Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Periodico trimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - DL 353/2003 convin L.27/02/2004 n. 46 art1, comma 1, DCB PISA - giugno ISSN 0394-7939 (Print) - ISSN 2531-3916 (Online)

In questo numero:

editoriale

immunologia
Manifestazioni cutanee nei difetti primitivi dell'immunità

aerobiologia
Verde e allergie

pneumologia
Rimedi per la tosse: l'estratto di edera nella tosse catarrale. Una revisione della letteratura
Rimedi per la tosse: focus sul miele e sull'*Althaea officinalis*

vaccini
10 anni di protezione anti-HPV: verso nuove frontiere

allergologia
Il latte di cammella: proprietà nutrizionali e prospettive terapeutiche

pneumologia
Abitudini alimentari e malattie respiratorie: quale il link?

letto e commentato
Delayed red meat allergy: clinical ramifications of galactose-α-1,3-galactose sensitization

tre 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@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it
Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it
Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

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

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

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

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Seguici su www.facebook.com/pacinimedicina

tre 2016 ▪ anno XXX

www.riaponline.it

PACINI EDITORE MEDICINA

RIAP

INDICE tre 2016

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

immunologia

Manifestazioni cutanee nei difetti primitivi dell'immunità

a cura della Commissione di Immunologia della SIAIP

Baldassarre Martire, Raffaella Panza, Clementina Canessa, Fabio Cardinale, Davide Montin, Viviana Moschese, Melengu Taulant, Alberto Tommasini, Raffaele Badolato 2

aerobiologia

Verde e allergie

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

Alessandro Travaglini, Maria Antonia Brighetti, Giuliana Ferrante, Auro Della Giustina, Mariangela Bosoni, Massimo Landi, Alice Vignoli, Salvatore Tripodi 14

pneumologia

Rimedi per la tosse: l'estratto di edera nella tosse catarrale. Una revisione della letteratura

Michele Ghezzi, Ahmad Kantar 22

Rimedi per la tosse: focus sul miele e sull'*Althaea officinalis*

Ahmad Kantar, Michele Ghezzi 29

vaccini

10 anni di protezione anti-HPV: verso nuove frontiere

Chiara Azzari, Silvia Ricci, Clementina Canessa, Federica Ghiori, Francesca Lippi 38

allergologia

Il latte di cammella: proprietà nutrizionali e prospettive terapeutiche

Roberto Miniero, Giuseppe Antonio Mazza, Ali Mohamed Mahdi, Teresa Rita Dolceamore, Francesco Zurlo, Giovanna Monti 46

pneumologia

Abitudini alimentari e malattie respiratorie: quale il link?

Elvira Verduci, Marta Brambilla, Benedetta Mariani, Carlotta Lassandro, Francesca Moretti, Sara Vizzuso, Giuseppe Banderali 51

letto e commentato

da: Luca Pecoraro

Delayed red meat allergy: clinical ramifications of galactose-α-1,3-galactose sensitization

P.H. Stewart, K.L. McMullan, S.B. LeBlanc 59

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

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 1

editoriale

Cari Amici e colleghi,
in questo terzo numero dell'anno troverete diversi articoli interessanti.
Le immunodeficienze primitive (IP) costituiscono un modello per interpretare la complessità del nostro sistema immunitario: più ci addentriamo nei fini meccanismi della regolazione immunologica, più individuiamo nuove forme cliniche di IP. Le infezioni per frequenza, gravità o perché causate da germi opportunisti sono il sintomo da considerare maggiormente quando si sospetta un quadro di IP; le manifestazioni cutanee sono il secondo aspetto da considerare .
Il lavoro della commissione guidata da Raffaele Badolato ci offre una sintesi particolarmente interessante sia per la precisione che per la profondità dei contenuti e la fruibilità con cui poter mettere in relazioni sintomi cutanei con le diverse forme di immunodeficienza. È un articolo da conservare sul proprio tavolo.
Un altro lavoro di notevole interesse è quello prodotto dalla commissione Aerobiologia diretta da Salvatore Tripodi, sempre più chiaro il legame fra l'ambiente in cui viviamo e la comparsa di manifestazioni allergiche; l'aspetto patogenetico pur rilevando il legame non ci permette ancora di trovare specifici elementi su cui agire; invece la conoscenza dei diversi periodi di impollinazione come desumibile dai diversi bollettini aerobiologici presenti settimanalmente, ci permette di correlare meglio i sintomi dei pazienti allergici alle pollinosi, ottenibili meglio su supporto informatico, e discriminare, se necessario, quale allergene risulta in causa in quello stesso periodo. Questo si traduce in una maggiore precisione nella scelta della immunoterapia allergene specifica.
In questo numero abbiamo voluto ospitare alcuni articoli che probabilmente hanno minore risalto scientifico ma che possono costituire un arricchimento culturale lo stesso perché cercano di verificare e valutare le evidenze scientifiche di presidi medici di derivazione da piante (edera) o animali (miele) che sono da sempre nel bagaglio pratico delle persone. L'azione astrigente, espettorante e secretolitica dell'edera era nota già a Dioscoride. Il miele era già un presidio terapeutico suggerito da Ippocrate. Probabilmente proprio per queste antiche consuetudini di uso comune, pochi sono gli studi che hanno cercato di portare una evidenza scientifica nella efficacia di questi rimedi. Il lavoro che ha fatto Ahmad Kantar si segnala proprio per questo: ha cercato di infrangere quello steccato che divide la medicina che utilizza prodotti naturali o fitofarmaci con la medicina basata sulla evidenza scientifica.
In ultimo, abbiamo un importante contributo da parte del gruppo della Prof.ssa Azzari e colleghi sui "10 anni di protezione anti-HPV: verso nuove frontiere".
In questo articolo viene riportata l'epidemiologia di tale Virus, i prodotti esistenti in commercio con i loro dati di efficacia e sicurezza, la protezione a lungo termine, argomento molto discusso, nonché la *cross-protection* contro sierotipi non inclusi nei vaccini HPV disponibili. Viene anche chiarita quale sia l'opportunità di vaccinare con un nuovo vaccino HPV 9-valente.

Buona lettura a tutti con l'augurio che abbiate passato delle buone ferie.

Giampaolo e Salvatore

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 2-13

Manifestazioni cutanee nei difetti primitivi dell'immunità

a cura della Commissione di Immunologia della SIAIP

Baldassarre Martire[1]
Raffaella Panza[1]
Clementina Canessa[2]
Fabio Cardinale[3]
Davide Montin[4]
Viviana Moschese[5]
Melengu Taulant[6]
Alberto Tommasini[7]
Raffaele Badolato[8] *(coordinatore)*

[1] UO di Oncoematologia e Immunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico-Giovanni XXII e Scuola di Specializzazione in Pediatria Università di Bari; [2] Ospedale Meyer, Firenze; [3] UO di Pediatria, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico-Giovanni XXII; [4] Ospedale Regina Margherita, Torino; [5] Università Tor Vergata, Roma; [6] Università La Sapienza, Roma; [7] Ospedale Burlo Garofalo, Trieste; [8] Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia

Parole chiave:
immunodeficienze primitive, cute

Corrispondenza

Baldassarre Martire
UO di Oncoematologia e Immunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico-Giovanni XXII e Scuola di Specializzazione in Pediatria Università di Bari
E-mail: baldo.martire@gmail.com

Abstract

La cute è uno degli organi più coinvolti in corso di difetti primitivi della risposta immunitaria. Di fronte a un bambino con "segni cutanei" che presenti episodi infettivi severi e/o ricorrenti, o manifestazioni a carattere eczematoso o alterazioni degli annessi cutanei o del pigmento occorre considerare l'ipotesi di una immunodeficienza primitiva. Il riscontro di infezioni di tipo batterico può indirizzare verso condizioni come la malattia granulomatosa cronica, le sindromi con Iper IgE, i difetti anticorpali, i difetti di adesione leucocitaria o gli altri difetti del numero e della funzione dei granulociti. Le immunodeficienze severe combinate si manifestano più spesso con infezioni cutanei virali spesso sostenute da virus herpetici, HPV o virus del mollusco contagioso. Queste stesse infezioni virali si riscontrano in corso di altri difetti combinati del sistema immunitario, come la sindrome con Iper IgE da difetto di DOCK8, o TYK2, o la sindrome Mono-Mac (GATA2).
Verrucosi generalizzata si osserva anche nelle diverse forme di epidermodisplasia verruciforme e nella sindrome WHIM. Le infezioni fungine a carico delle mucose e degli annessi cutanei sono tipici della sindrome con IperIgE dovuta mutazioni di STAT3 o delle diverse condizioni genetiche che sottengono la candidiasi muco cutanea cronica.
Il riscontro di eczema o di eritrodermia nel primo anno di vita si osserva nella sindrome di Omenn, in diverse forme di SCID quando sia presente una risposta di tipo GVHS, nella sindrome di Netherton, nelle sindromi con Iper IgE e nelle sindromi di Wiskott-Aldrich. Infine, numerose immunodeficienze primitive si associano ad albinismo oculo-cutaneo o a displasia ectodermica. Il riconoscimento di questi sintomi a carico della cute e/o degli annessi cutanei può consentire di indirizzarsi verso condizioni di immunodeficienza primitiva.

Introduzione

La cute rappresenta un'importante interfaccia tra organismo e ambiente, regolando una omeostasi dinamica che si realizza grazie a una molteplicità di meccanismi altamente integrati. Le varie popolazioni cellulari che compongono il sistema cutaneo costituiscono una vera e propria unità integrata e interattiva, che da un lato mette in relazione l'organismo con l'ambiente esterno e dall'altro fornisce una protezione adeguata nei confronti di agenti ambientali potenzialmente dannosi. Fondamentale in questo senso è la funzione di immunosorveglianza svolta dalla cute, che si realizza attraverso l'interazione tra immunità innata e adattativa e si esplica in tre fasi con il trasferimento dell'informazione antigenica (APCs e linfociti T naive) alle vicine aree linfonodali, la produzione di cellule effettrici T memoria che colonizzano il sito antigenico cutaneo primario, e la trasmissione della risposta immune attraverso le *central memory T cell* a tutti i distretti linfoidi dell'organismo. È evidente quindi che difetti genetici e/o acquisiti del sistema immunitario, si traducano nella comparsa di manifestazioni cutanee che possono rappresentare il sintomo di esordio

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

di quadri complessi di immunodeficienza. Mentre le infezioni cutanee sono più prontamente associate al sospetto di un immunodeficit, non altrettanto accade per quei segni cutanei di natura non infettiva, quali eczema, eritrodermia, granulomi, displasia della cute e degli annessi ecc., che tuttavia possono essere la spia di disordini immunologici geneticamente determinati.
La prevalenza delle manifestazioni dermatologiche in corso di immunodeficienze primitive varia secondo le casistiche: Moin et al. hanno riportato lesioni cutanee in 67 su 210 (32%) bambini, che hanno preceduto la diagnosi immunologica [1]. Al-Herz [2] e Berron-Ruiz [3], hanno descritto manifestazioni cutanee rispettivamente nel 48 e 54% dei pazienti con immunodeficienza.

