi pitiriasiformi caratterizzate da lesioni ipocromiche con sottili squame pitiriasiformi che possono interessare il tronco e gli arti e che caratterizzano la variante atipica di DA definita DA eczematidica. Al contrario, la comparsa di un'iperpigmentazione può essere secondaria alla lichenificazione ed è tipica dei soggetti di pelle scura ³. In assenza di specifici markers biochimici, la diagnosi di DA è esclusivamente clinica.

Nel 1980, Hanifin e Rajka hanno stilato dei criteri diagnostici maggiori e minori che includono la raccolta di dati anamnestici e clinici. In particolare tra i criteri maggiori di patologia troviamo: il prurito, la morfologia e distribuzione tipica delle lesioni compatibilmente

con l'età, l'andamento cronico o cronico-recidivante, la storia personale e/o familiare positiva per malattie atopiche (asma, DA, rino-congiuntivite allergica). Tra quelli minori vi sono la presenza di: xerosi, ittiosi e iperlinearietà palmare, cheratosi pilare, positività dei prick test, livelli elevati di IgE sieriche, età precoce di insorgenza, infezioni cutanee recidivanti, dermatiti aspecifiche delle mani, eczema dei capezzoli, cheiliti, dermatite palpebrale, pliche di Dennie Morgan, alterazioni oculari (congiuntiviti ricorrenti, cheratocono, cataratta sottocapsulare anteriore), pallore e eritema facciale, pitiriasi alba, piega anteriore del collo, intolleranza a lana e solventi, prurito e sudorazione, intolleranze alimentari, decorso influenzato da fattori ambientali e/o emotivi e dermografismo bianco. Per porre diagnosi di DA è necessaria la presenza di almeno 3 criteri maggiori associati ad altri 3 criteri minori ⁴.

Per valutare il grado di severità clinica, il clinico si può avvalere dello SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*): uno strumento di riferimento per la valutazione della patologia ed il suo monitoraggio creato e convalidato nel 1990 della Task Force Europea. Lo SCORAD calcola, infatti, un punteggio sulla base sia dei sintomi e dei segni oggettivi, quali l'eczema e la xerosi cutanea, che di quelli soggettivi, quali il prurito o l'insonnia ⁵. Recentemente è stato ideato uno strumento pensato per i soggetti affetti da eczema atopico in età pediatrica, bambini e genitori dei bambini atopici, il PO-SCORAD, che consente di auto valutare la severità del proprio eczema così da controllare e trattare meglio la DA ⁶.

Il quadro istopatologico è aspecifico, tuttavia talora una biopsia cutanea si rende necessaria quando ci sono dei dubbi diagnostici per escludere altre patologie.

In diagnosi differenziale in età pediatrica si devono considerare principalmente la dermatite seborroica, la psorasi, la dermatite da contatto su base irritativa o allergica, la scabbia, l'acrodermatite enteropatica e la dermatite erpetiforme di Duhring ³.

La malattia ha un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie e negli ultimi anni ha assunto particolare importanza l'educazione terapeutica. Questo approccio, infatti, facilita la comprensione e la gestione della malattia e, conseguentemente, l'adesione al trattamento.

Il principale obiettivo terapeutico è quello di ottenere un controllo del prurito e dell'eczema.

Pertanto, come prima cosa, nella gestione del paziente atopico è importante evitare eventuali fattori scatenan-

ti intervenendo, ove possibile, sugli stessi. Tra questi ricordiamo detergenti aggressivi, lana e sintetici, sabbia, cloro, sudore, infezioni ricorrenti o allergeni alimentari o inalanti nei casi più gravi.

In secondo luogo, è necessario spiegare ai genitori che le terapie non permettono la guarigione definitiva bensì il controllo della malattia ed illustrare loro gli effetti collaterali dei farmaci con l'obiettivo di diminuire le ansie, le fobie e migliorare l'adesione terapeutica.

Il trattamento attuale della DA si suddivide in terapia della fase acuta basata sul controllo dell'infiammazione mediante l'uso di farmaci topici quali i corticosteroidi, gli inibitori della calcineurina e nei casi di dermatite moderata/severa e/o recalcitranti i farmaci immunosoppressori sistemici. Nelle forme lievi e nelle fasi di remissione assumono grande importanza gli emollienti attualmente considerati non una semplice terapia complementare, ma fondamentali nel controllo della malattia ⁷.

Gli emollienti

L'uso degli idratanti e degli emollienti è un complemento indispensabile nella terapia topica per una corretta gestione della DA ⁸.

Gli emollienti vengono suddivisi in tre generazioni a seconda dei loro costituenti principali. Appartengono alla prima generazione i prodotti a base di vaselina, olio di paraffina, alcoli grassi dotati di un elevato potere occlusivo. Successivamente furono aggiunti i polimeri idrofilici, ovvero macromolecole di alto peso molecolare come il collagene (proteina essenziale costitutiva del tessuto connettivo fibroso del derma cutaneo, della cartilagine, delle ossa, dei tendini ecc. che svolge principalmente funzioni strutturali), l'acido ialuronico (componente naturale che si trova nei tessuti connettivi del corpo umano che dona resistenza ed elasticità alla cute), il chitosano (un polisaccaride lineare composto da D-glucosamina e N-acetil-D-glucosamina, che deriva dalla chitina, generalmente ottenuta dall'esoscheletro di crostacei) ed i polisaccaridi gelificanti (usati come conservanti ed umettanti con lo scopo di mantenere a lungo un'ottimale idratazione cutanea). Tali elementi sono dotati di un elevato potere igroscopico in grado di aumentare l'idratazione cutanea.

Gli emollienti di seconda generazione contengono glicero, sorbitolo (zucchero appartenente alla famiglia

dei polialcoli contenuto in numerosi frutti come mele, pere, ciliegie e dotato di proprietà fortemente igroscopiche, umettanti ed idratanti), sostituti del natural moisturizing factor (NMF) (un pool di molecole ad alto potere igroscopico derivato dalla degradazione della filaggrina, una proteina che promuove l'aggregazione dei filamenti di cheratina nell'epidermide, contribuendo al mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale), acido pirrolidon-carbossilico (potente umettante derivato dalla degradazione della glutamina), urea al 5-10% (una sostanza naturale presente fisiologicamente nella cute sana, nota per le sue proprietà altamente emollienti e idratanti in grado di ridurre la perdita transepidermica di acqua: TEWL), acido lattico (un alfa-idrossiacido con proprietà cheratolitiche ed esfolianti), lattato d'ammonio ed altri aminoacidi. Tutti questi componenti hanno la funzione di migliorare l'idratazione dello strato corneo e favorire il ripristino della barriera cutanea.

Negli ultimi anni si è assistito ad una crescita esponenziale degli investimenti finanziari da parte delle case farmaceutiche volti alla produzione di formulazioni "attive" in grado non solo di aumentare l'idratazione cutanea ma anche e soprattutto di intervenire attivamente nella riparazione del difetto di barriera. Si tratta degli emollienti di terza generazione contenenti lipidi fisiologici come le ceramidi, il colesterolo e gli acidi grassi polinsaturi. L'introduzione di tali emollienti ha costituito una vera e propria rivoluzione nella terapia idratante poiché favoriscono la differenziazione epidermica e correggono il difetto del cemento lipidico intercorneocitario. Le ceramidi sono sostanze di natura lipidica, costituenti principali della barriera lipidica cutanea (formate da una base di sfingosina o fitosfingosina legata ad un acido grasso tramite legame ammidico) ed hanno una funzione strutturale (regolano l'idratazione cutanea), protettiva (schermano le aggressioni esterne rinforzando la barriera lipidica) e antimicrobica. Il colesterolo è un componente naturale delle membrane cellulari e del film-idrolipidico dello strato corneo. In cosmesi è impiegato sia il colesterolo di origine animale, che quello di origine vegetale. Ha attività emulsionante ed idratante, pertanto è indicato per la cute sensibile e xerotica. Gli acidi grassi polinsaturi come gli omega 6 garantiscono la funzionalità cellulare e quindi aumentano la capacità di trattenere l'acqua prevenendo la disidratazione. In particolar modo il rapporto acidi grassi (omega 6), ceramidi vegetali e colesterolo in proporzio-

ne 3:1:1 rispetta il rapporto in cui tali costituenti sono fisiologicamente presenti nella cute sana. Pertanto tali idratanti hanno un effetto terapeutico definito “*Barrier Repair Therapy*” con ripristino della funzione barriera. Essi infatti non solo controllano la TEWL, ma riparano il difetto di barriera che condiziona la liberazione di citochine pro infiammatorie coinvolte nella patogenesi dell'eczema. L'uso quotidiano di tali presidi medici riduce il ricorso alla terapia steroidea al bisogno in caso di flare della DA, sia in termini di durata globale del trattamento, sia in termini di quantità totale di prodotto utilizzata. Studi clinici randomizzati controllati condotti sull'uso dei topici idratanti dimostrano infatti che il loro impiego nel trattamento della DA permette una prevenzione delle recidive e una conseguente riduzione dell'uso degli steroidi topici⁸. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per validare tale ipotesi⁹.

Emollienti: effetto antiprurito e di riequilibrio del microbioma cutaneo

Recentemente sono stati prodotti emollienti contenenti sostanze in grado di interagire con i “recettori che attivano la proliferazione perossisomale” (PPARs), un gruppo di recettori nucleari che legano diverse molecole, quali acidi grassi, eicosanoidi, ecc.

Fino ad oggi sono stati identificati tre isotipi recettoriali dei recettori PPARs: PPAR alfa, gamma e delta con profili funzionali e strutturali simili.

I PPARs possono sia attivare che reprimere la trascrizione del gene target, in tale modo riescono da un lato a regolare la metabolizzazione dei lipidi e degli zuccheri e dall'altro, possono interferire negativamente con la trascrizione di proteine proinfiammatorie.

Allo scopo di potenziare l'azione anti-prurito, gli emollienti si sono arricchiti di diverse sostanze attivatori endogeni dei PPAR- α , come per esempio la palmitoiletanolamide (PEA), naturalmente presente nell'organismo e rilasciata in caso di infiammazione. Studi dimostrano che tali prodotti hanno una notevole capacità di anti-infiammatoria con riduzione del prurito e del bruciore

A ciò si deve aggiungere lo sviluppo di nuovi trattamenti sulla base delle più recenti scoperte sul microbioma. Il microbioma umano è composto da un pool di microrganismi e dal loro materiale genetico che popola l'organi-

simo di qualsiasi individuo. La mappa del microbioma umano è diventata accessibile solo recentemente, attraverso l'uso di nuove tecniche di biologia molecolare per la classificazione tassonomica¹⁰. La flora batterica commensale cutanea ha lo scopo di promuovere il corretto funzionamento del sistema immunitario, prevenendo la colonizzazione della cute da parte di organismi patogeni. Alterazioni a carico del micro bioma cutaneo possono quindi facilitare la colonizzazione da parte di batteri o lieviti patogeni, come lo *Stafilococco aureo* o la *Malassezia*, e peggiorare una DA preesistente¹¹.

Studi recenti sul microbioma cutaneo nei pazienti affetti da DA hanno dimostrato l'efficacia degli emollienti contenenti lisati batterici nel riequilibrare la flora batterica cutanea¹². Tali studi dimostrano che i soggetti con DA hanno una elevata predisposizione alla colonizzazione dello strato corneo da parte dello *Staphylococcus aureus*. Questo germe è in assoluto la specie più rappresentata nell'ambito della microflora batterica della cute lesa dove la densità di colonizzazione di *S. aureus* correla positivamente con la gravità della dermatite. Inoltre lo *S. aureus*, com'è stato dimostrato, è coinvolto nelle esacerbazioni della DA¹³. A sostegno di tale ipotesi un recente studio pilota randomizzato controllato ha dimostrato che l'uso di un balsamo emolliente applicato due volte al giorno è efficace nel migliorare la gravità della DA lieve moderata nei pazienti in età pediatrica. Ciò attraverso sia il ripristino della funzione barriera, sia riducendo la proliferazione dello *S. aureus* con mantenimento della biodiversità della microflora cutanea¹³.

L'ultima novità nel campo della terapia emolliente specifica per la DA è l'introduzione di nuove formulazioni caratterizzate da una elevata frazione lipidica e da costituenti con attività anti-irritazione, anti prurito e di ripristino della barriera, che permettono al prodotto di mantenere un'efficacia prolungata nelle 48 ore, consentendo l'applicazione a giorni alterni.

Modalità d'uso degli emollienti

Ancora dibattuta è la modalità di applicazione degli emollienti poiché non esistono sufficienti studi sull'argomento. Inoltre, la frequenza di applicazione potrebbe variare sulla base della severità della xerosi cutanea, delle condizioni climatiche e dello stile di vita del soggetto.

Gli emollienti dovrebbero essere applicati dopo il ba-

gno, nonostante non ci siano indicazioni precise sul timing^{8,9}. La frequenza ottimale di utilizzo è ancora indeterminata, ma le più recenti raccomandazioni consigliano più applicazioni al giorno. In via teorica sarebbe auspicabile raggiungere un equilibrio tra compliance del paziente ed efficacia clinica. Attualmente, la dose di utilizzo raccomanda è pari a 250-500 grammi di emollienti a settimana⁹.

Emollienti come prevenzione primaria della DA

Recentemente sono stati pubblicati 2 studi che dimostrano come l'applicazione di emollienti in età neonatale su pazienti sani, ma ad alto rischio per lo sviluppo di DA, riduca il rischio relativo di comparsa della dermatite in età infantile^{14,15}.

Tuttavia tali lavori non sono sufficienti per inserire la regolare applicazione di emollienti nei neonati ad alto rischio come prevenzione primaria della DA⁹.

Emollienti ideali

Gli emollienti più usati sono le emulsioni, che sono miscele di due componenti base che sono l'acqua e i grassi in diversa proporzione che si mescolano grazie ad un emulsionante. A tali costituenti sono poi aggiunti molti altri prodotti: umettanti, addensanti, conservanti, profumi, ecc. L'emolliente ideale per la DA deve reintegrare e ripristinare i lipidi cutanei, reidratare e proteggere la cute, ridurre il prurito, lenire il bruciore, avere azione antinfiammatoria, inibire selettivamente la flora cutanea patogena.

Per evitare la comparsa di dermatiti da contatto su base irritativa ed allergica, che sono frequenti in tali pazienti a causa della presenza di una barriera cutanea non integra, che favorisce la penetrazione di allergeni e molecole irritanti, sono da preferire gli emollienti con pochi ingredienti, privi di fragranze e profumi e con conservanti poco allergizzanti o senza conservanti.

Inoltre, la scelta dell'emolliente deve soddisfare le esigenze del singolo paziente, a seconda dell'età, dell'area del corpo affetta dalla dermatite, dalla fase della dermatite (acuta, essudante, cronica, lichenificata ecc.), dal clima, e dalle preferenze individuali¹⁶.

Inoltre deve avere un odore gradevole, essere facile

da spalmare/applicare, essere adatto a tutte le età e mantenersi sterile o il più possibile sterile. A tal proposito alcune delle più grandi aziende farmaceutiche di dermocosmesi ha progettato un sistema di chiusura della confezione del prodotto brevettato chiamato D.E.F.I. (Dispositivo Esclusivo Formula Intatta) che ne conserva intatte le proprietà fino all'ultima applicazione garantendo che la formula del prodotto rimanga sterile al riparo da ogni rischio di contaminazione nei successivi utilizzi. Questo senza bisogno di aggiungere al prodotto conservanti. Al contrario non deve contenere prodotti irritanti o allergizzanti, non essere troppo untuoso/imbrattante per i tessuti, non contenere profumi non testati. In conclusione il corretto uso degli emollienti più moderni e sicuri ha lo scopo di correggere la disfunzione di barriera e l'infiammazione, migliorando l'idratazione della pelle, riducendone la permeabilità e inibendo la penetrazione nell'epidermide di agenti irritanti così da prevenire le recidive di DA¹⁷.

I detergenti

Anche la scelta del detergente è molto importante per il mantenimento dell'integrità della barriera cutanea.

Il detergente ideale deve avere un PH tendenzialmente acido, poichè un basso PH nello strato corneo riduce l'attivazione delle proteasi coinvolte nella desquamazione corneocitaria, aumenta l'attivazione degli enzimi generatori di ceramidi, accelera la maturazione degli strati lipidici lamellari del corneo e contrasta la proliferazione batterica¹⁸.

Tuttavia vi sono opinioni contrastanti sulla frequenza e la durata dei lavaggi⁸. Infatti se, da una parte, alcuni Autori sottolineano l'importanza di lavaggi frequenti al fine di ridurre il contatto con allergeni ed eventuali colonizzazioni batteriche come quelle da *Stafilococcus aureus*, dall'altro altri Autori temono che l'eccessiva detersione vada a peggiorare le alterazioni di superficie già esistenti nei soggetti affetti da DA.

Riteniamo utile consigliare norme igieniche basilari che indubbiamente possono aiutare nella gestione quotidiana del paziente. Tra queste, oltre all'utilizzo di detergenti delicati (syndet, detergenti oleosi...), consigliamo bagnetti quotidiani rapidi, con acqua tiepida, asciugando il corpo senza sfregamenti aggressivi ma semplicemente tamponando.

Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici sono sicuramente considerati la terapia di prima scelta nel trattamento della DA. La loro efficacia è stata confermata in oltre un centinaio di trials clinici randomizzati e controllati. L'azione terapeutica dei corticosteroidi risulta utile in qualsiasi stadio della patologia, dalla fase acuta a quella cronica, andando a ridurre l'infiammazione e il prurito. La loro azione è rivolta a diverse cellule coinvolte nel sistema immunitario quali i linfociti T, i monociti, i macrofagi e le cellule dendritiche. Essi interferiscono con i meccanismi di processazione degli antigeni, legandosi a specifici recettori e sopprimendo il rilascio di citochine proinfiammatorie.

Esistono diverse classi di corticosteroidi che differiscono in base alla potenza e al veicolo del preparato.

A seconda della classificazione più utilizzata, la potenza varia dalla classe I, i più leggeri, alla classe IV, i più potenti.

Alla classe I appartengono unicamente l'idrocortisone e l'idrocortisone acetato. Alla classe II appartengono il desametasone valerato, il budesonide e l'idrocortisone butirrato. Alla classe III afferiscono, tra gli altri, il fluticasone propionato, il metilprednisolone aceponato e il mometasone furoato. Alla classe IV, infine, corrispondono l'alclononide e il clobetasolo propionato.

Per quanto riguarda la scelta della formulazione, è importante valutare le caratteristiche delle lesioni (eritema secco, con lichenificazione o con essudato) e le sedi colpite (zone pilifere, pieghe, volto, area genitale). In particolare, una formulazione in crema o in latte va preferita nel caso di eczema subacuto, gli unguenti nel caso di eczema cronico lichenificato, le lozioni su base acquosa e le crema sono da preferire negli eczemi acuti con associata essudazione, le lozioni, le schiume o i gel sono utili nel trattamento delle zone pilifere. La dose ottimale di corticosteroidi può essere standardizzata utilizzando la cosiddetta "unità falangetta" o "fingertip unit" ossia la quantità di prodotto corrispondente alla falange distale dell'indice della mano di un adulto. Questa dose corrisponde all'incirca a 0,5 grammi ed è il quantitativo necessario a trattare una superficie corrispondente a due palmi delle mani di un adulto.

La frequenza e la durata del trattamento variano a seconda del quadro clinico, della localizzazione, dell'età del paziente e del tipo di steroide scelto. Tendenzialmente, si raccomanda una applicazione giornaliera.

Non esistono infatti evidenze che documentino che un'aumentata frequenza di applicazione corrisponda a una maggiore efficacia terapeutica. Per quanto riguarda la durata della terapia, non esistono dati univoci. Le terapie dovrebbero essere continuate sulle aree con eczema fino a completa risoluzione.

La prosecuzione del trattamento può essere effettuata con un'applicazione al bisogno se la DA è lieve e nelle forme con frequenti recidive si deve prediligere la terapia "pro-attiva", ossia con l'utilizzo due/tre volte a settimana degli steroidi nelle sedi colpite, dopo avere ottenuto la guarigione con l'applicazione giornaliera.

Il razionale terapeutico è quello di riuscire a gestire le manifestazioni subcliniche e ottenere un periodo di remissione più lungo possibile con una minima dose efficace di steroide a cui va sempre associata una terapia di mantenimento con emollienti e detergenti adeguati.

Per il trattamento di aree molto estese è possibile diluire i corticosteroidi topici con creme emollienti oppure alterare le sedi di applicazione (ad esempio un giorno gli arti e un giorno il tronco) allo scopo di evitare eventuali fenomeni di assorbimento sistemico del principio attivo con soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Ovviamente, grande attenzione deve essere posta anche per il trattamento di zone particolari quali l'area genitale, le palpebre e le pieghe per il rischio di eventi avversi locali. Tra questi, i più frequenti sono: atrofia cutanea, strie rubrae, teleangiectasie, eruzioni acneiformi e sensibilizzazione da contatto¹⁹. Pertanto in queste sedi sono da preferire gli inibitori topici della calcineurina (TIMS). Nonostante l'incidenza molto bassa di questi effetti collaterali con gli steroidi topici di nuova generazione, rimane ancora frequente il pericolo della cosiddetta "corticofobia" sia tra i pazienti che tra i medici. La corticofobia consiste in un insufficiente o mancato utilizzo di cortisonici topici per paura di eventuali effetti collaterali. Conseguentemente, questo comportamento determina un'alterata compliance terapeutica e un inadeguato controllo della DA con successiva frustrazione del medico e del paziente.

Gli inibitori topici della calcineurina (TIMS)

Gli inibitori topici della calcineurina (TIMS) come il tacrolimus e il pimecrolimus, sono considerati una va-

lida alternativa ai corticosteroidi topici. Essi agiscono inibendo l'attività della calcineurina, in questo modo inibiscono l'attivazione delle cellule T con un meccanismo altamente selettivo. Il tacrolimus agisce anche su eosinofili, basofili, cellule di Langherans e mastocellule. Il pimecrolimus inibisce anche il rilascio di citochine proinfiammatorie dai mastociti.

I TMS sono indicati nei bambini di età superiore ai 2 anni che soffrono di DA lieve o moderata (pimecrolimus) o moderata/severa (tacrolimus), sebbene studi recenti ne segnalino l'efficacia e la sicurezza anche nei più piccoli⁸.

I TMS vengono utilizzati nelle seguenti condizioni:

- mancata risposta alle terapie corticosteroidi locali;
- controindicazioni all'uso di corticosteroidi topici o presenza di effetti collaterali;
- necessità di terapia di mantenimento a lungo termine;
- sedi particolari (area genitale, viso, pieghe).

Il tacrolimus è disponibile sotto forma di unguento alla concentrazione dello 0,03% per i pazienti di età compresa tra i 2 e i 15 anni e 0,1% dai 16 anni in poi. Il pimecrolimus è disponibile in formulazione di crema allo 0,1% per i bambini di età superiore ai 2 anni. La modalità d'uso consigliata è di due applicazioni al giorno per almeno 2-3 settimane per poi ridurre l'applicazione fino a completa risoluzione.

Il concetto di terapia "pro-attiva" utilizzata per i corticosteroidi può essere ugualmente applicata anche per i TMS. I TMS sono controindicati in caso di pazienti affetti da immunodeficienze primitive o acquisite, infezioni batteriche o virali in atto, lesioni erose o essudanti, marcata esposizione solare.

Non vi è necessità di monitoraggio dei livelli ematici dei principi attivi¹⁹.

Nel 2006 la *Food and Drug Administration* ha emanato un'allerta sul potenziale rischio carcinogenetico legato all'utilizzo dei TMS. Tuttavia, tutti gli studi di sorveglianza hanno mostrato che non vi è un'augmentata incidenza di neoplasie nei pazienti trattati^{20 21}.

"Wet-wrap dressing"

La *wet-wrap dressing* consiste nell'applicazione di un medicamento locale seguito da un bendaggio a due strati, il primo dei quali inumidito e il secondo, invece, secco. Le garze umide vanno imbevute di acqua tiepida e successivamente ben strizzate. Tale metodica è da mantenere in

sede per almeno un paio d'ore ed eventualmente le medicazioni umide vanno ripetute nel corso della giornata. Solitamente il medicamento sottostante consiste in creme cortisoniche miscelate con creme idratanti in diluizione 1:10 per il corpo e 1:5 per il volto.

La *wet-wrap therapy* è una terapia di seconda linea; viene raccomandata nelle forme severe o refrattarie in pazienti di età superiore ai 6 mesi. La durata del trattamento può variare da 2 a 14 giorni, in forma continua o pulsata.

Il razionale di questa metodica è quello di ottenere una maggiore penetrazione e quindi efficacia del medicamento utilizzato, pertanto risulta anche un maggior rischio di eventi avversi correlati alla dose di principio attivo assorbita.

Infine, questa terapia è difficile da effettuare e richiede un'adeguata istruzione al trattamento¹⁹.

Antimicrobici topici

Le infezioni cutanee nei pazienti con DA sono principalmente dovute a *Stafilococcus aureo* e *Herpes simplex virus*. Nei soggetti affetti da DA si è visto che la prevalenza di colonizzazione della cute o del naso da parte dello *Stafilococcus aureo* varia dal 60 al 100% dei pazienti, mentre nei soggetti sani varia dal 5 al 30%. Esiste una correlazione documentata tra severità della DA e colonizzazione batterica in quanto alcune tossine prodotte dal batterio funzionano come superantigeni, in grado di attivare direttamente i linfociti T. Queste tossine sembrano essere in grado di fare produrre IgE specifiche con attivazione dei basofili e, conseguentemente, di attivare la cascata infiammatoria.

In caso di infezione batterica diffusa è necessaria una terapia antibiotica sistemica (amoxicillina + acido clavulanico o macrolidi, secondo dosaggi e per periodi opportuni)¹⁹.

Per quanto riguarda le infezioni erpetiche, particolarmente importante è l'eruzione varicelliforme di Kaposi-Juliusberg o eczema *erpeticum* in cui può associarsi febbre, malessere, linfadenopatie e cheratocongiuntivite e in cui è necessaria una terapia antivirale sistemica con aciclovir.

Anche la terapia antibiotica topica è indicata nel trattamento di limitate sovrainfezioni batteriche associate all'eczema. I principi attivi maggiormente impiegati

sono l'acido fusidico e la mupirocina e la retapamulina. Dovrebbero essere applicati 2-3 volte al giorno per 7-10 giorni. Non esistono studi sull'utilizzo di mupirocina sotto l'anno di età.

Le creme sono da preferire nelle lesioni essudanti mentre gli unguenti in quelle lichenificate.

I pazienti con storia di frequenti sovrainfezioni presentano spesso una colonizzazione nasale da parte di *Stafilococcus aureo*, pertanto dovrebbero essere eseguiti tamponi nasali (da estendere anche ai familiari e conviventi) e, in caso di positività, i pazienti dovrebbero essere trattati anche a tale livello al fine di ottenere una decolonizzazione ¹⁹.

Terapie sistemiche

Il trattamento sistemico più utilizzato è sicuramente quello con antistaminici anti H1 per cercare di ridurre il prurito.

Tra i farmaci sistemici che possono essere impiegati per la gestione delle forme più severe di DA sono da ricordare: i corticosteroidi sistemici, la ciclosporina, il metotrexate e l'azatioprina. Infine, la fototerapia (UVB a banda stretta o UVA1), può essere considerata un trattamento di seconda linea in caso di fallimento di terapie topiche, nei soggetti sopra i 12 anni di età ¹⁹.