Infezioni cutanee in corso di immunodeficienza primitiva (Tab. I)

Dal punto di vista clinico, i difetti del sistema immunitario sono da sempre stati associati ad aumentata suscettibilità a contrarre infezioni cutanee gravi, sostenute da germi opportunistici o non comuni, ed esse rappresentano in realtà le più frequenti manifestazioni dermatologiche in corso di IDP. Ogni microrganismo può essere coinvolto: batteri, virus, funghi e/o parassiti.
Lo studio del microbioma cutaneo di soggetti affetti da alcune forme di IDP, quali la sindrome da Iper-IgE e la sindrome di Wiskott-Aldrich, ha dimostrato come la cute di questi pazienti sia colonizzata da specie, quali *Clostridium* e *Serratia marcescens*, così come da crescenti popolazioni di *Candida* e *Aspergillus*, e presenti una "permissività ecologica" aumentata rispetto ai controlli sani e ai pazienti con dermatite atopica [4].

Infezioni batteriche

Le infezioni cutanee batteriche che includono folliculiti, ascessi, impetigine e pioderma gangrenoso, hanno una prevalenza maggiore in pazienti con sindrome da iper-IgE e difetti congeniti del numero e/o della funzione dei fagociti, rispetto ai pazienti con immunodeficit combinati delle cellule T e B. Questi comprendono: neutropenie congenite legate a mutazioni dei geni ELANE o HAX1, la malattia granulomatosa cronica (CGD), i difetti di adesione dei leucociti (LAD) e la sindrome di Chediak-Higashi (CHS).
La neutropenia d'altro canto può anche manifestarsi in altre IDP, tra cui la sindrome da Iper-IgM X-linked (XHIGM), la Agammaglobulinemia X-linked (XLA), la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) e la sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi).
La CGD è legata alla mutazione di uno dei diversi componenti del complesso enzimatico della NADPH ossidasi necessario per il killing dei microrganismi fagocitati. In uno studio di coorte europea, su 429 pazienti con CGD il 17% presentava ascessi cutanei e il 5% foruncolosi, che ricorrevano più di una volta nel corso della vita, legati prevalentemente a *Staphylococcus* e altri organismi, tra cui *Serratia, Klebsiella, Escherichia, Pseudomonas, Enterococcus, Chromobacterium, Entero-*

Tabella I. Immunodeficienze associate a manifestazioni cutanee infettive (da Relan et al., 2014 [5], mod.).

Infezione cutanea	• Immunodeficit primario da sospettare
Batterica	• Neutropenie congenite • Malattia granulomatosa cronica (CGD) • Deficit di adesione leucocitaria (LAD) • Sindrome di Chediak-Higashi (CHS) • Griscelli tipo 2 • HErmansky Pudlak tipo 2 e tipo 8 • Difetto di p14 • Sindrome da Iper-IgM X-linked (XHIGM) • Agammaglobulinemia X-linked (XLA) • Sindrome con verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi (WHIM) • Sindromi da Iper-IgE • X-linked (mutazioni di STAT3) • Autusomica recessiva (mutazioni di DOCK8 o TYK2, PGM3) • "Suscettibilità mendeliana alle micobatteriosi" (MSMD)
Virale	• Sindrome da Iper-IgE autosomica recessiva (mutazione di DOCK8) • Epidermodisplasia verruciforme • Deficit di GATA2 • Sindrome con verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocateresi (WHIM) • Sindrome di Netherton • Mutazioni del gene della serina-treonina kinasi 4 (STK4) • Mutazioni di CD16
Micotica	• Immunodeficit combinati (CID) • Immunodeficit combinato severo (SCID) • Sindrome di DiGeorge • Sindromi da Iper-IgE • X-linked (mutazioni di STAT3) • Autusomica recessiva (mutazioni di DOCK8 o TYK2) • Candidiasi mucocutanea cronica (CMCD) • Poliendocrinopatia autoimmune, candidiasi, displasia ectodermica (APECED) • Malattia granulomatosa cronica (CGD)

bacter, Nocardia e *Salmonella* [6]. Nello studio epidemiologico italiano le infezioni della cute costituivano il sintomo di presentazione della malattia nel 40% dei pazienti e incidevano nel 38% dei soggetti durante il follow-up [7].
Nei LAD, il processo infiammatorio spesso conduce a ulcerazioni che possono configurare un quadro di pioderma gangrenoso. LAD1 e 2 sono malattie autosomico-recessive causate rispettivamente dalla assenza della subunità comune β2 (CD18) delle integrine, e della proteina Sialyl LewisX (CD15s), coinvolte nei meccanismi di adesione e di migrazione dei granulociti neutrofili attraverso l'endotelio verso il sito di infezione. La forma grave di LAD1 (espressione sulla membrana dei leucociti di CD18 < 1%) è caratterizzata da ritardata caduta del moncone del cordone ombelicale, onfalite, infezioni cutanee ricorrenti senza formazione di pus, gravi infezioni invasive e anomalie nei processi di cicatrizzazione delle ferite [8]. La sindrome LAD1-variante (anche conosciuta come LADIII) è causata da un deficit di Kindlina-3; questa proteina è necessaria per l'induzione di variazioni di affinità dell'integrina per l'adesione cellulare di leucociti e piastrine. In questa forma, la presenza di disordini emorragici può coesistere o anche sovrastare gli eventi infiammatori e infettivi [9]. In ogni caso, la persistente marcata leucocitosi, la lenta guarigione delle ferite e la ritardata caduta del cordone ombelicale devono evocare il sospetto diagnostico (Fig. 1).
La sindrome di Chediak-Higashi è associata a infezioni cutanee e polmonari ricorrenti da piogeni, *Staphylococcus Aureus e Streptococcus*, dovute alla neutropenia e al deficit della chemiotassi. Il principale marker della CHS è l'incapacità di produrre lisosomi e l'assenza della catepsina G e dell'elastasi nei granulociti. La diagnosi può essere facilitata dall'osservazione di un normale striscio ematico che mostra la caratteristica presenza di granuli azzurrofili giganti nel citoplasma dei neutrofili [10].
Infezioni cutanee profonde (follicoliti e ascessi) sono caratteristiche delle sindromi da Iper-IgE che possono essere ereditate con carattere autosomico dominante, legato al deficit di STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*), o autosomico recessivo dovuta a mutazione di DOCK8 (dedicator di cytokinesis 8) o di TYK2 (*non-receptor tyrosine-protein kinase2*). In entrambe le forme è peculiare la formazione di gravi ascessi cutanei da *Staphylococcus Aureus* generalmente localizzati a livello del cuoio capelluto, viso e collo. Tali ascessi sono spesso descritti come "freddi", con minimi segni di flogosi (eritema, aumento della temperatura locale, dolore) nei focolai di infezione purulenta [11].
Difetti della risposta immunitaria via Interferon-gamma/ Interleuchina 12 e delle molecole coinvolte nella trasmissione del segnale (recettori, STAT1, fattori di trascrizione) possono predisporre a infezioni micobatteriche disseminate. In questi pazienti, l'infezione cutanea da micobatteri, può rappresentare una componente di un'infezione più estesa. Il fenotipo clinico è definito come "suscettibilità mendeliana alle malattie da micobatteri" (MSMD). In questi pazienti il deficit nel feedback positivo tra cellule Th1 e macrofagi determina la suscettibilità a infezioni da micobatteri e Salmonella, ma non coinvolge l'immunità nei confronti di gran parte degli altri patogeni. Oltre alla malattia da micobatteri non tubercolari ubiquitari, i pazienti con MSMD possono anche sviluppare micobatteriosi cutanee disseminate o localizzate a seguito della vaccinazione con bacillo di Calmette-Guerin (BCG) [12].
Le infezioni cutanee batteriche sono occasionali nei deficit anticorpali, e sono generalmente legate all'associazione con la neutropenia, come nella Agammaglobulinemia X-linked.
È bene ricordare che gli ascessi cutanei ricorrenti da stafilococco possono essere un problema di frequente riscontro nella pratica medica, al di là delle IDP. Nella maggior parte dei casi, la causa è legata al ricircolo nell'ambiente domestico di particolari ceppi virulenti di stafilococco (ad esempio quelli produttori della tossina *Panton-Valentine leukocidin* – PVL) che albergano di solito nel naso di portatori sani. In questi casi, non si asso-

Figura 1. Onfalite in lattante con LAD 1 (modificata da B. Martire; casistica personale).

ciano altri segni suggestivi di difetto immunitario, anche se è possibile possa esistere qualche difetto immunitario minore che al momento non siamo in grado di caratterizzare. Non si osserva la ricorrenza di infezioni in altre sedi ed è comune che, anche a distanza di mesi, diversi componenti della famiglia presentino lo stesso problema. La risoluzione del quadro dipende comunque dall'identificazione e dalla "bonifica" dei portatori [13].