Bibliografia

- 1 Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010;22:125-37.
- 2 Lee HJ, Lee SH. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:276-87.
- 3 Paller AS, Mancini AJ. Eczematous eruptions in childhood. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A textbook of skin disorders of childhood and adolescence. Fifth Edition.* Amsterdam: Elsevier 2011, pp. 38-53.
- 4 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980;92:44-7.
- 5 Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
- 6 Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, et al. Patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. PO-SCORAD Investigators Group. *Allergy* 2011;66:1114-21.
- 7 Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;30:729-47.
- 8 Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 2: Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1116-32.
- 9 Ng JPX, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J EADV* 2015;29:854-7.
- 10 Thomas CL, Fernandez-Penas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol* 2016(28) [Epub ahead of print].
- 11 Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, et al. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol* 2015;42:1137-42.
- 12 Seite S, Flores GE, Henley JB, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1365-72.
- 13 Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2016;33:165-71.
- 14 Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:812-23.
- 15 Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824-30.
- 16 Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
- 17 Simion FA, Abrutyn ES, Draelos ZD. Ability of moisturizers to reduce dry skin and irritation and to prevent their return. *J Cosmet Sci* 2005;56:427-44.
- 18 Man MQ, Lin TK, Santiago JL, et al. Basis for enhanced barrier function of pigmented skin. *J Invest Dermatol* 2014;134:2399-407.
- 19 Galli E, Neri I, Ricci G, et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. *Ital J Pediatr* 2016;42:26.
- 20 Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:306-15.
- 21 Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:163-78.



Perché proporre una certificazione di qualità delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche

Roberto Bernardini¹
Giampaolo Ricci²
Flavio Civitelli³
Luciana Indinnimeo⁴
Domenico Minasi⁵
Luigi Terracciano⁶

¹ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Ospedale San Giuseppe, Empoli, Azienda USL Toscana Centro; ² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UOC Pediatria, Università di Bologna; ³ Unità di Pediatria, Ospedale di Nottola, Montepulciano, Siena; ⁴ Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Università della Sapienza, Roma; ⁵ Unità di Pediatria, Ospedale di Polistena, Reggio Calabria; ⁶ Pediatra di Libera Scelta, Servizio Sanitario Nazionale, Milano

Parole chiave:
appropriatezza diagnostica, choosing wisely, risparmio risorse sanitarie

Corrispondenza

Roberto Bernardini
Unità Operativa Complessa di Pediatria, Ospedale San Giuseppe, Empoli, Azienda USL Toscana Centro
E-mail: r.bernardini@uslcentro.toscana.it

Abstract

La appropriatezza nella prescrizione diagnostica e terapeutica è una necessità sempre più importante sia nell'interesse del singolo paziente che dell'intero servizio sanitario pubblico; è questa una condizione che coinvolge tutte le Nazioni a cui stanno lavorando da diversi anni sia le Società Scientifiche che i Governi per pianificare le risorse e permettere a tutti di accedere almeno alle cure indispensabili. Ci è sembrato opportuno presentare le modalità che la nostra Società di Allergologia e Immunologia Pediatrica propone per migliorare il modo di essere e di fare gli Allergologi Pediatrici.

Introduzione

Nel 2002 i principi fondamentali della professione medica (perseguire l'interesse e l'autonomia del paziente, la giustizia sociale e in particolare l'equa distribuzione delle risorse sanitarie) sono stati definiti in un documento medico pubblicato su *"Annals of Internal Medicine"*¹ e in *"The Lancet"*².

Il principio dell'equa distribuzione delle risorse sanitarie nasce dalla considerazione che il sistema dell'assistenza sanitaria si basa su risorse economiche limitate e, quindi, sia gli amministratori-politici e sia i medici devono essere coscienti della necessità di un'adeguata e appropriata utilizzazione e allocazione delle risorse in ambito sanitario. Questo è un dovere individuale di ciascun medico ma anche dei politici che decidono l'assegnazione dei fondi alla sanità.

È pertanto fondamentale una corretta applicazione delle procedure, ed evitare quelle inutili come la sottoutilizzazione di quelle necessarie: questo significa realizzare cure adeguate e appropriate.

Il primo tentativo di sviluppare criteri inequivocabili per determinare l'appropriatezza della cura è stato proposto circa tre decenni fa secondo la RAND/University of California Los Angeles Appropriateness Method (RUAM)^{3,4}.

Il RUAM è un processo integrato in cui le evidenze dalla letteratura scientifica, in particolare la "Medicina Basata sulle Evidenze (EBM)", si uniscono con il giudizio di esperti.

L'EBM non è in grado, da sola, di sostenere la decisione sul comportamento da tenere nell'ambito delle problematiche che si riferiscono alla salute pubblica e l'esperienza di diversi esperti è necessaria per valutarne i criteri di appropriatezza o meno.

L'approccio RUAM ha valutato l'adeguatezza delle procedure più frequenti in ambito chirurgico (bypass coronarico, l'istrectomia, prostatectomia) e nell'ambito di alcune tecniche invasive (endoscopia).

Tuttavia, anche se sono stati proposti e accettati in tutto il mondo molti crite-

ri RUAM, questi possono analizzare solo una piccola parte delle attività in ambito del sistema sanitario.

In seguito un altro modo per migliorare l'appropriatezza nella sanità è stato proposto e pubblicato nel 2010 su *Archives of Internal Medicine* da Deborah Grady e Rita Redberg ⁵: nel loro editoriale denominato "Less is more" hanno affermato che i medici negli Stati Uniti forniscono più cure di quanto necessario. E questo per diversi motivi: aspettative dei pazienti (che considerano i test e gli interventi come una migliore cura), risparmio di tempo (il medico perde meno tempo a prescrivere un test che a spiegare al paziente il perché è meglio non prescriverlo) e non ultimo, la medicina difensiva. La conclusione è che, probabilmente, meno esami-accertamenti diagnostici possono determinare, in alcuni casi, anche una migliore salute.

Nello stesso anno Howard Brody ha proposto alle società scientifiche che indicassero quali fossero i test e gli interventi non necessari: un elenco dei "top five" test-trattamenti comunemente utilizzati, ma non necessari e privi di evidenza di beneficio per i pazienti ⁶.

In questo contesto, il Consiglio di "Medicine Foundation and Consumer Reports" americano ha dato inizio nel 2012 ad una campagna ("scegliere saggiamente") per identificare ⁷ i test, le procedure e le terapie inutili o impropriamente utilizzate e potenzialmente dannose e responsabili anche di costi crescenti per il sistema sanitario.

Le principali società scientifiche hanno identificato, nel loro settore di competenza, le principali 5 raccomandazioni di comportamento da attuare nella pratica clinica quotidiana da parte dei medici.

Che cosa ha fatto la Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

La Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha proposto, nel triennio 2013-2015, alle 10 Commissioni in carica, di identificare procedure o trattamenti che non hanno prove scientifiche di beneficio in pediatria. Dopo 2 revisioni da parte di esperti esterni alle Commissioni, sono state scelte 16 raccomandazioni pubblicate nella Rivista RIAP, organo ufficiale della Società ⁹.

Per migliorare l'appropriatezza, la SIAIP ha cercato

di creare un modello scientifico e razionale dei servizi sanitari in ambito allergologico-pediatrico attraverso la certificazione di qualità: l'obiettivo di questo progetto è di garantire l'adeguatezza, l'appropriatezza diagnostico-terapeutica secondo quelle che sono le evidenze scientifiche in merito (basta pensare all'uso anche ora indiscriminato di test diagnostici nell'ambito dell'allergia alimentare con ripercussioni negative sul singolo paziente e sulla collettività).

Vista l'alta prevalenza, pari a circa il 30%, delle manifestazioni allergiche nella popolazione pediatrica, l'attività in ambito immuno-allergologico e in particolare in quello allergologico, è sempre di più svolta da figure professionali e anche non professionali molto diverse tra loro e talvolta senza competenza specifica. Ciò determina la reale possibilità o di una "mal gestione" in ambito farmacologico-dietetico della patologia del bambino realmente allergico o, ancora peggio, di una diagnosi errata di manifestazione clinica allergica o di richiesta di esami diagnostici totalmente inappropriati o peggio ancora non scientificamente validati.

Dopo una valutazione attenta di queste problematiche da parte del Consiglio Direttivo della SIAIP, il Consiglio stesso decise di identificare un gruppo specifico di esperti per guidare il progetto.

Il gruppo di esperti (autori di tale articolo) ha poi identificato gli aspetti diagnostico-terapeutici che devono costituire le competenze di un pediatra che lavora nel campo allergologico e ha poi affidato alle 10 Commissioni la stesura di 42 raccomandazioni specifiche, con spiegazioni pratiche, sulla base della letteratura scientifica in merito.

I risultati dei lavori delle Commissioni sono stati poi rianalizzati dal gruppo specifico d'interesse e poi discussi con un'agenzia indipendente di certificazione esterna. Tutte le procedure (con i loro documenti scientifici di riferimento) sono state poste nel sito web della Società e sono a disposizione di ogni pediatra che voglia certificarsi per una o più di queste procedure.

L'agenzia di certificazione esaminerà la richiesta di certificare una o più o tutte le procedure, e, dopo un controllo in sede lascerà un report di quanto evidenziato poi visualizzato da membri della SIAIP stessa che rilascerà o no l'attestazione che le procedure specifiche di valutazione sono state fatte in conformità a basi scientifiche riportate sui documenti specifici di riferimento.

Questo risultato permette di certificare la qualità di una

o più prestazioni non solo di un ambulatorio, servizio, centro di Allergologia Pediatrica ospedaliero, universitario ma anche di qualsiasi Pediatra (di comunità, di famiglia, ecc.) che desidera ed è in grado di poter eseguire una o più prestazioni secondo un comportamento scientificamente corretto.

Bisogna ricordare che anche il Codice Deontologico degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri del 2014 ¹⁰, all'articolo 13 espressamente indica che *"la prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza"*, concetto ripreso anche successivamente all'articolo 16.

Il recente Decreto del Ministero della Sanità Italiano sull'appropriatezza delle prescrizioni ¹¹, salvo modifiche auspicabili, ha per il momento creato diversi problemi, eliminando, al momento, la possibilità per i pediatri di famiglia di richiedere esecuzione di prove allergologiche. Data la grande richiesta di queste indagini, l'identificazione dei Pediatri o del medico in grado di eseguire tali prove o altre procedure meno complesse con una certificazione di qualità rilasciata da una società scientifica, come la SIAIP, è una scelta appropriata, lasciando al tempo stesso le indagini più complesse ad altre sedi, quali ambulatori, servizi, centri di secondo e terzo livello.

Per tali motivazioni è indispensabile, come in qualsiasi altro settore della medicina, cercare di fare una diagnosi corretta tramite un'appropriatezza diagnostico-clinica (intervento giusto al paziente giusto), temporale (al momento giusto), assistenziale (nel posto giusto) e professionale (dal professionista giusto), rafforzando e promuovendo l'approccio *"evidence-based"*.

La SIAIP ha realizzato un percorso, specificato anche nel nostro sito web, ove sono consultabili i vari documenti e in particolare: 1) la presentazione del progetto, 2) il regolamento, 3) il modulo per la domanda di certificazione, 4) l'elenco delle prestazioni certificabili con specificati i DSR e il nome del Coordinatore della Commissione SIAIP che ha redatto i DSR, 5) N. 42 DSR (37 relativi a prestazioni diagnostiche-terapeutiche e 5 relativi ad altri aspetti) realizzati sulla base delle migliori evidenze scientifiche.

I Referenti dell'Azienda Certificatrice, per chi richiederà la certificazione, faranno poi, presso la sede richiedente, l'ispezione specifica inviando l'esito della stessa alla SIAIP che verificherà, in base al

rapporto stilato, se vi sono i requisiti o meno per rilasciare il certificato di qualità SIAIP per una o più prestazioni diagnostiche-terapeutiche richieste di essere valutate.

In tal modo la SIAIP in collaborazione con Azienda Certificatrice di Qualità indipendente, dà la possibilità a chi si certifica per una o più prestazioni diagnostiche-terapeutiche di poter essere, per la/e prestazione/i certificata/e una *"garanzia in ambito diagnostico-terapeutico"* per il bambino e la sua famiglia.

Di conseguenza si eviterà: 1) di utilizzare metodologie diagnostiche e terapeutiche che alla loro base non hanno evidenza scientifica o che non sono indicate in quella specifica situazione; 2) di etichettare allergico chi in realtà non lo è (questo accade in quasi 3 bambini su 10) con ovvie negative conseguenze economiche e sociali per i bambini stessi, per le loro famiglie e per la società.

Inoltre con un percorso diagnostico-terapeutico corretto e certificato si potranno avere una riduzione dei costi, per le famiglie e per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), sostenuti per diagnosi e terapie inappropriate o peggio ancora per diagnosi e terapie *"non validate scientificamente"* o inadeguate convogliando le risorse, in tal modo risparmiate, in altri ambiti del SSN.

Infine è una tutela per il paziente essere a conoscenza che il professionista cui si affida per quella specifica prestazione, è *"certificato"*, evitando così inutili spostamenti, *"migrazioni"* del paziente stesso alla ricerca di specialisti nel settore.

Quest'attività di Certificazione delle prestazioni da parte della SIAIP vuole essere un *"segnale"* forte che una Società Scientifica dà sia alle Istituzioni amministrative-politiche, alle Regioni, al Ministero della Salute, ma anche alle associazioni dei pazienti nell'ottica di una sinergia necessaria tra la parte tecnico-professionale, affidata a professionisti del settore che realizza percorsi diagnostici terapeutici che possono essere certificati e la parte amministrativa-politica, affidata ai politici.

Questa sinergia scientificamente *"inattaccabile"* riafferma il fondamentale ruolo, caratteristico delle Società Scientifiche, nell'indirizzo e nella *"prevenzione e cura della salute pubblica"* promuovendo un approccio *"evidence-based"*.

Ecco perché la SIAIP ha ritenuto tale certificazione funzionale e indispensabile al sistema.

Bibliografia

- 1 ABIM Foundation. American Board of Internal Medicine; ACP-ASIM Foundation. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med* 2002;136:243-6.
- 2 Medical Professionalism Project. Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. *Lancet* 2002;359:520-2.
- 3 Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2:53-63.
- 4 Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazarro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001. http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html. Accessed 18 March 2016.
- 5 Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 2010;170:749-50.
- 6 Brody H. Medicine's ethical responsibility for health care reform - the Top Five list. *N Engl J Med* 2010;362:283-5.
- 7 ABIM Foundation: Choosing Wisely. Available at: <http://choosingwisely.org/>. Accessed 18 March 2016.
- 8 Quinonez RA, Garber MD, Schroeder AR, et al. Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value. *J Hosp Med* 2013;8:479-85.
- 9 http://www.riaponline.it/wp-content/uploads/2015/03/SupRiap1_1_14.pdf. Accessed 18 March 2016.
- 10 <https://portale.fnomceo.it/fnomceo/Codice+di+Deontologia+Medica+2014.html?t=a&id=115184>
- 11 www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/01/20/16A00398/s. Accessed 18 March 2016.



Test di provocazione orale per additivi alimentari

a cura della Commissione
Allergia Alimentare della SIAIP

Enza D'Auria¹
Loredana Chini²
Iride Dello Iacono³ (coordinatore)
Giovanna Monti⁴
Piercarlo Poli¹
Giovanni Simeone⁵
Giovanni Traina⁶
Maria Carmen Verga⁷
Pasquale Comberiatì⁸

¹ Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano; ² UOSD Pediatria e Gastroenterologia Pediatrica, Sez. Allergologia-immunologia pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata;

³ UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento;

⁴ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁵ Pediatra di Famiglia ASL Brindisi, Distretto di Mesagne;

⁶ UOC di Pediatria e Neonatologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese (MI); ⁷ Pediatra di Famiglia, ASL Salerno; ⁸ Clinica Pediatrica, Università di Verona

Parole chiave:

additivi alimentari, allergia alimentare, intolleranza, test di provocazione orale

Corrispondenza

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

Abstract

Gli additivi alimentari sono sostanze intenzionalmente aggiunte agli alimenti in virtù delle loro proprietà conservanti, ispessenti, coloranti, insaporenti, dolcificanti o antiossidanti. Nonostante la grande quantità di additivi attualmente impiegati dall'industria alimentare, solamente un numero molto ristretto è stato associato a reazioni avverse. Tra questi i principali sono: i coloranti chimici, i solfiti, il glutammato monosodico, i nitrati e nitriti, i parabeni e l'aspartame.

Le reazioni avverse da additivi alimentari più frequentemente segnalate in letteratura sono l'orticaria cronica, l'angioedema, le esacerbazioni asmatiche e l'anafilassi. Tuttavia la presenza di una vera sensibilizzazione per additivi alimentari è rara, oltre che difficile da dimostrare. Tale difficoltà consiste innanzitutto nella mancanza di test cutanei standardizzati per additivi alimentari. Il test di provocazione orale è attualmente il solo strumento diagnostico in grado di stabilire un nesso di causalità tra sintomi e assunzione di un additivo alimentare. Tuttavia, il test di provocazione orale per additivi alimentari è ancora una procedura gravata da diverse difficoltà operative, quali la scelta delle dosi, la modalità e gli intervalli di somministrazione. Per alcuni additivi, quali i solfiti e il glutammato monosodico, sono stati pubblicati studi con specifici riferimenti per il dosaggio, mentre per altri occorre utilizzare una dose stimata superiore a quella ingerita in un singolo pasto, non superando la dose massima giornaliera accettabile.

Le reazioni allergiche ad allergeni presenti negli alimenti a cui sono stati aggiunti gli additivi sono molto più frequenti e dovrebbero essere sempre considerate per prime in caso di sospetta reazione avversa alimentare.

Abbreviazioni

ADI: *acceptable daily intakes*; MSG: glutammato monosodico; MP: metabisolfito di potassio; TPO: test di provocazione orale

Introduzione

Gli additivi alimentari sono sostanze normalmente non consumate in quanto tali, ma intenzionalmente aggiunte agli alimenti per le loro proprietà conservanti, ispessenti, coloranti, insaporenti, dolcificanti o antiossidanti¹. Nell'Unione Europea tutti gli additivi alimentari sono identificati da un codice costituito da un numero progressivo preceduto dalla lettera "E" (es. E 102 o tartrazina)¹ (Tab. I).

Nonostante la grande quantità di additivi attualmente impiegati dall'industria alimentare, solamente un numero molto ristretto è stato associato a reazioni

Tabella I. Principali additivi alimentari attualmente approvati dall'Unione Europea, rappresentati dal rispettivo codice (Regolamento UE n. 1129/2011) (da <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=40769&parte=1%20&serie=>).

Coloranti (E100 - E199)	Conservanti (E200 - E299)	Antiossidanti e regolatori di acidità (E300 - E399)	Addensanti, stabilizzanti, emulsionanti (E400 - E499)	Regolatori di acidità e antiagglomeranti (E500 - E599)	Esaltatori di sapidità (E600 - E699)	Vari (E900 - E999)	Altri prodotti (E 1100 - E1599)
Giallo (E100 - E109)	Sorbati (E200 - E209)	Ascorbati (E300 - E309)	Alginati (E400 - E409)	Acidi e basi inorganiche (E500 - E509)	Glutammati (E620 - E629)	Cere (E900 - E909)	
Arancione (E110 - E119)	Benzoati (E210 - E219)	Gallati e eritorbati (E310 - E319)	Gomma naturale (E410 - E419)	Cloruri e solfati (E510 - E519)	Inosinati (E630 - E639)	Glasse (E910 - E919)	
Rosso (E120 - E129)	Solfuri (E220 - E229)	Lattati (E320 - E329)	Altri agenti naturali (E420 - E429)	Solfati e idrossidi (E520 - E529)	Altri (E640 - E649)	Agenti ausiliari (E920 - E929)	
Blu e violetto (E130 - E139)	Fenoli e formiati (E230 - E239)	Citrati e tartrati (E330 - E339)	Derivati del polioossietilene (E430 - E439)	Sali dei metalli alcalini (E530 - E549)		Gas per confezionamento (E930 - E949)	
Verde (E140 - E149)	Nitriti e nitriti (E240 - E259)	Fosfati (E340 - E349)	Emulsionanti naturali (E440 - E449)	Silicati (E550 - E559)		Dolcificanti (E950 - E969)	
Marrone e nero (E150 - E159)	Acetati (E260 - E269)	Malati e adipati (E350 - E359)	Fosfati (E450 - E459)	Stearati e gluconati (E570 - E579)		Schiumogeni (E990 - E999)	
Altri (E160 - E199)	Lattati (E270 - E279)	Succinati e fumarati (E360 - E369)	Derivati della cellulosa (E460 - E469)	Altri (E580 - E599)			
	Propionati (E280 - E289)	Altri (E370 - E399)	Derivati degli acidi grassi (E470 - E489)				
	Altri (E290 - E299)		Altri (E490 - E499)				

avverse ². Tra questi i principali sono: i coloranti chimici (es. la tartrazina, un colorante giallo contenuto in diverse bevande, dolci, gelati, marmellate e sciroppi, canditi, sottaceti); i solfiti, tra cui il biossido di zolfo, solfato di sodio, solfato di potassio, bisolfito, metabisolfito, utilizzati come conservanti degli alimenti e presenti in molti cibi confezionati; il glutammato monosodico (MSG) usato come conservante e insaporente di cibi confezionati; i nitrati e nitriti, usati come insaporenti e coloranti per lo più nella lavorazione di carni come salsicce e salami; i parabeni, largamente usati come conservanti sia nei cibi che nei farmaci; l'aspartame,

un dolcificante artificiale a basso contenuto calorico ³. I pochi studi epidemiologici condotti mostrano una prevalenza piuttosto bassa di reazioni avverse ad additivi alimentari nella popolazione generale, stimata intorno all'1% negli adulti e al 1-2% nei bambini, con una maggior prevalenza nei bambini atopici ⁴⁻⁶. Le reazioni avverse agli additivi alimentari più frequentemente segnalate in letteratura sono l'orticaria cronica e l'angioedema, sebbene siano stati descritti anche episodi di anafilassi, crisi asmatiche, riacutizzazione di dermatite atopica, rinite e infine disturbi del comportamento ⁷⁻¹⁵. A oggi tuttavia permangono

numerose incertezze riguardo il possibile ruolo degli additivi nella patogenesi di queste condizioni cliniche, in quanto la presenza di una vera sensibilizzazione è rara, oltre che difficile da dimostrare¹⁶. Tale difficoltà consiste innanzitutto nella mancanza di test cutanei standardizzati per additivi alimentari. Sebbene siano state descritte reazioni di ipersensibilità con prove cutanee positive per solfiti e coloranti naturali, i test cutanei non sembrano avere valore diagnostico per gran parte degli additivi¹⁷. Il test di provocazione orale (TPO) per additivi alimentari, preceduto da una dieta di esclusione, è attualmente il solo strumento diagnostico che consente di stabilire una relazione di causalità¹⁸.

Test di provocazione orale per additivi alimentari

Il TPO in doppio cieco controllato contro placebo è la procedura più rigorosa per diagnosticare una reazione avversa agli additivi, così come ad alimenti. Tuttavia in considerazione della difficoltà di esecuzione, spesso nella pratica clinica si ricorre a un TPO in singolo cieco controllato contro placebo.

Il TPO per additivi è una procedura tuttora gravata dalla mancanza di standardizzazione e da diverse difficoltà operative, quali la scelta delle dosi, degli intervalli di somministrazione e dei veicoli da utilizzare per mascherare l'additivo o il placebo, oltre che da difficoltà interpretative del test, in particolare nella popolazione pediatrica¹⁸.

Considerazioni generali: i TPO devono essere eseguiti solo da medici con l'esperienza necessaria per gestire i sintomi che ne derivano, e in ambienti appropriati, dotati di farmaci d'emergenza (in particolare adrenalina), attrezzature e personale di supporto. I TPO in pazienti con asma dovrebbero essere eseguiti solo quando i sintomi siano controllati. L'esame non è in genere richiesto in soggetti con precedente anafilassi: in questi casi, infatti, un'anamnesi fortemente suggestiva e un prick test positivo possono essere sufficienti per la diagnosi. Durante il TPO per additivi alimentari i soggetti devono essere costantemente monitorati e tutti i sintomi che si sviluppano devono essere trattati tempestivamente e in modo adeguato. I pazienti devono essere osservati fino a quando tutti i sintomi siano com-

pletamente risolti e per un periodo di almeno due ore dopo l'ultima dose.

Mascheramento e placebo: in diversi studi in cui è stato eseguito un TPO per additivi in doppio cieco sono state utilizzate delle capsule opache come mezzo per mascherare l'additivo o il placebo. Tale approccio risulta di difficile applicazione nella popolazione pediatrica per la ridotta compliance dei bambini alla deglutizione, e per l'allungamento dei tempi di digestione e assorbimento, che rendono necessari intervalli più lunghi tra l'assunzione delle diverse dosi e i periodi di osservazione dopo ciascuna somministrazione¹⁸. Gli additivi possono essere mascherati in altri modi oltre alle capsule. Ad esempio, per effettuare un TPO in soggetti che hanno sperimentato reazioni asmatiche da liquidi contenenti metabisolfito di potassio, è possibile utilizzare come veicolo succo di limone fresco e zucchero, poiché il gusto della limonata è forte abbastanza da coprire il gusto della soluzione contenente il metabisolfito. L'utilizzo del placebo è fortemente raccomandato per escludere reazioni falsamente positive, dovute ad ansia o altre percezioni soggettive. Non è inusuale che i soggetti sviluppino sintomi soggettivi al placebo, particolarmente alle dosi somministrate all'inizio del TPO. Se un paziente reagisce alla dose iniziale del placebo, è raccomandabile spiegarli che la reazione è stata causata dal placebo e che è dovuta alla capacità dell'organismo a riprodurre le sensazioni in un ambiente suggestivo. La maggior parte dei pazienti sono rassicurati dal sapere che non hanno una allergia pericolosa. Al paziente non dovrebbe essere detto se e quando le dosi di placebo saranno utilizzate o altri dettagli in merito alla procedura, poiché questo può dare origine a errate interpretazioni.

Dosi da somministrare: differenti dosaggi e differenti intervalli di somministrazione sono stati utilizzati in vari studi, anche per lo stesso tipo di additivo alimentare^{6,8,9}. Come regola generale, la dose finale del TPO dovrebbe essere maggiore di quella alla quale risulterebbe esposto il soggetto durante un singolo pasto (dose naturale). Il "Joint Expert Committee on Food Additives", promosso dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha stimato una dose giornaliera accettabile (*acceptable daily intakes* – ADIs) per gli additivi alimentari espressa in mg per kg di peso corporeo¹⁹. Le ADIs per gli additivi più comunemente utilizzati sono riportate

Tabella II. Test di provocazione orale per additivi alimentari (da: Simon RA, 2003⁴, vedi Up To Date per una lettura approfondita).