Infezioni virali

Le infezioni cutanee virali sono manifestazioni meno comuni rispetto a quelle batteriche nelle IDP. Tali infezioni sono in genere dovute a Herpes virus o a papilloma virus umano (HPV) e hanno un decorso clinico particolarmente grave e prolungato. I pazienti con IperIgE-AR (da deficit di DOCK8) presentano una particolare suscettibilità alle infezioni sostenute da *Molluscum contagiosum,* che si manifestano con verruche piane o con aspetto condilomatoso e che possono diventare particolarmente estese e deturpanti. Sono anche frequenti le infezioni da CMV, HPV, Varicella zoster e *Herpes simplex virus*, la cui manifestazione più tipica è l'eczema herpetico [11].
Altre cause di infezioni da parte degli herpes virus (HSV, Varicella Zoster, virus di Epstein Barr, Citomegalovirus) e HPV, includono il deficit funzionale e/o quantitativo dei linfociti T o delle cellule Natural Killer: deficit di *Minichromosome Maintenance Complex Component 4* (MCM4) e la mutazione del CD16. Tali disordini sono caratterizzati da sintomi extracutanei per la tendenza alla disseminazione sistemica dell'infezione da herpes virus [14].
Alcune condizioni come l'epidermodisplasia verruciforme (EV), legata a mutazioni dei geni EVER1 e EVER2, si caratterizzano per la comparsa di verruche particolarmente estese e deturpanti. Questi geni sono necessari per la trascrizione di proteine altamente conservate coinvolte nell'omeostasi dello zinco. Nella EV, le infezioni da HPV sono legate a sierotipi spesso associati a trasformazione neoplastica [15]. Altre forme di EV, come quelle associate a mutazione di RHOH, sono associate a linfopenia e alterazioni immunologiche.
Pazienti che durante l'adolescenza, sviluppano verruche disseminate al volto o alle estremità dovrebbero essere valutati per il deficit di GATA2. Altre immunodeficienze primitive (IDP) che si presentano con verruche sono la sindrome WHIM, la sindrome WILD (verruche, immunodeficit, linfedema e displasia), la sindrome di Netherton e le mutazioni del gene per la serin-treonina-chinasi4 (STK4) [16].

Infezioni micotiche

Sebbene la sovrapposizione del fenotipo cutaneo delle infezioni micotiche non consenta una diagnosi definita di IDP, queste devono in primo luogo porre il sospetto di un difetto dell'immunità innata (in particolare dei fagociti e del complemento) come dimostra la frequenza di infezioni invasive da Candida in pazienti affetti da malattia granulomatosa cronica e da neutropenia congenita. Una candidiasi cutanea scarsamente responsiva alla terapia, può essere suggestiva anche di difetti del numero o della funzione dei linfociti T, quali l'immunodeficienza combinata (CID), l'immunodeficienza combinata severa (SCID), e la sindrome di DiGeorge. In tali pazienti le infezioni da Candida sono associate alla suscettibilità anche verso altri microrganismi.
La candidiasi è anche un evento comune nella complessa presentazione delle sindromi da Iper-IgE. Il quadro tipico è rappresentato dalla candidiasi del cavo orale e delle unghie con onicosi e/o poichilonichia, spesso associate a unghie a vetrino d'orologio e dita a bacchetta di tamburo, conseguenza della broncopneumopatia cronica [11].
Difetti nel pathway dei linfociti Th17 sono stati identificati come causa di candidiasi muco-cutanea cronica (CMCC) (Tab. II). Il ruolo dell'IL-17 è confermato dalla presenza di mutazioni monogeniche a carico della catena α del recettore per l'IL-17 (IL-17RA), di IL-17F, ACT1 e STAT1, identificate in famiglie affette da CMCC [17].
La mutazione del dominio a elica di STAT1, ereditata con pattern autosomico dominante, ha un effetto *gain of function* della proteina. Tale effetto si traduce in un'aumentata attivazione di STAT1 a livello nucleare con conseguente *shift* della risposta immunitaria verso la produzione di citochine Th17-inibenti [18]. Anche mutazioni di componenti della trasmissione del segnale (STAT3 e AIRE), noti per essere di importanza critica nell'induzione delle risposte Th17 da parte dei linfociti T, sono correlate a infezioni da Candida [17]. A ogni modo, i pathways dell'immunità innata nei confronti della *Candida Spp.* restano ancora in gran parte sconosciuti.
La candidiasi muco-cutanea cronica, può manifestarsi anche in pazienti con mutazioni della Dectina1, un recettore di segnale espresso sulle cellule presentanti l'antigene. Il deficit di Dectina-1 è in genere una immunodeficienza molto lieve, come descritto in una famiglia olandese con tre sorelle con candidiasi vulvovaginali ricorrenti e onicomicosi cronica portatrici di una mutazione omozigote della Dectina-1. Attualmente tale mutazione è considerata un fattore modulante riscontrato anche nella popolazione sana. È interessante notare come pazienti con mutazioni di CARD9

(*caspase recruitment domain-containing protein 9*), un componente del pathway di signaling intracellulare a valle di Dectina1, che porta alla sintesi di una serie di chemochine e citochine (TNF-α, IL-2, IL-6, IL-10) induttrici della risposta immunitaria antifungina Th17, mostrino un'immunità ancora meno efficace nei confronti dei miceti tanto da sviluppare CMCC insieme a profonde dermatofitosi e infezioni micotiche invasive. Nel deficit di CARD9 è stato documentato anche un difetto nel killing della Candida da parte dei granulociti, che sembra contribuire alla natura invasiva dell'infezione più della riduzione di numero delle cellule Th17 [20].
CMCC può inoltre presentarsi in associazione a endocrinopatie autoimmuni e distrofia ectodermica (APECED) anche conosciuta come poliendocrinopatia autoimmune di tipo 1 (APS1). In tale sindrome è presente una mutazione del *Autoimmune Regolator Gene* (AIRE), che determina una perdita della tolleranza al self. Questi pazienti inoltre, presentano linfociti T autoreattivi e sviluppano autoanticorpi che neutralizzano le citochine Th17 [21].

Tabella II. Immunodeficienze associate a candidiasi mucocutanea cronica (da Sillevis Smitt et al., 2013 [19], mod.).

Patologia	Difetto molecolare	Gene associato/trasmissione	Quadro clinico
AD-HIES	Effetto dominante-negativo su diversi pathways di segnale intracellulari, tra cui la genesi di cellule Th17 alterate e alterate cascate del segnale a valle dei recettori di Il-17 e 22	STAT3, AD	CMC grave, in particolare a livello di unghie, mucosa vaginale e orale
APECED	Diminuzione della tolleranza, con persistenza di cellule T autoreattive, con produzione di autoanticorpi contro CK (es. IL-17 e 22)	AIRE, AR	CMC grave, spesso a esordio nella prima decade
SCID	Alterata genesi di cellule T, con o senza linfocitopenia B e NK associata	IL2RG, X-linked; JAK3, AR; IL7Ralfa, AR; CD3delta, AR; CD3epsilon, AR; RAG1, AR; RAG2, AR; ARTEMIS, AR; CD45, AR	Possibile CMC, rash perianale e mughetto a esordio nei primi mesi di vita
AR-HIES	Alterata attivazione delle callule T, possibile alterata sopravvivenza di cellule Th17 memoria o alterata formazione di sinapsi immunologiche	DOCK8, AR TYK2, AR PGM3, AR	CMC grave
Deficit di IL-12 e IL-23	Alterato sviluppo di cellule Th17	IL12B, AR; IL12RB1, AR	CMC più lieve rispetto a quella che si manifesta nel deficit di STAT3
Deficit di IL-17	Alterata o assente risposta cellulare all'IL-17, legata ad alterata produzione o assente capacità di risposta all'IL-17	IL17F, AD; IL17RA, AR	Candidiasi neonatale, CMC grave
Deficit di Dectina-1	Perdita dell'espressione sulla superficie cellulare del (mutato) recettore, che comporta alterata risposta a IL-6, IL-17 e TNFalfa in vitro	Dectin-1, AR	Aumentata suscettibilità a candidiasi vulvovaginale e onicomicosi
Deficit di CARD9	Alterata funzione dei segnalosomi per la dectina (1 e 2) e altre molecole di riconoscimento	CARD9, AR	Candidiasi orale o vaginale grave o ricorrente, dermatofitosi, candidiasi invasiva (meningite)
Deficit di TYK2	Molecola adattatrice per diversi complessi recettoriali, incluso il recettore per IL-23	TYK2, AR	Candidiasi orale
Mutazioni di STAT1	Mutazioni nel dominio a spirale di STAT1	STAT1, AD	CMC grave e dermatofitosi

Infezioni parassitarie

Le infezioni cutanee da parassiti come pediculosi, scabbia, leishmaniosi cutanea e la tripanosomiasi generalmente non sono associate alle PID. Queste due ultime infezioni legate a parassiti intracellulari possono essere letali nel paziente con IDP.

Manifestazioni dermatologiche non infettive in PID (Tab. III)

Eczema

Dermatite atopica ed eczema generalmente sono le manifestazioni cutanee più comuni dopo le infezioni cutanee, nelle IDP. L'eczema è di comune riscontro per gran parte dei pediatri dal momento che interessa circa il 13% dei bambini immunocompetenti. Nei bambini con IDP questa percentuale sale al 22%, ma soprattutto tende a presentarsi più precocemente e con maggiore gravità [3] (Tab. IV).

Nella IperIgE-AD la prima manifestazione a livello cutaneo può essere un "rash neonatale" a partenza dal volto e dallo scalpo, di tipo papuloso e successivamente pustolo-crostoso, che può estendersi a tutto il corpo, a differenza dell'acne neonatale che rimane localizzata al volto. Sin dai primi mesi di vita quasi tutti i pazienti presentano comunque una dermatite cronica pruriginosa (eczema like) accompagnata da frequente lichenificazione della cute. Le lesioni cutanee sono caratterizzate da papule vescicole molto pruriginose che si ricoprono di essudato sieroso e col tempo si trasformano in croste che, a causa anche del grattamento, s'induriscono e assumono un colore grigiastro. Le lesioni vanno incontro facilmente a infezioni sostenute principalmente da *Staphilococcus aureus* (foruncolosi, piodermiti, celluliti).

Le manifestazioni cutanee presentano alcune analogie con quelle della dermatite atopica, ma la distribuzione e le caratteristiche nelle due patologie sono differenti. Nella dermatite atopica (DA), infatti, il rash interessa prevalentemente le superfici flessorie del corpo; nella HIES, invece, sono più colpiti il volto e le superfici estensorie. Le lesioni papulari della DA si caratterizzano, dal punto di vista morfologico, per una base eritematosa diffusa, mentre nella HIES le lesioni eczematose sono spesso nettamente demarcate o non eritematose. Nonostante ciò la diagnosi differenziale tra le due entità morbose può risultare difficile, specialmente nell'infanzia quando entrambe possono manifestarsi con dermatite diffusa pruriginosa, eosinofilia ed elevati livelli di IgE sieriche. Alcuni elementi possono essere utilizzati per distinguere le due forme morbose (Tab. V): 1) la DA ha generalmente il suo esordio dopo l'età di 2-4 mesi mentre i pazienti con HIES iniziano a presentare i primi sintomi dell'eczema in epoca neonatale; 2) le infezioni determinate da *S. aureus* nella DA sono superficiali mentre nei pazienti con HIES tali infezioni (come quelle causate da altri batteri) hanno la tendenza a svilupparsi più profondamente; 3) la DA è usualmente la prima espressione di atopia che con il tempo tende ad associarsi ad altre condizioni allergiche quali asma e rinite. L'anamnesi familiare inoltre risulta spesso positiva per atopia; 4) l'associazione con la candidiasi cronica è di frequente riscontro nella HIES e non nella DA.