Additivo	Dose massima accettabile (mg/kg peso)*	Dose per capsula	Capsule nel Test di provocazione orale
1. Tartrazina (Colorante Giallo E 102)	0 to 0,75	50 mg	1 capsula
2. Aspartame	40	500 mg	1 capsula
3. Metabisolfito di potassio	0 a 0,7	100 mg	1 capsula
4. Glutammato di sodio	Non specificato	500 mg	5 capsule (2500 mg)
5. Sodio benzoato	0 a 5	100 mg	1 capsula
6. Metilparabene	0 a 10	100 mg	1 capsula
7. Butilidrossianisolo (E320)	0,5 a 2	250 mg	1 capsula
8. Butilidrossitoluolo (E321)	0 a 0,5	250 mg	1 capsula
9. Colorante giallo "tramonto" (E110)	circa 8	50 mg	1 capsula
10. Nitrito di sodio	0 a 5	50 mg	1 capsula
11. Nitrito di sodio	0 a 0,4	50 mg	1 capsula

* Dati ricavati dai reports della Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) e Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO).

di seguito nella Tabella II. Le dosi mostrate possono essere utilizzate come dosi massime dalle quali partire per graduare le somministrazioni nel corso del TPO per i singoli additivi.

Test di provocazione orale per alcuni specifici additivi

Una delle più frequenti reazioni avverse da additivi alimentari è la reazione di broncocostrizione indotta dai solfiti. Tale reazione si verifica più frequentemente nei soggetti asmatici, soprattutto se steroide-resistenti²⁰. Pochi studi sono stati condotti a tal proposito nella popolazione pediatrica. Friedman ed Easton hanno riscontrato che in un gruppo di 51 bambini asmatici di età tra 5 e 17 anni, senza storia di intolleranza ai solfiti, 18 (36%) presentavano una riduzione del FEV1 del 20% dopo TPO con metabisolfito di potassio (MP) in soluzione acidificata²¹. I meccanismi patogenetici della sensibilità ai solfiti nei soggetti asmatici non sono a oggi ben definiti²². Diversi meccanismi sembrano essere coinvolti, in considerazione del fatto che reazioni di broncocostrizione sono state osservate dopo esposizione ai solfiti non solo per via orale, ma anche per via inalatoria, endovenosa e topica oculare²⁰. Dai

dati disponibili in letteratura sembrerebbe inoltre esistere una certa variabilità di reazione a seconda della via di somministrazione. La maggior parte dei soggetti sensibili reagisce dopo inalazione del biossido di zolfo, prodotto dalla trasformazione del metabisolfito quando questo viene ingerito in soluzioni acide o in soluzioni neutre acidificate poi a livello dello stomaco. Una minore percentuale di soggetti sembra invece reagire già a piccole quantità di solfiti ingerite per via orale. In questi ultimi è stata ipotizzata la presenza di un deficit dell'enzima sulfito-ossidasi che è necessario per inattivare i solfiti²⁰. In considerazione di tale eterogeneità nei meccanismi patogenetici, il TPO in doppio cieco con contro placebo rappresenta il solo metodo effettivo per poter porre diagnosi di reazione ai solfiti. Nell'ultima decade è stato pubblicato un protocollo per eseguire il TPO controllato, in doppio-cieco per i solfiti, che risulta ancora molto attuale. Tale protocollo prevede di eseguire il test con placebo e con solfiti in due giorni separati in sequenza randomizzata. Per il challenge con solfiti viene utilizzato il MP in due formati: mascherato all'interno di capsule deglutibili e disciolto in soluzione liquide neutre quali soluzione acquose a base di saccarosio. In questo modo è possibile testare i due pattern più frequenti di reazione avversa ai solfiti, quella orale e quella da inalazione di biossido di zolfo. Per il challenge con placebo si

utilizzano invece capsule e soluzioni neutre contenenti saccarosio. Lo schema prevede di somministrare dapprima le capsule a intervalli di 30 minuti contenenti rispettivamente 1, 5, 25, 50, 100 e 200 mg di MP, misurando il FEV1 basale e 30 minuti dopo ogni singola dose o in alternativa se il paziente diventa sintomatico. Se non si verificano reazioni, si passa a somministrare la soluzione neutra alle dosi rispettivamente di 1, 10 e 20 mg a intervalli di 30 minuti, misurando il FEV1 30 minuti dopo ogni singola dose e/o se il paziente diventa sintomatico. Nei soggetti con sospetta reazione asmatica da bevande a base di solfiti è preferibile eseguire il challenge con MP in soluzioni acidificate, come ad esempio un succo di limone (rigorosamente *sulfite-free*), che maschera il sapore intenso del MP e consente una più rapida formazione di biossido di zolfo. La soluzione va pertanto tenuta in bocca per 10-15 secondi prima di essere deglutita così da favorire l'inalazione del biossido di zolfo. In questo caso lo schema di somministrazione prevede come prima dose 0,1 mg di MP diluito in 20 ml di succo di limone. Occorre sempre misurare il FEV1 basale e dopo 10 minuti dalla dose. Se non compaiono reazioni, si somministrano a intervalli di 10 minuti rispettivamente 0,5, 1, 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 150, e 200 mg di MP sempre diluiti in 20 ml di succo di limone, misurando il FEV1 10 minuti dopo ogni singola dose e/o se il paziente diventa sintomatico. In tutti i casi il challenge è considerato positivo se si verifica una riduzione del FEV1 $\geq 20\%$ rispetto al valore basale ²⁰.

Diversi studi hanno preso in considerazione anche le reazioni al MSG. Yang et al. ²³, hanno sottoposto al TPO in doppio cieco con controllo placebo 61 giovani adulti sani con storia di sintomi soggettivi indotti da MSG. L'obiettivo di questi ricercatori era quello di documentare in modo rigoroso la correlazione tra ingestione di MSG e la comparsa di un quadro sintomatico descritto in letteratura come "sindrome del ristorante cinese" caratterizzato da cefalea, sensazione di bruciore lungo la regione del collo, oppressione toracica, palpitazioni, astenia generalizzata, nausea e sudorazione ^{23 24}. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un iniziale test con placebo e con 5 g di MSG (disciolto in 200 ml di succo di limone per mascherare il gusto) in 2 giorni distinti e in sequenza randomizzata, monitorando la comparsa di reazioni ogni 15 minuti e misurando i parametri vitali ogni 30 minuti per un totale di 2 ore di osservazione dopo il test. I soggetti che

riportavano almeno due reazioni tipiche a uno solo dei due challenge sono stati poi nuovamente sottoposti a test con placebo e con dosi crescenti di MSG, rispettivamente di 1,25, 2,5 e 5 g. Dei 61 pazienti iniziali, nessuno ha presentato sintomi di orticaria-angioedema, rinocongiuntivite, asma o anafilassi durante o dopo il test; relativamente ai sintomi soggettivi, quali cefalea, astenia generalizzata, sensazione di calore, parestesie e irrigidimento muscolare, 6 partecipanti (9,8%) hanno riportato tali sintomi sia con MSG che con placebo, 22 (36,1%) solo dopo MSG e 15 (24,6%) solo dopo il placebo, con una frequenza di reazioni non statisticamente differente tra questi gruppi ($p = 0,324$). I risultati del secondo challenge condotto in chi aveva avuto reazioni al solo MSG o al placebo, hanno confermato la persistenza di reazioni al placebo come elemento confondente e sebbene sia stato evidenziato un trend in crescita dei sintomi soggettivi all'aumentare della dose di MSG, la relazione tra assunzione di MSG e la comparsa di sintomi soggettivi è risultata controversa. Gli autori concludono dicendo che il TPO con MSG ha indotto i sintomi in quei soggetti con presunta sensibilità a tale additivo ²⁴. Tuttavia, il meccanismo alla base di queste reazioni resta sconosciuto e i sintomi osservati non supportano un meccanismo di tipo IgE-mediato. In uno studio multicentrico più recente, Geha et al. ²⁵, hanno valutato la relazione tra assunzione di MSG e comparsa di sintomi soggettivi su 130 giovani adulti sani. I partecipanti sono stati sottoposti a un iniziale challenge in doppio cieco contro placebo e MSG a un dosaggio di 5 grammi; chi presentava 2 o più sintomi soggettivi veniva sottoposto a 4 serie di challenge in doppio cieco contro placebo e MSG a dosaggi crescenti. Tra tutti i partecipanti allo studio, 50 (38,5%) hanno presentato reazioni solo all'MSG, 17 (13,1%) solo al placebo e 19 (14,6%) hanno risposto ad entrambi. Tra i soggetti ($n = 37$) che hanno risposto a 5 gr di MSG al primo challenge solo la metà ($n = 19$) ha presentato reazioni alla stessa dose durante il secondo challenge, suggerendo l'inconsistenza delle risposte e della relazione tra assunzione di MSG e comparsa di sintomi ²⁵. Pertanto, sebbene ci siano dati secondo cui l'assunzione di dosi elevate di MSG (> 3 gr) a stomaco vuoto senza concomitante assunzione di cibo possa causare in alcuni individui sintomi soggettivi transitori e clinicamente poco rilevanti, non ci sono evidenze conclusive che l'assunzione di MSG con la dieta possa essere responsabile della comparsa di tali sintomi ²⁶.

Recentemente alcuni studi hanno suggerito un possibile ruolo degli additivi nella patogenesi dell'orticaria cronica. Di Lorenzo et al. hanno riscontrato che su 116 giovani adulti affetti da orticaria cronica idiopatica e con un TPO in doppio cieco contro placebo positivo per un mix di sei additivi alimentari, 24 (20%) presentavano anche un test positivo per un singolo additivo tra quelli testati ⁷. In un case report del 2002 è stata descritta la storia di una donna di 44 anni con una orticaria cronica e rinite perenne, con miglioramento dei sintomi dopo dieta di eliminazione di 4 settimane per additivi alimentari. In seguito la donna è stata sottoposta a numerosi TPO in doppio cieco, utilizzando placebo e 8 diversi additivi somministrati in singola dose per via orale mediante capsula opaca, a distanza di una settimana l'uno dall'altra. Dopo circa 45 minuti dall'ingestione di MSG (100 mg) la donna avrebbe presentato un'orticaria grave, mentre l'assunzione di sodio metabisolfito (25 mg) e di idrossianisolo butilato (10 mg) avrebbe esacerbato la rinite. Analoga sintomatologia è quindi ricomparsa dopo aver ripetuto il TPO in doppio cieco con i tre additivi in causa ⁹. Tuttavia il ruolo degli additivi nella patogenesi delle lesioni cutanee e in particolare dell'orticaria rimane ancora incerto. In un recente studio 54 bambini e giovani adulti allergici o con orticaria cronica sono stati sottoposti a TPO controllato in doppio cieco con un mix di 7 additivi alimentari, per valutare il ruolo degli additivi come fattori scatenanti o esacerbanti reazioni cutanee. Prima di procedere al TPO i partecipanti hanno eseguito una dieta di eliminazione per additivi nei 7 giorni precedenti, oltre a prick test e patch test per

i singoli additivi. La miscela è stata creata utilizzando 1/10 della massima ADI di ciascun additivo, ed è stata somministrata in 3 dosi distinte (ovvero 1/6, 2/6 e 3/6 del quantitativo totale) a intervalli di 30 minuti l'una dall'altra, con osservazione clinica per 6 ore dalla fine del test. Dei 54 partecipanti, 2 pazienti (3,7%) hanno presentato prick test positivi e 3 (5,6%) patch test positivi, sebbene nessuno di questi risultati sia riuscito a predire la positività del challenge, confermando la scarsa utilità dei test cutanei nel sospetto di reazione avversa ad additivi. La maggior parte dei pazienti (81,5%) non ha presentato alcuna reazione al TPO, 5 pazienti (9,3%) hanno avuto una reazione solo al mix di additivi e 3 pazienti (5,5%) hanno reagito solo al placebo, con una frequenza di reazioni statisticamente non differente tra questi due gruppi ($p = 5,48$) ⁸.

Infine, in un recente studio pilota, Kang et al. hanno valutato l'utilizzo del test di attivazione dei basofili (BAT) come alternativa al challenge orale per additivi alimentari, riportando tuttavia scarsi risultati. Ulteriori studi sono necessari per definire il possibile ruolo del BAT nelle intolleranze agli additivi alimentari. Tale metodica avrebbe il vantaggio di non essere influenzata dall'eventuale terapia assunta dal paziente e potrebbe ad esempio essere molto utile nei pazienti con orticaria cronica severa, in cui la necessità di sospendere la terapia antistaminica almeno nei tre giorni precedenti il TPO aumenta il rischio di falsi positivi al test. Al momento tuttavia il BAT sembrerebbe poter avere un ruolo soprattutto come test di screening, per individuare tra i diversi additivi quelli da testare mediante TPO ²⁷.

Messaggi chiave

- Tra le migliaia di additivi alimentari attualmente in uso, solo un piccolo numero sono stati implicati in reazioni allergiche e pseudo-allergiche. I sintomi per i quali può essere utile una valutazione allergologica includono orticaria e angioedema, crisi asmatiche e anafilassi.
- Le reazioni allergiche agli alimenti a cui sono stati aggiunti gli additivi (es. frutta secca e crostacei) sono molto più frequenti e dovrebbero essere sempre considerate per prime nella diagnosi differenziale di reazione avversa alimentare.
- Il test di provocazione orale è l'unica procedura in grado di dimostrare un nesso di causalità tra sintomi e assunzione di un additivo alimentare.
- Il test di provocazione orale per additivi alimentari non è ancora una procedura standardizzata. Le dosi di additivo da somministrare durante il test sono spesso stabilite empiricamente. Per alcuni additivi, sono stati pubblicati studi con specifici riferimenti per il dosaggio, mentre per altri occorre utilizzare una dose stimata superiore a quella ingerita in un singolo pasto, non superando la dose massima giornaliera accettabile (ADI). Durante il test, gli additivi possono essere nascosti in capsule opache, o mascherati all'interno di veicoli fortemente aromatizzati.
- Alcuni pazienti possono reagire al placebo, di solito con sintomi soggettivi. Questi individui possono trarre grandi vantaggi da un'appropriate consulenza e dall'essere rassicurati.