Come nella forma dominante le manifestazioni cutanee della HIES-AR, sono caratterizzate da dermatite cronica di tipo eczematoso generalmente a esordio precoce, ma talora più tardivo, spesso sovrainfettata da *S. aureus* o da virus. (Sindrome da IperIgE: Raccomandazioni Diagnostiche e Terapeutiche AIEOP/IPINET 2015).

La triade eczema, trombocitopenia con microtrombocitemia (PLT < 100.000/mcl e MPV < 7 fl) e infezioni ricorrenti è tipicamente associata alla sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS). Tuttavia meno del 50% dei pazienti manifesta la suddetta triade. La WAS è una malattia X-related causata da una mutazione della proteina WAS (WASp), coinvolta nella formazione del citoscheletro. La manifestazione cutanea più frequente è rappresentata dall'eczema, che ricorre nel 71% dei pazienti. Emorragie mucose, epistassi, e cutanee, ecchimosi e petecchie, ricorrono nell'80% dei pazienti WAS [22].

Un'altra sindrome X-related definita immunodisregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia (IPEX) causata dalla mutazione di FOXP3 si presenta con eczema a esordio precoce. La triade tipica è: eczema, diabete mellito di tipo 1 e diarrea intrattabile, ma anche altre manifestazione autoimmuni possono essere presenti. Gli esami di laboratorio mostrano caratteristicamente un'ipereosinofilia. Le manifestazioni cutanee si presentano nel 70% dei bambini e possono variamente presentarsi con eczema con placche lichenificate, psoriasi, o cheilite e alopecia. Sono comuni la resistenza ai trattamenti classici e il prurito incontrollabile [23].

Eritrodermia

Si definisce eritrodermia l'eritema diffuso con interessamento di almeno il 90% della superficie corporea, associato a desquamazione dello strato corneo e spesso alla comparsa di vescicole [24]. L'eritrodermia si presen-

Tabella III. Immunodeficienze associate a manifestazioni cutanee non infettive (da Relan et al., 2014 [5], mod.).

Manifestazioni cutanee	Immunodeficit primario da sospettare
Eczema	Sindromi da Iper-IgE Autosomica dominante (mutazioni di STAT3) Autusomica recessiva (mutazioni di DOCK8 o TYK2) Sindrome di Wiskott-Aldrich Disordine immune, poliendocrinopatia, enteropatia X-linked (IPEX) Immunodeficit combinato severo/sindrome di Omenn Sindrome di Netherton
Eritroderma	Sindrome di Netherton Sindrome di Omenn
Granulomi	Malattia granulomatosa cronica Immunodeficit comune variabile
Displasia di cute, capelli, unghie o denti	Displasia ectodermica con immunodeficit Ipoplasia di cartilagine e capelli Discheratosi congenita Sindrome di Papillon-Lefevre Poliendocrinopatia autoimmune, candidiasi, displasia ectodermica (APECED)
Discromie	Sindrome di Chediak-Higashi Sindrome di Griscelli tipo 2 Sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 e 9
Angioedema senza orticaria	Angioedema ereditario tipi 1-3 Angioedema acquisito
Autoimmunità/vasculiti	Immunodeficit comune variabile (CVID) Deficit selettivo di IgA Poliendocrinopatia autoimmune, candidiasi, displasia ectodermica (APECED) Sindrome di Wiskott-Aldrich Deficit dei primi fattori della cascata del complemento Atassia-teleangiectasia

ta nel 7% delle IDP [2]. Essa è classicamente associata alla sindrome di Omenn, e la sindrome di Neterthon.
La comparsa di eritrodermia subito dopo la nascita, seguita da alopecia, linfoadenopatia ed epatosplenomegalia è considerata la classica presentazione della sindrome di Omenn (Fig. 2). La maggior parte dei casi di sindrome di Omenn è dovuta a mutazioni dei geni RAG1 e RAG2, che codificano per proteine essenziali per il processo di ricombinazione delle catene V(D)J del TCR e del recettore per l'antigene delle immunoglobuline. Le mutazioni genetiche che determinano un'attività enzimatica nulla di RAG 1 e 2 sono responsabili della forma classica di SCID, mentre mutazioni ipomorfiche con attività enzimatica residua sono alla base delle forme "atipiche", con presenza di una quota residua di linfociti T autologhi oligoclonali, come appunto nel caso della sindrome di Omenn e di altre varianti atipiche di "leaky" SCID. La caratteristica espansione oligoclonale di linfociti T autoreattivi a livello cutaneo è il maggiore carattere distintivo dei sintomi cutanei in corso di questa sindrome [25].
In alcuni pazienti affetti da SCID, i linfociti materni possono persistere a lungo per l'assenza di rigetto: *engraftment materno*. In questi casi l'eritrodermia si configura come *graft-versus-host disease* e interessa prevalentemente la cute, l'intestino e il fegato. L'identificazione dei linfociti T di origine materna può essere effettuata con diverse tecniche, tra cui la tipizzazione HLA ad alta risoluzione, l'ibridazione fluorescente *in situ* e *restriction fragment length polymorphism* (RFLP), utilizzando marcatori molecolari che riconoscono regioni variabile del DNA presenti esclusivamente nella madre [26].
La sindrome di Netherton (SN) è una malattia cutanea caratterizzata da eritroderma ittiosiforme congenito (CIE) associato a un difetto caratteristico del fusto del capello (tricoressi invaginata; TI) e sintomi di atopia. L'incidenza è stimata in 1/200.000 nascite. La SN è una malattia autosomica recessiva dovuta alle mutazioni del gene SPINK5 (5q31-q32) che codifica per LEKTI, un inibitore della proteasi serinica. Il deficit di LEKTI produce un aumento dell'attività idrolitica tripsina-simile nello strato corneo (SC), provocando una desquamazione prematura dello SC e un difetto grave della barriera cutanea [27]. Di solito i pazienti presentano alla

Tabella IV. Immunodeficienze associate a dermatite e IperIgE (da Sillevis Smitt et al., 2013 [19], mod.).

Sintomi	HIES autosomica dominante (STAT3)	HIES autosomica recessiva (DOCK8)	WAS (mutazioni nonsense e delezioni di WASP)	Sindrome IPEX
Rash neonatale	Molto frequente	No	No	No
Facies grossolana	Molto frequente	No	No	No
Atopia • Eczema • Allergie • Asma	 Molto frequente Raro	 Molto frequente Moto frequente Frequente	 Molto frequente Predisposizione Predisposizione	 Sì Sì No
Infezioni • Cutanee, mucose - Batteriche - Virali - Candida • Respiratorie - Formazione di cisti polmonari	 Molto frequenti ? Molto frequenti Molto frequenti Molto frequente	 Molto frequenti Molto frequenti Molto frequenti Molto frequenti No	 Rare Non frequenti Non frequenti Molto frequenti No	 Si Sì No Sì No
Sistema muscolo-scheletrico • Iperestensibilità articolare • Fratture per traumi lievi	Sì Molto frequente Frequente	No No No	No No No	No No No
Scoliosi > 10°	Frequente	No	No	No
Ritenzione dentatura decidua	Molto frequente	No	No	No
Neoplasie • Carcinoma squamoso • Linfoma (CTLC) • Linfoma di Burkitt, carcinoma adenoideo cistico, leiomioma perigastrico	 - Raro	 Non frequente + + +	 Non frequente (prevalenza di LNH)	 ?
Malformazioni vascolari delle coronarie	Non frequente	?	Nessuno	Nessuno
Poliendocrinopatia, enteropatia	No	No	No	Frequente

nascita eritrodermia, desquamazione generalizzata e ritardo della crescita. Il classico rash definito "ittiosi lineare circonflessa" (ILC) si sviluppa a partire da un iniziale eritroderma che si espande fino alla formazione di margini circolari con segno dello scalino. L'eritroderma può evolvere in lesioni eczematose con allergia, difficile da distinguere dalla dermatite atopica. La maggior parte dei pazienti sviluppa sintomi di atopia, compresa asma, dermatite atopica, allergie alimentari, orticaria, angioedema e presenta elevati livelli di IgE, anomalie delle cellule B memoria e delle cellule NK.

Granuloma

Il granuloma è una lesione che indica uno stato infiammatorio cronico, istologicamente è costituito da cellule epitelioidi, macrofagi, linfociti, plasmacellule e fibroblasti, con tipica organizzazione nodulare degli elementi infiammatori. Esso rappresenta spesso la risposta specifica dell'organismo a un agente estraneo o a un processo infettivo specifico. Negli ultimi anni l'osservazione di lesioni granulomatose in un numero sempre crescente di IDP ha indotto i clinici a considerare il granuloma un segno di inadeguata risposta immunitaria a un persistente agente infettivo e, pertanto, una spia di immunodeficienza.
Sotto il profilo diagnostico l'istopatologia è di utile ausilio, mentre la natura infettiva può essere esclusa tramite colture, colorazioni e PCR.
I granulomi si presentano generalmente in corso di atassia-teleangiectasia (AT), nelle SCID, nella immunodeficienza comune variabile (CVID) e nella CGD.
Nella AT i granulomi interessano gli arti, il volto e nel 25% dei casi, il tronco. Presentano una crescita lenta con successiva formazione del segno dello scalino e di papule e placche eritematose ispessite con atrofia o ulcerazione centrale. In circa l'8% dei casi, la comparsa di lesioni granulomatose può precedere la diagnosi e la comparsa di altri elementi tipici della AT [28].

Tabella V. Caratteristiche differenziali delle manifestazioni cutanee della DA e della HIES.

Dermatite atopica	HIES
Età di esordio dopo i primi 2 mesi di vita	Età di esordio in epoca neonatale
Il rash interessa le superfici flessorie degli arti. Lesioni papulari con prevalente componente eritematosa.	Il rash interessa le superfici estensorie degli arti. Lesioni papulari spesso demarcate e non eritematose
Anamnesi familiare per atopia spesso positiva. Associazione con altre condizioni allergiche: asma, rinite	Assenza di familiarità per atopia e di associazione con altre condizioni allergiche
Infezioni superficiali Non si osserva candidiasi cronica	Infezioni profonde con formazione di ascessi Noduli cutanei-sottocutanei grigiastri, scarsamente dolenti e tendenti alla colliquazione: "ascessi freddi" Frequente candidiasi cronica

Figura 2. Eritrodermia in neonato con SCID Omenn da mutazione di RAG1 (modificata da B. Martire; casistica personale).

La presenza di granulomi epitelioidi senza necrosi caseosa in pazienti affetti da SCID da deficit di RAG identifica un fenotipo clinico e immunologico peculiare rispetto ad altre forme di SCID con mutazione di RAG: età di esordio della malattia più tardiva, (dopo il terzo anno di vita), bassa incidenza di infezioni pericolose *quoad vitam*, linfociti B e T ridotti ma non assenti, livelli di Ig e risposta anticorpale pressoché normali. I granulomi possono presentarsi oltre che sulla cute anche in differenti organi quali, polmoni, lingua, linfonodi e milza [29].
Granulomi cutanei si manifestano frequentemente negli adulti e in circa un terzo dei bambini con CVID [30]. Sono solitamente localizzati a livello delle estremità, ma anche volto e glutei possono essere interessati. L'aspetto istopatologico è simil-sarcoidosico [28].
Granulomi asettici sono descritti anche in circa il 2% dei pazienti con CGD [6] e in rari casi possono essere l'unico sintomo di presentazione della malattia (osservazione personale, Fig. 3).
Il meccanismo immunopatogenetico alla base di queste lesioni resta a tutt'oggi sconosciuto. È possibile che rappresentino il tentativo del sistema immunitario difettivo di arginare microrganismi patogeni a bassa virulenza, che non riesce altrimenti a eliminare. La deplezione delle switched memory B cells e dei linfociti T naive CD4+, di frequente riscontro in pazienti con CVI e AT, è stata messa in relazione con lo sviluppo di queste lesioni, attraverso una alterata downregolazione della attivazione macrofagica indotta dalle cellule NK e conseguente mancata soppressione dei meccanismi di flogosi granulomatosa [31].
Tra i difetti congeniti del sistema immune con dermatite granulomatosa è opportuno ricordare anche le forme dovute a mutazione del gene NOD2 in cui sono caratteristicamente presenti anche uveite e artrite granulomatose (sindrome di Blau), anche se in realtà si tratta di una malattia autoinfiammatoria che di solito non viene inclusa nell'ambito delle IDP.

Displasia di cute, capelli, unghie, denti e alterazioni del pigmento

Anomalie a carico della cute e degli annessi, possono rappresentare un campanello d'allarme di immunodeficienza. Le principali IDP associate ad anomalie di cute

e annessi cutanei sono la displasia ectodermica anidrotica con immunodeficit, la sindrome *Nude/SCID*, la poliendocrinopatia autoimmune tipo 1 e la sindrome di Chediak-Higashi.
Accanto a queste malattie esiste poi un gruppo eterogeneo di quadri sindromici ben definiti dal punto di vista clinico, genetico e del meccanismo molecolare sotteso, il cui fenotipo prevalente è caratterizzato da gravi anomalie a carico della cute e degli annessi cutanei e che possono accompagnarsi ad alterazioni della risposta immunitaria: la sindrome di Netherton, la Discheratosi congenita, la ipoplasia di cartilagine e capelli.
La displasia ectodermica (ED) comprende oltre 190 forme caratterizzate da un difetto dello sviluppo di due o più strutture ectodermiche, ereditate secondo le diverse modalità di trasmissione mendeliana [32]. Sono presenti anomalie di capelli, unghie e ghiandole sudoripare e in alcuni casi tratti dismorfici quali fronte pronunciata, labbra spesse e protrudenti; alterazioni in altri organi e ritardo mentale. L'epidermide è secca, sottile e ipopigmentata con ipercheratosi ed eczemi. I capelli sono generalmente biondi, con ipotricosi o segni di alopecia totale o parziale. Anomalie ungueali possono includere distrofia, ipertrofia e difetti di cheratinizzazione. Vi può essere oligodontia, anodontia o denti di forma conica. L'ipoplasia delle ghiandole sudoripare può determinare intolleranza al calore e ipertermia. L'assenza di ghiandole mucose nel tratto respiratorio e gastrointestinale può causare infezioni frequenti [33]. Mutazioni a carico delle molecole coinvolte nel *pathway* dell'NF-kB e in particolare a carico del gene *NEMO* (NF-KB *Essential Modulator*), sono responsabili di forme di displasia ectodermica con immunodeficienza. La displasia ectodermica ipoidrotica con immunodeficit (HED-ID) è un'immunodeficienza ben codificata, nella quale le anomalie della cute, degli annessi cutanei e dei denti, tipiche delle displasie ipoidrotiche, si associano a una compromissione del sistema immunitario cellulare ed umorale con aumentata suscettibilità alle infezioni. Le mutazioni di *NEMO* sono responsabili di un'alterazione del segnale indotto dai TLR, che si manifesta con la mancata produzione di IL-6 e con un'aumentata suscettibilità a infezioni invasive da batteri piogeni *in vivo*. Il difetto della produzione di anticorpi contro antigeni specifici proteici e polisaccaridici è una caratteristica peculiare dell'XL-HED-ID [34].
La sindrome *Nude/SCID* umana è una grave immunodeficienza combinata con prevalente compromissione delle cellule T, ereditata con carattere autosomico recessivo, caratterizzata da alopecia congenita che interessa ciglia e sopracciglia e distrofia ungueale [35]. Tale sindrome è causata da mutazioni nel gene *FOXN1* situato sul cromosoma 17, che codifica per il fattore di trascrizione *winged-helix* espresso selettivamente nelle cellule epiteliali della pelle e del timo, dove regola l'equilibrio tra crescita e differenziazione [36]. La più frequente alterazione delle unghie è la coilonichia ("unghia a cucchiaio"), caratterizzata da una superficie concava e da marcato assottigliamento del letto ungueale con estremità sollevate. Alterazioni meno frequenti, sono la distrofia canaliforme e la scanalatura trasversa delle unghie (*Beau line*). L'alterazione fenotipica più specifica è la leuconichia, caratterizzata da un aspetto a mezza luna della parte prossimale del letto ungueale [33].
La mancata o ritardata sostituzione della dentatura decidua legata a un ridotto riassorbimento della radice dentaria è di comune riscontro nella sindrome da iperIgE autosomica dominante [11].
Inoltre nella poliendocrinopatia autoimmune-candidiasi-distrofia ectodermica (APECED), i pazienti presentano capelli e unghie distrofiche a causa delle complicanze autoimmuni e infettive [23].
Nella sindrome di Netherton, già citata, le anomalie dei capelli di solito diventano evidenti dopo il periodo neonatale. I capelli radi e fragili sono dovuti alla tricoressi invaginata (capelli a bambù osservati in microscopia ottica) e ad altre anomalie del fusto (pili torti e/o tricoressi nodosa). Sono colpite anche le ciglia e le sopracciglia.

Figura 3. Granuloma non infettivo del volto in lattante con Malattia Granulomatosa Cronica (modificata da B. Martire; casistica personale).

Alterazioni del pigmento

IDP associate ad albinismo oculocutaneo includono la sindrome di Chediak-Higashi (mutazione di LYST), la sindrome di Griscelli tipo 2 (mutazione di RAB27A), la sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 (mutazione di AP3B1) e tipo 9 (mutazione di PLDN). Tali pazienti presentano riflessi argentei dei capelli e cute ipopigmentata. CHS è stata precedentemente menzionata; la sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2 è associata a difetto di aggregazione piastrinica. Tutte queste patologie sono caratterizzate da un deficit di citotossicità delle cellule NK e comportano un aumentato rischio di sviluppare una linfoistiocitosi emofagocitica [14].

Angioedema in assenza di orticaria

L'angioedema ereditario (HAE) è legato al difetto dell'inibitore della C1-esterasi (C1-INH) dovuto a mutazione del gene SERPING1. I pazienti presentano edema non improntabile senza orticaria, che coinvolge sia la cute che gli organi interni. La tipica manifestazione cutanea è un rash a margini policiclici e dall'aspetto polimorfo, *eritema marginato,* che può precedere la comparsa dell'angioedema. Gli episodi di HAE possono diventare mortali a seguito del coinvolgimento delle vie aeree. Sono state descritte almeno due varietà di HAE, a seconda del livello o della funzione del C1-INH. HAE tipo 3 è stata recentemente identificata come legata al deficit del fattore XII della coagulazione. Questo tipo di HAE è il più raro e i pazienti, generalmente di sesso femminile, sono soliti presentare normali livelli e funzione del C1-INH [37]. È importante distinguere i casi di angioedema ereditario da quelli di angioedema acquisito, dal momento che quest'ultimo è solitamente causato da importanti patologie sistemiche.

Manifestazioni cutanee su base autoimmune/ vasculiti

È nota da tempo l'esistenza di una elevata incidenza di manifestazioni autoimmuni in diverse immunodeficienze primitive, legate a una persistente stimolazione del sistema immunitario come risultato dell'incapacità a eradicare gli antigeni piuttosto che ad un difetto nella tolleranza agli autoantigeni. Manifestazioni cutanee su base autoimmune come vitiligine e alopecia sono descritte in pazienti con CVID associata a malattia granulomatosa [38]. Queste sono presenti anche nel deficit di IgA, nell'APECED e nella sindrome IPEX [39]. Vasculiti, in particolare la porpora di Schoenlein-Henoch sono riportate in circa il 20% dei pazienti con WAS [22]. Il deficit dei primi componenti della cascata del complemento (quali C1, C4 o C2) predispone allo sviluppo di rash fotosensibile lupus-like in sede malare [40]. Tali pazienti, a differenza di quelli affetti da lupus eritematoso sistemico, non presentano i tipici anticorpi anti-dsDNA.
I caratteristici vasi sanguigni teleangiectasici della atassia-teleangienctasia (AT) compaiono intorno ai 3-4 anni di età e sono solitamente localizzati a livello della congiuntiva bulbare e del volto, mano, collo e padiglioni auricolari. Ulteriori manifestazioni cutanee dell'AT includono macchie caffelatte, macule ipopigmentate, nevi melanocitari, rash faciali papulosquamosi e ipertricosi [41].