Bibliografia

- ¹ Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. http://eur-lex.europa.eu/legal_content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&from=EN
- ² Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants. World Health Organ Tech Rep Ser 2007;1-225.
- ³ Rangan C, Barceloux DG. Food additives and sensitivities. *Dis Mon* 2009;55:292-311.
- ⁴ Simon RA. Adverse reactions to food additives. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:62-6.
- ⁵ Fuglsang G, Madsen C, Saval P, et al. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:123-9.
- ⁶ Fuglsang G, Madsen G, Halken S, et al. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;49:31-7.
- ⁷ Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:235-42.
- ⁸ Park HW, Park CH, Park SH, et al. Dermatologic adverse reactions to 7 common food additives in patients with allergic diseases: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1059-61.
- ⁹ Asero R. Multiple intolerance to food additives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:531-2.
- ¹⁰ Wuthrich B, Kagi MK, Stucker W. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). *Allergy* 1997;52:1133-7.
- ¹¹ Anibarro B, Seoane J, Vila C, et al. Occupational asthma induced by inhaled carmine among butchers. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16:133-7.
- ¹² Nish WA, Whisman BA, Goetz DW, et al. Anaphylaxis to anatto dye: a case report. *Ann Allergy* 1991;66:129-31.
- ¹³ Devlin J, David TJ. Tartrazine in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1992;67:709-11.
- ¹⁴ Asero R. Perennial rhinitis induced by benzoate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:197.
- ¹⁵ McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:1560-7.
- ¹⁶ Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:168-71.
- ¹⁷ Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
- ¹⁸ Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl. 6):S365-83.
- ¹⁹ The website of the International Programme of Chemical Safety contains links to monographs and evaluations of the Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) <http://www.inchem.org/> (Accessed on July 20, 2012).
- ²⁰ Bush RK, Zoratti E, Taylor SL. Diagnosis of sulfite and aspirin sensitivity. *Clin Rev Allergy* 1990;8:159-78.
- ²¹ Friedman ME, Easton JG. Prevalence of positive metabisulfite challenges in children with asthma. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* 1987;1:53-9.
- ²² Vally H, Thompson PJ, Misso NL. Changes in bronchial hyperresponsiveness following high- and low-sulphite wine challenges in wine-sensitive asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1062.
- ²³ Yang WH, Drouin MA, Herbert M, et al. The monosodium glutamate symptom complex: assessment in double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:757-62.
- ²⁴ Rangan C, Barceloux DG. Food additives and sensitivities. *Dis Mon* 2009;55:292-311.
- ²⁵ Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:973-80.
- ²⁶ Williams AN, Woessner KM. Monosodium glutamate 'allergy': menace or myth? *Clin Exp Allergy* 2009;39:640-6.
- ²⁷ Kang MG, Song WJ, Park HK, et al. Basophil activation test with food additives in chronic urticaria patients. *Clin Nutr Res* 2014;3:9-16.



Revisione sistematica sul valore predittivo degli SPT nella diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino

a cura della Commissione
Diagnostica della SIAIP

Annamaria Bianchi¹
Barbara Cuomo²
Stefania Arasi³
Davide Caimmi⁴
Arianna Dondi⁵
Giovanni Cosimo Indirli⁶
Stefania La Grutta⁷
Valentina Panetta⁸
Maria Carmen Verga⁹
Mauro Calvani¹ (coordinatore)

¹ U.O.C. Pediatria, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma;

² U.O.C. Pediatria, Ospedale di Belcolle, Viterbo; ³ Dipartimento di Pediatria, Università di Messina, Messina; ⁴ Dipartimento Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, presso fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia;

⁵ Unità di Pediatria, Ospedale Ramazzini, Carpi; ⁶ Unità Operativa di Allergologia Pediatrica, San Giuseppe da Copertino, Copertino;

⁷ Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, Centro Nazionale di Ricerca, Palermo;

⁸ L'altrastatistica srl, Ufficio di Biostatistica, Roma; ⁹ Ambulatorio di Pediatria, ASL di Salerno

Parole chiave:
allergia al latte, prick test, valore predittivo positivo, specificità, test di provocazione orale

Corrispondenza

Annamaria Bianchi
U.O.C. Pediatria, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma
E-mail: annamaria.bianchi9@yahoo.it

Abstract

Background. La diagnosi di allergia IgE-mediata alle proteine del latte vaccino (APLV) si basa spesso su una storia clinica compatibile e sui risultati degli skin prick test (SPT), il test diagnostico più utilizzato. Tuttavia gli SPT sono dotati di una buona sensibilità ma di una bassa specificità; pertanto, il test di provocazione orale (TPO), nonostante i costi e i rischi per il paziente, rimane spesso il gold standard per la diagnosi. L'obiettivo di questo lavoro è quello di eseguire una revisione sistematica della letteratura per identificare, analizzare e sintetizzare il valore predittivo degli SPT per latte vaccino e per i suoi allergeni maggiori e di revisionare i cut-off suggeriti in letteratura.

Metodi. In questa revisione sistematica sono stati inclusi in tutto 11 articoli. Gli studi sono stati raggruppati in base al grado di cottura del latte vaccino utilizzato per il TPO, all'età e al tipo di allergene usato per eseguire gli SPT.

Risultati. I cut-off proposti sono risultati molto eterogenei. Tuttavia, una diagnosi di APLV sembra molto probabile quando gli SPT con estratto di latte vaccino hanno un diametro ≥ 6 mm (in bambini < 2 anni di età) e ≥ 8 mm (in bambini ≥ 2 anni di età) o quando il prick by prick con il latte vaccino ha un diametro ≥ 8 mm (età < 2 anni) e ≥ 9 mm (età ≥ 2 anni). Cut-off superiori per l'estratto di latte vaccino (> 15 mm in bambini ≥ 2 anni) potrebbero essere utilizzati per l'allergia al latte cotto al forno.

Conclusioni. Sono necessari ulteriori studi per determinare i cut-off degli SPT per diagnosticare l'allergia alle proteine del latte vaccino pastorizzato e cotto al forno.

Introduzione

Il latte vaccino è una fonte vitale di proteine e lipidi ed è abbondantemente consumato in tutto il mondo, anche sotto forma di vari tipi di derivati. L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è una delle tre principali allergie alimentari in pediatria, con una prevalenza che va dall'1,8% al 7,5%, variabilità dovuta a differenze nella tipologia degli studi, nei metodi diagnostici utilizzati e nelle età delle popolazioni valutate ¹.

Secondo uno studio europeo, il latte vaccino è la quarta causa di allergia alimentare in bambini di età compresa tra i 5 mesi e i 15 anni (dopo uovo, arachidi e pesce), ed è responsabile del 12,6% delle allergie alimentari nell'infanzia ². L'importanza dell'APLV è evidenziata anche in 2 recenti studi collaborativi italiani: il latte vaccino è il primo allergene causa di anafilassi da alimenti in pediatria ³ e il secondo alimento più frequentemente testato in una coorte di 544 pazienti sottoposti a test di provocazione orale (TPO) ⁴.

La diagnosi di APLV IgE-mediata si basa spesso su una storia clinica compatibile e sui risultati dello skin prick test (SPT), il test diagnostico più utilizzato. Gli SPT sono dotati di una buona sensibilità ma di una bassa specificità, cioè sono spesso positivi in soggetti non allergici ⁵. Pertanto, se la diagnosi si basasse

solo sulla positività di questi test, un gruppo di soggetti sensibilizzati sarebbe inutilmente sottoposto a una dieta priva di latte vaccino. Per questo motivo, il TPO è il gold standard per la diagnosi di APLV, nonostante le difficoltà di esecuzione dovute al costo, all'impegno e, soprattutto, al rischio per il paziente di sviluppare una reazione allergica potenzialmente severa.

È noto che maggiore è la dimensione del pomfo dello SPT, più alta è la probabilità di manifestare sintomi di allergia^{6,7}. Per tale motivo, molti autori hanno tentato di determinare un valore della dimensione del pomfo (cut-off) in grado di predire con buona probabilità un esito positivo al TPO per il latte.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di effettuare una revisione sistematica della letteratura in modo da identificare, analizzare e valutare tutti gli studi che hanno proposto un valore predittivo degli SPT per il latte vaccino e per i suoi principali allergeni molecolari (α -lattoalbumina [α LA], β -lattoglobulina [β LG] e caseina), anche allo scopo di fornire indicazioni pratiche per la diagnosi di APLV nei bambini.

Diversi studi hanno evidenziato che le proteine del latte si modificano quando esposte al calore o in seguito a digestione enzimatica. Alcuni autori hanno mostrato che i valori di cut-off possono variare con il grado di cottura del latte⁸⁻¹¹, l'età del paziente^{4,12-18} o il tipo di allergene utilizzato per l'esecuzione degli SPT (estratto commerciale) oppure del prick by prick (PbP) (latte pastorizzato o eventualmente in formula <1 anno)^{4,8-18}. Pertanto, nel presente lavoro, abbiamo raggruppato gli studi in base a questi 3 fattori.

Dalle nostre ricerche è emerso che una tale classificazione non è mai stata presa in considerazione in precedenti revisioni, linee guida o consensus internazionali pubblicate su questo argomento^{1,19-21}.

Metodi

Una ricerca completa è stata eseguita nel mese di dicembre 2014 su Medline tramite PubMed e Scopus. Le citazioni sui database elettronici sono state identificate mediante i termini "SPT" o "skin prick test" e "milk allergy" o "milk hypersensitivity". Per ridurre il rischio di perdere studi rilevanti, le ricerche non sono state ristrette in base al tipo di pubblicazione o al disegno dello studio. Sono stati inclusi inoltre articoli rilevanti,

revisioni e studi clinici pubblicati su questo argomento identificati anche in momenti successivi alla prima ricerca^{1,19-21}. Tutti questi studi sono stati discussi in dettaglio e valutati dagli autori in maniera standardizzata e indipendente.

Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati inclusi gli studi in cui gli autori hanno cercato per gli SPT valori della dimensione del pomfo diagnostici di APLV. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi era basata sui risultati di un TPO. Sono stati inoltre inclusi anche gli studi in cui la diagnosi, basata su una chiara relazione tra l'esposizione al latte vaccino e la reazione allergica, era stata confermata da uno SPT positivo eseguito entro breve tempo dalla avvenuta reazione.

Sono stati invece esclusi gli studi in cui non c'erano informazioni sufficientemente specifiche per la diagnosi di sola APLV. Inoltre sono stati esclusi i lavori che trovavano solamente l'optimal cut-off (un cut-off basato sulla migliore combinazione tra sensibilità e specificità), che non permette di selezionare adeguatamente i bambini ad alto rischio di reazione al TPO.

Qualità metodologica degli studi inclusi

La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata in base ai criteri proposti dallo strumento QUADAS-2 (Box 1 - disponibile online www.riaponline.it)²². Cinque revisori hanno valutato gli studi per stabilire il rischio di bias; almeno due diversi autori hanno revisionato indipendentemente ogni singolo articolo. Eventuali divergenze nella valutazione di un articolo sono state risolte trovando un consenso tra tutti i revisori.

Risultati

La ricerca condotta sui database elettronici ha prodotto 1947 risultati su Pubmed e 315 su Scopus; 1909 studi trovati su Pubmed e 265 su Scopus sono stati immediatamente esclusi perché valutavano allergeni diversi dal latte, erano trial di immunoterapia o non quantificavano l'associazione tra la dimensione del pomfo degli SPT e il rischio di allergia al latte. Dei rimanenti articoli di ogni database (38 e 50) sono stati presi in considerazione 9 lavori, che rispondevano ai

criteri di inclusione. Altri 2 articoli sono inoltre stati aggiunti in seguito ad una ricerca manuale, portando quindi a un totale di 11 lavori inseriti in questa revisione sistematica (Fig. 1).

Gli studi sono presentati separatamente e suddivisi in 2 gruppi in base al livello di cottura del latte vaccino somministrato durante il challenge:

- latte vaccino: TPO con latte vaccino pastorizzato

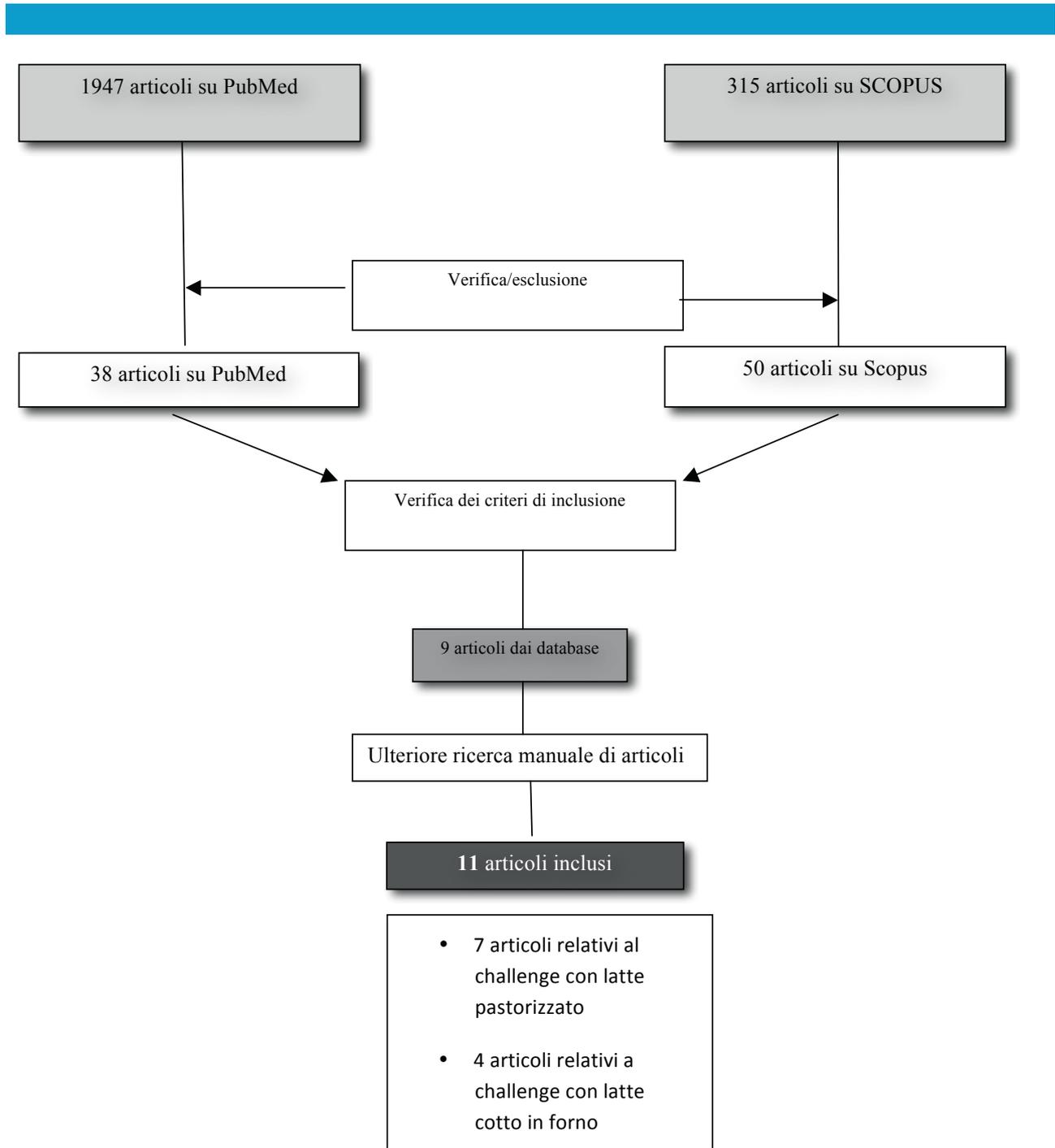


Figura 1. Flow-chart della ricerca effettuata per selezionare gli studi inclusi nella presente revisione sistematica.