Conclusioni

I difetti genetici dell'immunità si manifestano frequentemente attraverso la cute. Entro certi limiti è possibile definire una relazione tra fenotipo cutaneo e genotipo della IDP. In particolare nelle HIES dovute a diversi genotipi (deficit di STAT3 o DOCK8), il fenotipo cutaneo può essere utile nel differenziare queste due varianti. Nell'eritrodermia, bisognerebbe sospettare la sindrome di Omenn, ma anche manifestazioni di GVHD secondarie a SCID potrebbero esserne responsabili.
Un'infezione cutanea batterica può essere il sintomo di esordio di deficit congeniti del numero o della funzione dei fagociti, così come anche di HIES.
Granulomi non infettivi sono spesso riscontrati in corso di CVID, in una variante di SCID con deficit di RAG, in pazienti con CGD e nell'atassia-teleangiectasia (a volte come sintomo di esordio).

Bibliografia

1 Moin A, Farhoudi A, Moin M, et al. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. Iran J Allergy Asthma Immunol 2006;5:121-6.

2 Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. Pediart Dermatol 2011;28:494-501.

3 Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. Pediatr Dermatol 2000;17:91-6.

4 Oh J, Freeman AF, NISC Comparative Sequencing Program, Park M, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. Genome Res 2013;23:2103-14.

5 Relan M, Lehman HK. Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:480.

6 van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One 2009;4:e 5234.

7 Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al.; IPINET. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of

patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. Clin Immunol 2008;126:155-64.

8 Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiencies: molecular basis, clinical findings, and therapeutic options. Adv Exp Med Biol 2007;601:51-60.

9 van de Vijver E, Maddalena A, Sanal O, et al. Hematologically imortant mutations: leukocyte adhesion deficiency (first update). Blood Cells Mol Dis 2012;48:53-61.

10 Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. Mol Genet Metab 1999;68:283-303.

11 Chu EY, Freeman AF, Jing H, et al. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. Overview of the skin symptoms in Hyper-IgE-syndromes caused by respectively DOCK8 or STAT3 defects. Arch Dermatol 2012;148:79-84.

12 Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S, et al. Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. Ann N Y Acad Sci 2011;1246:92-101.

13 Simor AE. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? Lancet Infect Dis 2011;11:952-62.

14 Orange JS. Natural killer deficiency. Recent review of quantitative and functional NK cell deficiency. J Allergy Clin Immunol 2013;132:515-25.

15 Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, et al. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. Microbiol Mol Biol Rev 2009;73:348-70.

16 Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. J. Recent review of the primary immune deficiencies with susceptibility to human papillomavirus as a defining feature. Allergy Clin Immunol 2012;130:1030-48.

17 Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. Science 2011;332:65-8.

18 Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med 2011;208:1635-48.

19 Sillevis Smitt JH, Kuijpers TW. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. Curr Opin Pediatr 2013;25:492-7.

20 Drewniak A, Gazendam RP, Tool AT, et al. Invasive fungal infection and impaired neutrophil killing in human CARD9 deficiency. Blood 2013;121:2385-92.

21 Lilic D. Unravelling fungal immunity through primary immune deficiencies. Curr Opin Microbiol 2012;15:420-6.

22 Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. Ann N Y Acad Sci 2013;1285:26-43.

23 Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. Front Immunol 2012;31:211.

24 Sehal VN, Srivastava G, Sardana K. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. Int J Dermatol 2004;43:39-47.

25 Niehues T, Perez-Becker R, Schuetz C. More than just SCID: the phenotypic range of combined immuno-deficiencies associated with mutations in the recombinase activating genes (RAG) 1 and 2. Clin Immunol 2010;135:183-92.

26 Palmer K, Green TD, Roberts JL, et al. Unusual clinical and immunologic manifestations of transplacentally acquired maternal T cells in severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2007;120:423-8.

27 Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. Nat Genet 2000;25:141-2.

28 Artac H, Bozkurt B, Talim B, et al. Sarcoid like granulomas in common variable immunodefiency. Rheumatol Int 2009;30:109-12.

29 Schuetz C, Huck K, Gudowius S, et al. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. N Engl J Med 2008;8:2030-8.

30 Park MA, Li JT, Hagan JB, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. Lancet 2008;372:489-502.

31 Chiam LYT, Verhagen MMM, Haraldsson M, et al. Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? Dermatology 2011;223:13-9.

32 Priolo M, Silengo M, Lerone M, et al. Ectodermal dysplasias: not only 'skin' deep. Clin Genet 2000;58:415-30.

33 Cirillo E, Gallo V, Giardino G, et al. Immunodeficienze primitive: cosa c'è di nuovo. Prospettive in Pediatria 2013;43:199-207.

34 Kawai T, Nishikomori R, Heike T. Diagnosis and treatment in anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. Allergol Int 2012;61:207-17.

35 Pignata C, Fiore M, Guzzetta V, et al. Congenital alopecia and nail dystrophy associated with severe functional T-cell immunodeficiency in two sibs. Am J Med Genet 1996;65:167-70.

36 Auricchio L, Adriani M, Frank J, et al. Nail distrophy associated with a heterozygous mutation of the Nude/SCID human FOXN1 (WHN) gene. Arch Dermatol 2005;141:647-8.

37 Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. Mol Immunol 2014;61:110-7.

38 Spickett G, Prentice AG, Wallington T, et al. Alopecia totalis and vitiligo in common variable immunodeficiency. Postgrad Med J 1991;67:291-4.

39 Patiroglu T, Gungor HE, Unal E. Autoimmune diseases detected in children with primary immunodeficiency diseases: results from a reference center at middle Anatolia. Acta Microbiol Immunol Hung 2012;59:343-53.

40 Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:448.

41 Greenberg S, Berkun Y, Ben-Zeev B, et al. Dermatologic manifestations of ataxia-teleangiectasia syndrome. J Am Acad Dermatol 2013;68:932-6.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 14-21

aerobiologia

Verde e allergie

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

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

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

Parole chiave:
verde, pollinosi, piante allergeniche, prevenzione

Corrispondenza

Alessandro Travaglini
Centro Monitoraggio Aerobiologico, Università Studi di Roma Tor Vergata
E-mail: alessandro.travaglini@uniroma2.it

Abstract
La qualità dell'ambiente urbano è sempre più oggetto di attenzione sia da parte degli amministratori che dei cittadini. Il verde, inteso come l'insieme delle diverse tipologie di impianti presenti nelle città, costituisce un fondamentale elemento per misurare la qualità dell'ambiente urbano. Le sue modificazioni storiche, la sua progettazione e manutenzione assumono rilievo importante soprattutto se si considera la presenza di specie allergeniche che possono condizionare la vita di un'importante fetta della popolazione presente.
Tra le diverse soluzioni praticabili per ridurre l'esposizione dei pazienti allergici al polline iniziano a diffondersi anche le moderne tecnologie, come *app* dedicate alla presenza di polline in atmosfera e alla registrazione di sintomi allergici da parte dei pazienti.

Introduzione
Dal dizionario Treccani, attingiamo il significato del vocabolo Verde, nelle sue accezioni riferite alla presenza di vegetazione in ambito urbano e non: "In urbanistica, zone v., zone a giardini e parchi, intervallate e adiacenti a zone edificate: destinare a zona verde (o anche, come s. m., a verde) un'area già industriale.
Terreno ricoperto da piante verdeggianti e da erbe; zona tenuta a parco e giardino: abitare nel verde; una villa costruita in mezzo al verde. In urbanistica, zona costituita da parchi, prati e giardini e situata nell'area urbana, non edificabile: v. pubblico (e v. attrezzato, con giochi per bambini, con impianti sportivi o per il tempo libero), v. privato; destinare a verde una zona già destinata a insediamenti industriali; protezione, tutela del verde".
Il verde è comunemente inteso come qualcosa di buono, positivo, ecologico, di salutare, non inquinante, spesso esagerando sulle reali virtù di ciò che viene colorato di verde, pensiamo alla benzina verde, in inglese la traduzione di "benzina verde" è "unleaded petrol/gasoline" senza riferimento alla parola verde.
"Nel linguaggio politico e giornalistico attuale, riferito a gruppi e movimenti (nonché alla loro opera) che si propongono, come programma fondamentale, la difesa ecologica dell'ambiente e dell'equilibrio naturale, ai fini di salvaguardare le condizioni di vita umana, della fauna e della flora (traduzione in questo significato e uso, del ted. grün come aggettivo e Grün come sostantivo)".
Il verde inteso quindi come l'insieme delle specie vegetali presenti in ambito urbano, variamente distribuite e consociate, di impianto recente o no, spontanee e non, è diventato ormai un indicatore qualitativo ambientale positivo, quantificabile economicamente (un quartiere immerso nel verde è di maggior

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

pregio, le case costano di più) [1]. E certamente lo è. Nella sua lunga storia l'Italia ha visto succedersi regni, dominazioni straniere, periodi di splendore alternati a periodi di decadenza, e tutto ciò ha prodotto non solo i tesori d'arte che il mondo guarda con ammirazione, ma anche un patrimonio di giardini storici di assoluto pregio che adornano le nostre città. Tra i primati in tal campo come non citare gli orti botanici di Padova e Pisa tra i più antichi del mondo, e ogni città ha il suo giardino storico o villa storica o giardino, lascito ai posteri delle antiche casate.
Spesso è possibile osservare piante esotiche, arrivate in Europa dopo la scoperta dei nuovi continenti, quindi a partire dal 1500.
Anni fa un interessante pubblicazione descrivendo le alberature di Roma sottolineava come con il passare dei secoli il cambio di "regime" comportava anche un cambio nel paesaggio urbano e in particolare delle alberature: gli olmi dello stato pontificio, i grandi viali di platani, che caratterizzarono le grandi città italiane dopo l'Unità di Italia, il pino domestico diffuso e utilizzato durante il fascismo, la robinia negli anni settanta [2].

Il verde urbano

Nel secondo dopo guerra, con il progressivo fenomeno di inurbamento si è assistito a una crescita spesso disordinata delle città, senza una ragionata progettazione degli spazi, dei sistemi di trasporto e degli assi di collegamento, delle interconnessioni verdi, con il risultato di vedere spesso ridotte se non assenti le zone verdi. Le peggiorate condizioni ambientali determinate principalmente dal traffico veicolare pubblico e privato hanno determinato un progressivo aumento della mortalità nella popolazione residente in ambiente urbano per effetto delle polveri sottili e, fatto non secondario, un aumento delle reazioni allergiche nella popolazione allergica [3-5]. Si stima che la metà della popolazione mondiale viva in questi ambienti urbanizzati e anche nel nostro Paese si è affermata la tendenza a formare agglomerati urbani sempre più grandi, in cui il verde costituisce sempre più un elemento tanto prezioso quanto difficile da conservare, progettare, mantenere.
Da questo quadro complesso, solo brevemente descritto, sono partiti numerosi tentativi di invertire la rotta, rivolgendo finalmente uno sguardo particolare alla progettazione e alla gestione del verde.
In recenti documenti, quali l'*Agenda 21* e la *Carta di Aalborg* (vedi bibliografia), si pone attenzione al livello della qualità della vita dei cittadini e si fa chiaramente riferimento al verde.
La quantità di verde pro-capite viene ormai riportata nelle classifiche della qualità della vita nella città, anche se c'è da prestare attenzione a questo tipo di classifiche: ad esempio i 149 mq di verde per abitante per un cittadino romano (somma delle diverse tipologie di aree: agricole, protette, in gestione, ville e parchi storici ecc) diventano 13,78 per abitante, parlando di verde fruibile [6 7].
Sulla base dei documenti citati sopra le amministrazioni comunali dovrebbero adottare diversi strumenti di controllo e gestione del verde: censimento del verde, strumento conoscitivo fondamentale; regolamento del verde, strumento operativo contenente prescrizioni specifiche per progettazione e manutenzione del verde pubblico e spesso privato, deve essere approvato con atto deliberativo; e infine piano del verde, strumento di pianificazione di settore, volontario, ma integrativo della pianificazione urbanistica locale, contenente una visione strategica del sistema del verde urbano.
L'*VIII Rapporto sulle aree urbane* dell'ISPRA [8] evidenzia come il censimento del verde sia uno strumento in rapida diffusione, mentre gli altri due siano molto meno diffusi.
Un'efficace sintesi delle funzioni svolte dal verde urbano, è razionalmente riportata in un testo ormai molto conosciuto [9] e qui vengono riassunte brevemente:

1) funzione ecologico-ambientale: il verde contribuisce a regolare gli effetti del microclima cittadino attraverso l'aumento dell'evapotraspirazione, regolando così i picchi termici estivi con una sorta di effetto di "condizionamento" naturale dell'aria, mediante ombreggiamento, traspirazione e controllo del vento;
2) funzione sanitaria: in certe aree urbane, in particolare vicino agli ospedali, la presenza del verde contribuisce alla creazione di un ambiente che può favorire la convalescenza dei degenti, sia per la presenza di essenze aromatiche e balsamiche, sia per l'effetto di mitigazione del microclima, sia anche per l'effetto psicologico prodotto dalla vista riposante di un'area verde ben curata;
3) funzione protettiva: il verde può fornire un impor-

tante effetto di protezione e di tutela del territorio in aree degradate o sensibili (argini di fiumi, scarpate, zone con pericolo di frana ecc), e viceversa la sua rimozione può in certi casi produrre effetti sensibili di degrado e dissesto territoriale;

4) funzione sociale e ricreativa: la presenza di parchi, giardini, viali e piazze alberate o comunque dotate di arredo verde consente di soddisfare un'importante esigenza ricreativa e sociale e di fornire un fondamentale servizio alla collettività, rendendo più vivibile e a dimensione degli uomini e delle famiglie una città. Inoltre la gestione del verde può consentire la formazione di professionalità specifiche e favorire la creazione di posti di lavoro;
5) funzione igienica: le aree verdi svolgono un'importante funzione psicologica e umorale per le persone che ne fruiscono, contribuendo al benessere psicologico e all'equilibrio mentale;
6) funzione culturale e didattica: la presenza del verde costituisce un elemento di grande importanza dal punto di vista culturale, sia perché può favorire la conoscenza della botanica e più in generale delle scienze naturali e dell'ambiente presso i cittadini, sia anche per l'importante funzione didattica (in particolare del verde scolastico) per le nuove generazioni. Inoltre i parchi e i giardini storici, così come gli esemplari vegetali di maggiore età o dimensione, costituiscono dei veri e propri monumenti naturali, la cui conservazione e tutela rientrano fra gli obiettivi culturali del nostro consesso sociale.

Quando si parla di verde urbano, ci riferiamo a tutte le aree urbane coperte da vegetali siano esse pubbliche o private, con vegetazione naturale, semi-naturale, o creata dall'uomo, che si tratti di piante singole, spontanee o coltivate, oltre a quell'insieme di specie vegetali che costituiscono la flora e vegetazione spontanee tipicamente legate alla presenza dell'uomo, come la vegetazione ruderale o degli incolti. Gli urbanisti e gli amministratori locali classificano il verde, secondo la destinazione d'uso, in modo molto articolato:

Verde di arredo	• Giardini storici • Parchi urbani • Spazi verdi di quartiere • Verde stradale-viali alberati • Piazzali alberati • Aiuole spartitraffico
Verde funzionale	• Sportivo • Scolastico • Sanitario • Cimiteriale • Residenziale di quartiere • Residenziale suburbano
Verde privato	

Ciascuna tipologia di verde ha proprie caratteristiche peculiari e deve rispondere a esigenze diverse.

Il polline

Le piante tuttavia per riprodursi utilizzano minuscoli corpuscoli detti granuli pollinici, responsabili di veicolare i gameti maschili.

I granuli pollinici possono essere prodotti e dispersi in grande quantità se le piante sono anemofile, cioè se affidano al vento i granuli per il trasporto su altri fiori, in quantità notevolmente ridotte se le piante sono entomofile, cioè se il polline è veicolato da insetti. Il polline delle specie anemofile può spostarsi di decine di chilometri e anche di centinaia e migliaia di chilometri nel caso particolare del trasporto a lunga distanza.

Le piante tuttavia sono responsabili delle allergie da polline (pollinosi), i cui effetti nell'ambiente urbano possono essere notevolmente acuiti dall'inquinamento. L'allergenicità del polline varia da specie vegetale a specie vegetale (più in generale da famiglia a famiglia) dipendendo dalla loro natura intrinseca, dalla loro capacità di diffusione e dalla loro concentrazione in atmosfera, dall'andamento stagionale. Recenti studi mostrano come non solo il contenuto allergenico del polline appartenente alla stessa specie possa variare da un luogo a un altro, ma anche da un anno all'altro [10].

Nel corso dei due ultimi decenni, in molti paesi industrializzati, si è assistito a un continuo e crescente diffondersi delle allergie da polline [11]. Il fenomeno, particolarmente sensibile nelle fasce più giovani della popolazione (il Ministero della Salute prevede il 50% di bambini allergici nel 2020 – Ministero della Salute 2011), si fa risalire a diverse cause:

- i cambiamenti climatici che avrebbero determinato una conseguente variazione delle stagioni pollini-che e quindi delle quantità e delle distribuzioni spaziali e temporali dei pollini in atmosfera [12-14];

Un po' di tassonomia. Le specie vegetali sono ordinate in un sistema gerarchico di classificazione che va da ranghi superiori includenti ranghi inferiori, fino alla specie o alla sottospecie, pertanto in una famiglia, ad esempio Rosacee, possono essere compresi più generi che a loro volta possono contenere più specie.

Famiglia: Rosaceae:
Genere: *Pyrus, Fragaria, Rubus, Rosa*, ecc ecc
Specie: *Rosa canina, Rosa gallica* ecc ecc

- l'aumento dell'inquinamento atmosferico che, con diverse modalità, favorisce l'azione degli allergeni;
- la colonizzazione del territorio da parte di piante allergeniche non originarie del luogo, che comporta nuove sensibilizzazioni;
- stili di vita iperprotettivi nel rapporto con l'ambiente e la natura [15].

Il problema è ovviamente comune a moltissime città non solo italiane [16-18].
Il costo sociale economico delle pollinosi in tutti i suoi aspetti (ridotta capacità di studio e di lavoro, assenze da scuola e dal lavoro, consumo di medicinali, ricoveri ospedalieri e decessi) è stato calcolato, secondo stime prudenziali, nell'ordine dei miliardi di euro annui; risulta quindi ragionevole ogni azione utile in grado di attenuare l'incidenza di questa malattia.

Specie arboree

Parlando di specie arboree occorre distinguere tra individui già esistenti e individui invece da collocare *ex-novo*. È evidente che esemplari di cipresso, per fare qualche esempio, non possono certo essere abbattuti, specialmente se si tratta di esemplari di pregio, o costituenti quinte architettoniche o elementi integranti un paesaggio. Per questi individui occorrerà, come per tutti gli alberi rispettare le loro esigenze spaziali epigee e ipogee, cercando di garantire il loro stato migliore di salute, evitando di scavare trincee ai loro piedi o infliggere mutilazioni con orrende potature.
Diverso il caso della scelta delle specie da inserire *ex-novo*, molteplici gli aspetti da tenere contemporaneamente in considerazione: disponibilità di ecotipi, dimensione e sviluppo della chioma e delle radici, rapidità di accrescimento, resistenza agli agenti inquinanti, facilità di manutenzione, tossicità ecc). Si tratta di scelte che possono essere effettuate solo da figure professionali con specifiche competenze. Un ulteriore elemento che andrebbe considerato e non sempre gli amministratori pubblici sono adeguatamente sensibili al problema, è quello dell'allergenicità. Occorre evitare di inserire nel territorio urbano piante arboree allergeniche facendo attenzione a non incorrere nell'errore opposto, cioè di inserire specie esotiche, che da un lato potrebbero nell'immediato modificare la composizione floristica naturale di un determinato luogo alterandone gli equilibri, dall'altro potrebbero rivelarsi anche esse allergeniche.
Diverse le proposte di liste di specie non allergeniche o a basso impatto allergenico per sostituire quelle più comunemente utilizzate nei parchi cittadini: betulla, carpino nero, cipresso, frassino, olivo, platano (solo per fare qualche esempio). Esistono in letteratura diversi studi e pubblicazioni che possono aiutare il progettista o l'amministratore nelle scelte più opportune, coerenti con le finalità dell'intervento e rispettose della salute della popolazione.