(o latte vaccino formulato nei bambini di età <12 mesi);

- latte cotto al forno: TPO con latte vaccino cotto in maniera estensiva in matrice di grano (muffin o cupcake cotto in forno a 180° C o 350° F per almeno 20 minuti oppure waffle cotto in apposita macchina a 500° F per 3 minuti).

Gli studi sono stati poi raggruppati in base all'età (< 2 anni o ≥ 2 anni) e al tipo di allergene utilizzato per eseguire gli SPT (estratto commerciale) o il PbP (latte pastorizzato o in formula < 1 anno, muffin).

La Figura 2 riassume la qualità metodologica degli 11 articoli inclusi. Sei erano studi prospettici^{8 11-13 15 18} i rimanenti retrospettivi. Tutti i lavori, tranne quello di Onesimo et al., sono stati giudicati a rischio di bias e di dubbia applicabilità relativamente alla selezione dei pazienti.

Otto studi hanno valutato l'efficacia diagnostica degli SPT eseguiti con estratti (latte intero, αLA, βLG e caseina), con la metodica PbP con latte vaccino pastorizzato o entrambi, rispetto all'assunzione di latte pastorizzato^{4 12-18}. Tre studi hanno, invece, cercato possibili cut-off suggestivi di allergia al latte cotto al forno^{8 9 11}.

Allergia al latte vaccino pastorizzato o in formula

a) Valore predittivo degli SPT per estratto di latte vaccino e per le sue principali molecole

Quattro studi hanno valutato il valore predittivo positivo (VPP) degli SPT **con estratti commerciali di latte vaccino**. In tutti il challenge è stato condotto utilizzando latte vaccino pastorizzato o latte in formula, a seconda

dell'età (Tab. Ia)^{4 12 16 18}. Due su 4 sono studi prospettici^{12 18} e 2 hanno impiegato il TPO in doppio cieco contro placebo (DBPCFC), ma solo in una minoranza dei bambini^{4 16}. Gli studi differiscono per prevalenza dell'allergia, analisi statistica, tipo di cut-off e tipo di estratto commerciale utilizzato per l'esecuzione degli SPT. Tutti questi fattori contribuiscono a spiegare i differenti cut-off proposti, che variano da 4,3 mm a 20 mm. Nei bambini di età inferiore ai 2 anni c'è un unico studio¹² che suggerisce un **cut-off per estratto di latte vaccino** diagnostico di APLV, pari a 6 mm, mentre nei bambini sopra i 2 anni i valori proposti sono molto diversi, anche selezionando quelli con il 100% della specificità (8 mm per lo studio di Sporik et al.¹² e 20 mm per lo studio di Calvani et al.⁴).

Cut-off per le tre frazioni del latte sono stati proposti da 3 studi condotti su bambini di età superiore ai 2 anni^{4 16 18}. Anche in questo caso ci sono evidenti difformità, variando il diametro del pomfo da 4,9 a 12 mm per αLA, da 5,6 a 9,6 mm per βLG e da 4,3 a 7,5 mm per la caseina, malgrado due lavori proponano lo stesso VPP al 95%.

Da sottolineare, inoltre, che la precedente osservazione ricavata dal lavoro di Calvani et al.¹⁶, secondo cui la contemporanea positività di tutte e tre le frazioni proteiche del latte avrebbe un maggiore valore diagnostico (VPP > 90%) rispetto ai cut-off per le singole frazioni, è stata confermata dallo studio di Onesimo e et al., sebbene con un minore VPP (74%)¹⁸.

b) Valore predittivo dei PbP per latte vaccino

I due unici cut-off identificati per il PbP con latte vacci-

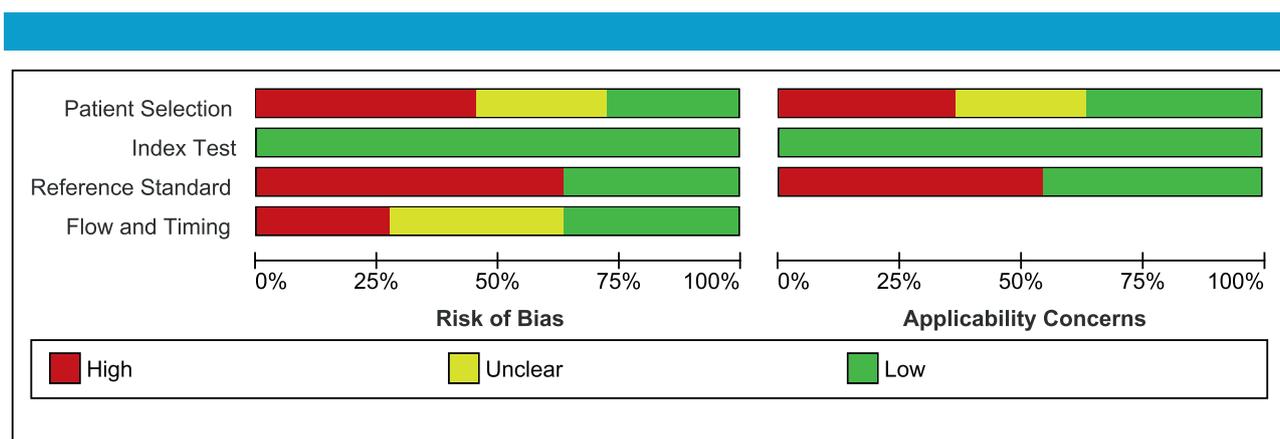


Figura 2. Grafico sul rischio di bias e applicabilità: giudizi degli autori della revisione per ogni dominio presentato come percentuale degli studi inclusi.

no in bambini di età minore di 2 anni (in realtà sotto 1 anno) sono abbastanza simili: 8 e 9,7 mm con VPP rispettivamente del 92% e 95%^{13 14}.

Al di sopra dei 2 anni ci sono ben 6 studi che identificano cut-off per il PbP con latte vaccino. Essi differiscono notevolmente tra di loro, variando dai 9,3 mm a 15,7 mm (Tab. Ib)^{4 14-18}.

Allergia al latte cotto in forno

a) Valore predittivo degli SPT per estratti di latte vaccino e per le sue molecole

Tre studi^{8 9 11} hanno indagato i cut-off per la diagnosi di allergia al latte estensivamente cotto in matrice di grano (prodotti da forno) utilizzando estratti di latte vaccino o relative molecole allergeniche, ma solo 2, rispettivamente della Novak (prospettico)⁸ e di Bartnikas (retrospettivo)⁹, li hanno individuati (Tab. IIa). I due cut-off proposti, rispettivamente di 14 e 17 mm, sono molto superiori a quelli identificati per la allergia al latte vaccino (illustrati in precedenza) ma differiscono notevolmente per predittività (67% VPP e 96% specificità). Nel lavoro di Bartnikas tutti i bambini con SPT > 15 mm per la caseina non superano il TPO con il latte cotto al forno. Questi stessi autori hanno trovato, inoltre, che pomfi rispettivamente di 5 mm⁸ e 7 mm⁹ per estratto di latte vaccino hanno 100% di valore predittivo negativo, ovvero tutti i soggetti con diametro del pomfo uguale o inferiore a tali valori risultano sempre tolleranti il muffin. Allo stesso modo nel lavoro di Bartnikas uno SPT di 9 mm per la caseina avrebbe un valore predittivo del 92% di tollerare il muffin⁹.

b) Valore predittivo del PbP con muffin

Un solo studio ha valutato il valore predittivo del PbP con muffin contenente latte vaccino rispetto al TPO con lo stesso alimento (latte estensivamente cotto in matrice di grano) (Tab. IIb)¹¹. Lo studio ha cercato un cut-off predittivo di challenge positivo, ma non lo ha identificato in quanto non vi era differenza nelle dimensioni del pomfo del PbP con muffin (e nemmeno dello SPT con estratto di latte vaccino) tra i challenge positivi e quelli negativi.

Paper o Consensus Internazionali^{1 23 24} hanno proposto i cut-off per estratti di latte vaccino ≥ 6 mm nei bambini sotto i due anni, ≥ 8 mm in quelli sopra i due anni, ovvero i cut-off individuati dal lavoro di Sporik et al. Tali documenti si riferivano solo ai cut-off di SPT effettuati con estratto di latte vaccino e non distinguevano se ci si riferisse alla tolleranza verso il latte cotto o pastorizzato.

Le proteine del latte si modificano quando esposte al calore. Le alte temperature modificano gli epitopi conformazionali ed in parte alterano quelli sequenziali. Il riscaldamento è uno dei più comuni trattamenti tecnologici applicati durante la processazione del latte con effetti differenti sul legame delle IgE alle proteine a seconda delle condizioni termiche utilizzate. I trattamenti blandi non sono sufficienti per ridurre l'allergenicità del latte, come è stato mostrato per il latte pastorizzato, che è in grado di indurre reazioni nei soggetti allergici al latte²⁵. Al contrario, quando la cottura avviene a temperature più alte e per un tempo più lungo, è in grado di ridurre l'allergenicità del latte. La bollitura interferisce rapidamente sulle sieroproteine, dopo appena 10 minuti scompare la lattoferrina, dopo 15 minuti la β LG e dopo 30 minuti scompare l' α LA; la caseina appare più stabile al calore, la sua banda risulta ancora visibile sul gel di poliacrilammide SDS_PAGE quando il latte viene bollito a 100°C per 120 minuti [26]. Inoltre, quando la cottura avviene in matrice di grano e per lungo tempo, come per i prodotti da forno, le proteine del latte vengono alterate sia dal calore che dalle reazioni chimiche con i grassi e gli zuccheri della matrice e rese così meno accessibili al sistema immunitario del soggetto allergico²⁷.

Nonostante la suddivisione in gruppi basata su grado di cottura, età e tipo di allergene impiegato per gli SPT, i cut-off proposti mostrano una grande variabilità. L'ampia diversità dei cut-off negli studi potrebbe essere legata a diversi fattori, tra cui:

- due diverse tipologie di cut-off sono state proposte in letteratura, sia per gli STP sia per le IgE specifiche: quelli basati su un elevato VPP (95%) e quelli basati su un'alta specificità (95%), i cui risultati possono essere differenti anche sulla stessa popolazione;
- i cut-off proposti possono cambiare notevolmente, anche nella stessa popolazione, per piccole variazioni nei livelli di valore predittivo scelti;
- la scarsa qualità metodologica degli studi (pochi DBPCFC);

Discussione

L'utilizzo dei cut-off per porre la diagnosi di APLV senza passare attraverso un TPO è stato proposto da anni e ricercato in numerosi studi. Alcune recenti Position

Tabella I. Studi e cut-off proposti per la diagnosi di allergia al latte vaccino fresco tramite SPT eseguiti con latte vaccino, aLA, bLG, caseina; s

a) Skin Prick Test (estratto commerciale)					
Età	Studio	TPO tipo (n.)	Età mediana (range) o Media [± SD]	Prevalenza di allergia (%)	
< 2 anni	Sporik 2000 (12)	Aperto (120)	31 mesi (1-192 mesi)	42°	
≥ 2 anni	Sporik 2000 (12)	Aperto (219)	31 mesi (1-192 mesi)	42°	
	Onesimo 2013 (18)	Aperto (82)	2,74 anni (1 mese - 15 anni)	41	
	Calvani 2007 (16)	Aperto/DBPCFC [^] (104)	3,6 anni [± 2,9 anni]	27	
	Calvani 2012 (4)	Aperto/DBPCFC ^{&} (167)	3,7 anni [± 3,0 anni]	50	

b) Prick by Prick (PbP)					
Età	Studio	TPO tipo (n.)	Età mediana (range) o Media [± SD]	Prevalenza di allergia (%)	
< 2 anni	Saarinen 2001 (13)	Aperto (239)	6.9 mesi (6,3 – 7,5 mesi)	49	
	Verstege 2005 (14)	DBPCFC/ Aperto (<1 anno) (303)	<1 anno	49	
≥ 2 anni	Mehl 2006 (15)	DBPCFC/ Aperto (<1 anno) (341)	13 mesi (3 mesi-14 anni)	49	
	Onesimo 2013 (18)	Aperto (82)	2,74 anni (1 mese-15 anni)	41	

stratificati in base a tipo di allergene utilizzato per gli SPT, disegno dello studio ed età dei pazienti.

Tipo di latte somministrato (dose)	Disegno	Metodo	Cut-off (mm)	Diagnostica	QUADAS-2 Domini 1 2 3 4 Rischio di Bias 1 2 3 Applicabilità
Latte vaccino fresco pastorizzato (210 ml)	Prospettivo	NS VPP 100% Sp ROC curve	6	Latte vaccino (Dome Hollister Stier)	
Latte vaccino fresco pastorizzato (210 ml)	Prospettivo	NS VPP 100% Sp ROC curve	8	Latte vaccino (Dome Hollister Stier)	
Latte vaccino fresco pastorizzato intero (189 ml)	Prospettivo	95% VPP NS Sp RL	4.9 5.6 4.3	αLA βLG Casein (Lofarma)	
Latte vaccino fresco pastorizzato intero (o formula se <12 mesi) (166 ml)	Retrospettivo	95% VPP NS Sp RL	12 9.6 7.5	αLA βLG Caseina (Lofarma, ALK-Abellò; Stallergenens)	
Latte vaccino pastorizzato (o formula se <12 mesi) (145 ml)	Retrospettivo	0 VPP 100% Sp 100% VPP 100% Sp RL	20 10 8 7	Latte vaccino αLA βLG Caseina (Lofarma, ALK-Abellò; Stallergenens)	

Tipo di latte somministrato (dose)	Disegno	Metodo	Cut-off (mm)	Diagnostica	QUADAS-2 Domini 1 2 3 4 Rischio di Bias 1 2 3 Applicabilità
Formula di latte vaccino (161 ml)	Prospettivo	92% VPP 98% Sp NS	8	Formula di latte vaccino	
Latte vaccino fresco pastorizzato intero (150 ml)	Retrospettivo	95% VPP NS Sp RL	9,7	Latte vaccino fresco pastorizzato intero	
Latte vaccino fresco pastorizzato intero (145 ml)	Prospettivo	95% VPP 99% VPP NS SP RL	13,8 20	Latte vaccino fresco pastorizzato intero	
Latte vaccino fresco pastorizzato intero (189 ml)	Prospettivo	95% VPP NS Sp RL	9,3	Latte vaccino fresco pastorizzato intero	

segue

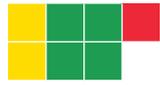
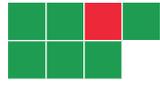
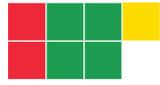
continua Tabella I.

b) Prick by Prick (PbP)					
Età	Studio	TPO tipo (n.)	Età mediana (range) ° Media [± SD]	Prevalenza di allergia (%)	
≥ 2 anni	Verstege 2005 (14)	DBPCFC/ Aperto (<1 anno) (303)	22 mesi (3 mesi-14.5 anni)	49	
	Bellini 2014 (17)	Aperto (135)	5 anni (3 mesi-14 anni)	75	
	Calvani 2007 (16)	Aperto/ DBPCFC^ (104)	3,6 anni [± 2,9 anni]	27	
	Calvani 2012 (4)	Aperto/ DBPCFC& (167)	3,7 anni [± 3,0 anni]	50	

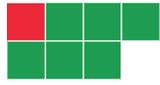
VPP: Valore Predittivo Positivo; Sp: Specificità; ROC: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve; RL: regressione logistica; NS: non specificato; ND: non determinato; αLA: α-lattoalbumina; βLG: beta-lattoglobulina; ^ eseguito su bambini nei quali sintomi digestivi tardivi e/o dermatite atopica erano le uniche manifestazioni o i cui sintomi non avevano una chiara correlazione con l'assunzione di latte; & quando si temevano sintomi soggettivi; ° riferito all'intera popolazione di 339 bambini.

Tabella II. Studi e cut-off proposti per la diagnosi di allergia al latte cotto al forno tramite SPT eseguiti con estratto di latte, caseina e muffin; s

a) Skin Prick Test (estratto commerciale)					
Età	Studio	TPO tipo (n.)	Età mediana (range) ° Media [± SD]	Prevalenza di allergia (%)	
≥ 2 anni	Nowak-Wegrzyn 2008 (8)	Aperto (100)	7,5 anni (2,1 - 17,3 anni)	23	
	Bartnikas 2012 (9)	Aperto (35)	8,1 anni (3,1-18,1 anni)	17	
	Mehr 2014 (11)	Aperto (70)	5,9 anni (2,5 -9,6 anni)	27	

	Tipo di latte somministrato (dose)	Disegno	Metodo	Cut-off (mm)	Diagnostica	QUADAS-2 Domini 1 2 3 4 Rischio di Bias 1 2 3 Applicabilità
	Latte vaccino fresco pastorizzato intero (150 ml)	Retrospettivo	95% VPP NS Sp RL	15,7 (≥1 anno) 12,5 (3 mesi-14,5 anni)	Latte vaccino fresco pastorizzato intero	
	Latte vaccino fresco pastorizzato (226 ml)	Retrospettivo	97% VPP NS SP NS	12	Latte vaccino fresco pastorizzato	
	Latte vaccino fresco pastorizzato intero (o formula se <12 mesi) (166 ml)	Retrospettivo	95% VPP NS Sp RL	15	Latte vaccino fresco pastorizzato intero	
	Latte vaccino pastorizzato (o formula se <12 mesi) (145 ml)	Retrospettivo	100% VPP 100% Sp RL	10	Latte vaccino pastorizzato	

stratificati in base a tipo di allergene utilizzato per eseguire gli SPT e disegno dello studio.

	Tipo di latte somministrato (dose)	Disegno	Metodo	Cut-off (mm)	Diagnostica	QUADAS-2 Domini 1 2 3 4 Rischio di Bias 1 2 3 Applicabilità
	Muffin cotto al forno a 350°F per 30 minuti + waffle cotto in macchina apposita a 500°F per 3 minuti (polvere di latte scremato) (2,6 g di proteine del latte)	Prospettico	67% VPP NS Sp RL	14	Latte vaccino (NS)	
	2 muffin o cupcake cotti al forno a 350°F per 30 minuti ((polvere di latte scremato) (2,6 g di proteine del latte)	Retrospettivo	96% spec 100% spec RL	17 15	Latte vaccino Caseina (Greer Laboratories)	
	Muffin cotto al forno a 180°C per 20 minutes (0,5 g di proteine del latte)	Prospettico	Mediana e range interquartili	Non identificato	Latte vaccino (NS)	

segue

continua Tabella II.

b) Prick by Prick (PbP)					
Età	Studio	TPO tipo (n.)	Età mediana (range) o Media [± SD]	Prevalenza di allergia (%)	
≥ 2 anni	Mehr 2014 (11)	Aperto (70)	5,9 anni (2,5 -9,6 anni)	27	

VPP: valore predittivo positivo; Sp: Specificità; RL: regressione logistica; INS: non specificato.

Tabella III. Indicazioni pratiche per la clinica. Cut-off proposti dagli studi metodologicamente migliori.

A: Latte fresco pastorizzato				
	<2 anni	Riferimento	≥2 anni	Riferimento
Latte (estratto commerciale)	Diametro SPT = 6 mm (100% spec)	Sporik 2000	Diametro SPT = 8 mm (100% spec)	Sporik 2000
Latte fresco pastorizzato (PbP)	Diametro PbP = 8 mm (98% spec)	Saarinen 2001	Diametro PbP = 9 mm (95% VPP)	Onesimo 2013
α-lattoalbumina (estratto commerciale)	-	-	SPT = 4,9 (95% VPP)	Onesimo 2013
Caseina (estratto commerciale)			SPT = 4,3 (95% VPP)	Onesimo 2013
β-lattoglobulina (estratto commerciale)	-	-	SPT = 5,6 mm (95% VPP)	Onesimo 2013

B: Latte cotto al forno:				
	<2 anni	Riferimento	≥2 anni	Riferimento
Latte (estratto commerciale)	-	-	Diametro SPT ≥ 15 mm (67% VPP)	Nowak-Węgrzyn 2008, Bartnikas 2012

- d) l'alto rischio di bias nella maggior parte degli studi (ad esempio il rischio legato alla scelta del "reference standard" nello studio di Sporik che assegna come TPO positivi quelli con riacutizzazioni dell'eczema, pari al 7%, o reazioni ritardate avvenute a domicilio e registrate dal paziente in due occasioni);
- e) scarsa numerosità di alcune casistiche, ad esempio per quanto riguarda il numero di SPT per estratto di latte vaccino (n. 34) nello studio di Calvani 2012 rispetto a quello di Sporik (n. 219);
- f) altri motivi possono essere legati alla selezione dei pazienti, ai criteri per definire positivo un TPO ed all'utilizzo di estratti per SPT di differenti ditte produttrici²⁸.

Indicazioni cliniche pratiche

Data la grande variabilità dei cut-off proposti, abbiamo cercato di individuare delle indicazioni pratiche per la clinica quotidiana considerando, soprattutto, gli studi metodologicamente migliori (prospettici e/o con DBPCFC) e, qualora possibile, quelli con la migliore valutazione QUADAS-2.

Tipo di latte somministrato (dose)	Disegno	Metodo	Cut-off (mm)	Diagnostica	QUADAS-2 Domini 1 2 3 4 Rischio di Bias 1 2 3 Applicabilità
Muffin cotto al forno a 180°C per 20 minutes (0,5 g di proteine del latte)	Prospettico	Mediana e range interquartili	Non identificato	Muffin	

Per quanto riguarda l'allergia al latte vaccino pastorizzato, un solo studio (prospettico ma in aperto e gravato da bias al QUADAS-2) ha proposto un cut-off per lo SPT con estratto di latte di 6 mm al di sotto di 2 anni e di 8 mm oltre i 2 anni (100% specificità) ¹².

Per quanto riguarda le proteine del latte vaccino, l'unico studio prospettico (anche se in aperto) con un buon risultato al QUADAS-2 ha proposto dei cut-off al 95% VPP di 4,9 mm per la ALA, 6 mm per la BLG e 4,3 mm per la caseina ¹⁸.

Per quanto riguarda il PbP, nei bambini di età < 2 anni potrebbe essere proposto il cut-off di 8 mm che deriva da uno studio prospettico, seppure in aperto e gravato da bias al QUADAS-2 ¹³. Nei bambini di età superiore a 2 anni si potrebbe assumere come valido il cut-off di 9 mm di Onesimo ¹⁸.

Per l'allergia al latte cotto al forno, è difficile proporre un cut-off diagnostico. L'unico studio prospettico suggerisce un cut-off di 14 mm (VPP 67%) in bambini di età maggiore di 2 anni per SPT con estratto commerciale ⁸.

L'unico altro studio, retrospettivo, propone un cut-off di 17 mm con una specificità del 96% ⁹. Pertanto si potrebbe proporre un cut-off uguale o superiore a 15 mm.

Conclusioni

Nessun valore di cut-off può permettere una diagnosi certa di APLV, né per il latte pastorizzato né per quello cotto al forno. Tuttavia, per quanto riguarda l'allergia al latte pastorizzato, quando gli SPT sono ≥ 6 mm (in bambini di età minore di 2 anni) e ≥ 8 mm (in bambini di età superiore ai 2 anni), è necessario valutare attentamente costi e benefici e stabilire l'effettiva necessità di ottenere una maggiore accuratezza diagnostica tramite un TPO. Cut-off superiori (≥ 15 mm in bambini di più di 2 anni) possono essere impiegati per l'allergia al latte cotto al forno. Studi ulteriori e con un disegno più idoneo sono necessari per definire i cut-off diagnostici degli SPT per l'allergia al latte cotto al forno.

Bibliografia

- Luyt D, Ball H, Makwana N, et al.; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-72.
- Rancé F, Kanny G, Dutau G, et al. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33-8.
- Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al.; Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis Study Group. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-9.
- Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:755-61.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
- Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
- Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-41.
- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
- Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:309-13.

- 10 Faraj Z, Kim HL. Skin prick testing with extensively baked milk or egg products helps predict the outcome of an oral food challenge: a retrospective analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:5.
- 11 Mehr S, Turner PJ, Joshi P, et al. Safety and clinical predictors of reacting to extensively heated cow's milk challenge in cow's milk-allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:425-9.
- 12 Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open challenge to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
- 13 Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.
- 14 Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220-6.
- 15 Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
- 16 Calvani M, Alessandri C, Frediani T, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and raw cow milk and food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:583-8.
- 17 Bellini F, Ricci G, Remondini D, et al. Cow's milk allergy (CMA) in children: identification of allergologic tests predictive of food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:100-5.
- 18 Onesimo R, Monaco S, Greco M, et al. Predictive value of MP4 (Milk Prick Four), a panel of skin prick test for the diagnosis of pediatric immediate cow's milk allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45:201-8.
- 19 Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods* 2014;66:22-33.
- 20 Fiocchi A, Jan Brozek C, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale or Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO Journal* 2010.
- 21 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
- 22 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS- 2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
- 23 Nowak-Wegrzyn A, Amal H, Assa'ad AH, et al.; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
- 24 Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al.; SFAIC and SP2A Workgroup on OFC in Children. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
- 25 Host A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized pasteurized cow milk -a comparison- a double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 1988;43:113-118.
- 26 Bloom KA, Huang FR, Bencharitiwong R, et al. Effect of heating on cow's milk and differences in immunoblot reactivity to incrementally heated milk among cow's milk-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S182.
- 27 Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report. *Food Chem Toxicol* 2007;45:1116-22.
- 28 Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:347-5.



FAAM 2016

13 -15 October 2016

Rome, Italy



4th Food Allergy and Anaphylaxis Meeting

Visit the website
for more information



www.eaaci-faam.org