Specie erbacee

Gli anglosassoni distinguono le specie erbacee in *grass* e *weeds*; qui intendiamo per piante erbacee tutte le specie erbacee annuali, bienni e perenni.
La gestione di queste piante deve fare i conti con le crescenti esigenze di contenimento dei costi delle dissestate casse municipali, del risparmio dell'acqua, della notevole serie di "insulti" che queste zone sono spesso costrette a subire, per la mancanza di senso civico degli utenti e per una progettazione non "illuminata".
In generale questo gruppo di piante erbacee contempla le graminacee, la parietaria e in secondo ordine plantaginacee, euforbiacee, chenopodiacee, amarantacee e asteracee o composite.
Mentre per la parietaria il discorso della sua gestione è spesso legato anche alla sua capacità di crescere sui muri, che rende difficile la sua sistematica eradicazione, per le specie che più o meno spontaneamente crescono negli spazi pubblici, il problema è di programmazione dei tagli: l'esperienza ci dice che tale programmazione è spesso fatta più osservando le esigenze di bilancio che l'andamento della stagione. Un taglio prima della spigatura/fioritura delle graminacee consente la riduzione della carica pollinica e un miglioramento del prato in termini di crescita e resa.
Conoscere le piante che compongono un'area verde/prato serve a poter prevedere la fioritura e quindi a

individuare il momento migliore per compiere una corretta manutenzione, avendo cosi il massimo beneficio al minor costo.
Una corretta manutenzione del verde rende le aree più sane dal punto di vista allergenico, più gradevoli alla vista, riduce la presenza d'insetti dannosi alla salute e impedisce l'accumularsi di rifiuti.

Tipologie di verde

Si è già fatto riferimento alle diverse tipologie di verde funzionale in ambito urbano, si tratta di quegli ambiti in cui il verde è non solo completamento, ma parte costituente. Si pensi al verde scolastico o a quello sanitario o, non meno importante, a quello sportivo. Si tratta di ambiti, solitamente circoscritti, in cui le persone passano gran parte del tempo: studenti e personale docente e non, medici, personale paramedico e ovviamente degenti e visitatori, istruttori, gestori e atleti.
In prima istanza vanno evitate quelle piante che possono essere pericolose, per via meccanica (spine e aculei) altre che se ingerite (fiori, foglie, frutti ecc) sono tossiche o velenose, poi ovviamente vanno evitate quelle allergogene.

Verde scolastico

Il verde scolastico può assolvere alla duplice funzione di fascia verde della scuola in grado di separarla dal contesto più trafficato circostante e di polo di osservazione naturalistica per una corretta educazione ambientale. L'ambiente scolastico nel suo insieme è uno spazio dove i bambini, ma anche gli adulti impegnati nelle scuole, possono trascorrere dalle quattro alle otto ore al giorno per cinque o sei giorni alla settimana. Nel progettare e realizzare questo tipo di verde è molto importante conoscere le fasce di età degli alunni che frequentano la scuola: a ogni fascia di età è possibile proporre programmi didattici adeguati. Il possibile coinvolgimento degli studenti anche nella realizzazione può determinare ottimi risultati. Se in un asilo nido occorrerà evitare piante spinose o con parti velenose (anche se un'efficace azione educativa potrebbe far superare il potenziale pericolo) potrà essere utilmente aiutata la percezione del tempo, della diversa lunghezza del dì e del succedersi delle stagioni, utilizzando le semplici osservazioni di fioriture stagionali, o di cambiamenti cromatici marcati e ancora l'osservazione delle diverse fasi fenologiche, cioè il succedersi delle diverse fenofasi: comparsa e sviluppo delle foglie, dei fiori dei frutti fino alla caduta delle foglie.
"Il ruolo dei giardini nella progettazione della scuola generalmente è stato ridotto a quello di puro elemento di arredo vegetale, con essenze arboree destinate principalmente ad ombreggiare i cortili e le aree non occupate da edifici ed arbusti utilizzati per formare siepi, barriere verdi atte a separare la scuola dal resto del tessuto urbano o per dividere le aree destinate alle diverse fasce d'età e/o gradi di istruzione degli scolari" [19].
Molto si può fare con la scelta delle specie, ma ancor più con la manutenzione delle aiuole. È comunque corretto citare iniziative positive, come quelle portate avanti nel 2007-8 dal Comune di Roma, X Dipartimento, che riprogettando le aree verdi scolastiche teneva in considerazione il problema delle piante allergeniche evitandone la messa a dimora e laddove possibile e/o necessario, prevedendone la sostituzione.
Sarebbe utile inoltre che al momento dell'iscrizione venisse comunicato se l'alunno sia allergico o no e a che cosa.
Senza costi aggiuntivi si potrebbe programmare lo sfalcio delle piante erbacee tenendo in considerazione il numero dei bambini allergici dando la precedenza per gli interventi alle scuole con il maggior numero di bambini e tenendo presente il bollettino pollinico locale (su cui torneremo più avanti) con beneficio per i bambini, ma anche per il personale docente e non impiegato.
È dimostrato che l'eradicazione delle infestanti in ambienti delimitati riduce notevolmente la carica pollinica [20].
Un discorso simile può essere fatto per il verde sportivo, cioè il verde che normalmente troviamo in prossimità degli impianti sportivi.
Si tratta di aree in cui una sempre crescente parte della popolazione fa attività, a qualunque età, e anche in un arco temporale che supera i mesi primaverili, ma complice la crescente mitezza degli inverni, estendendosi anche a quei mesi dell'anno che non venivano considerati utili per attività all'aria aperta.
Occorre considerare che un atleta si trova normalmente in condizioni di iperventilazione, il che comporta una maggiore quantità di aria inalata e con essa una maggiore quantità di particolato, sia di origine biologica che abiologica.

Per questo tipo di verde funzionale non esiste ancora nessuna specifica indicazione circa la scelta delle essenze vegetali da scegliere e inserire. Le osservazioni che ognuno può compiere frequentando tali impianti indicano come l'attenzione sia principalmente indirizzata a non avere ingombri sulle superfici di gioco e quindi notiamo come essi siano di fatto circondati da filari di cipressi dell'Arizona e comune, o siepi di tuja: è una scelta funzionale, portamento colonnare, sempreverde, nascondimento alla vista dei campi sportivi, ridotto ingombro orizzontale, ridotta quantità di materiale al suolo, efficace protezione degli impianti dal vento. Purtroppo le cupressacee, famiglia botanica a cui appartiene la tuja, sono molto allergeniche e questo può costituire un serio problema per gli sportivi allergici.
Questi due aspetti sono particolarmente importanti nella gestione del verde urbano: gestione programmata degli spazi verdi e scelta delle specie vegetali da mettere a dimora.
Per la gestione due sono gli aspetti più importanti: lo sfalcio dei prati prima della spigatura delle graminacee, e la corretta pulizia degli spazi urbani, quali muri, strade, con l'eradicazione delle infestanti.
Per questo la consultazione dei bollettini aerobiologici di un luogo è elemento fondamentale.
Analogamente per la scelta delle specie vegetali da inserire negli spazi verdi occorre evitare l'uso di specie allergeniche, quali ad esempio cipresso e olivo. È sconsigliabile la creazione di viali mono specifici, soprattutto se si tratta di specie allergeniche, a prescindere dal grado di allergenicità [21-23].

Che fare

Come sempre la prevenzione è lo strumento migliore che abbiamo a disposizione, e in questo caso si possono percorrere due strade:

- la conoscenza della quantità di polline aerodisperso, con tutte le sue possibili implicazioni;
- una gestione e progettazione del verde che abbia in considerazione anche il problema della prevenzione delle pollinosi.

Monitoraggio aerobiologico

Il monitoraggio aerobiologico in città, o comunque in aree densamente abitate, assume una rilevanza particolare in ambito sanitario per la numerosità della popolazione potenzialmente esposta all'azione degli allergeni aerodispersi (secondo l'OMS si stima in più del 30% la popolazione considerata allergica [24]). I dati epidemiologici esistenti in letteratura evidenziano inoltre un continuo e generalizzato aumento di pollinosi, particolarmente evidente proprio nella popolazione urbana.
Un centro di monitoraggio aerobiologico dispone di un campionatore volumetrico di polline e spore in grado, se installato correttamente, di poter dare indicazioni sulle concentrazioni polliniche e sporologiche per un raggio d'azione variabile da alcuni chilometri a un massimo di 15-20 in funzione della topografia dell'area e soprattutto in funzione dell'altezza dal suolo del campionatore, che dovrebbe essere secondo la Norma UNI 11108-2004 compresa tra 15 e 20 metri di altezza dal suolo [25]. Un periodo sufficientemente lungo di monitoraggio, insieme a una buona conoscenza del territorio dal punto di vista botanico, consentono di discernere tra i contributi attribuibili al verde urbano e quelli delle zone più lontane.
La conoscenza di queste informazioni rappresenta per l'allergico e per l'allergologo uno strumento utile di prevenzione. Al contempo le amministrazioni locali hanno la possibilità di elaborare, grazie a queste informazioni, azioni di governo del verde cittadino anche per quanto attiene la riduzione della concentrazione pollinica nell'aria urbana. Riuscire a mantenere le concentrazioni, per quanto possibile, su valori bassi costituisce un'importante azione di prevenzione sanitaria.
Il dato aerobiologico, insieme a quello epidemiologico, consente inoltre la valutazione dell'efficacia degli interventi messi in essere. La disponibilità di bollettini settimanali locali uniti alla conoscenza delle previsioni meteorologiche e dei calendari pollinici consente ad allergici, medici di base, pediatri, allergologi ecc, di adottare adeguate precauzioni e di minimizzare l'esposizione all'allergene (con conseguente riduzione delle manifestazioni acute e dei ricoveri) e costituiscono per il medico un valido supporto per delle corrette diagnosi e terapie (trattamenti farmacologici mirati e conseguente possibile riduzione del consumo di medicinali). Recentemente, anche sfruttando la mobile-Health Thecnology, si stanno sviluppando dei sistemi che consentono di predire, a livello di individuo, i sintomi del paziente allergico nei giorni successivi, basandosi anche sulle curve polliniche [26]. Inoltre, sempre trami-

te un'app dedicata (Allergymonitor©, TPS Production, Roma) è stata dimostrata la possibilità di migliorare l'appropriatezza prescrittiva dell'Immuno Terapia Specifica (il così detto *Vaccino* per l'allergia), proprio confrontando la curva dei sintomi dei pazienti con la traiettoria delle conte polliniche [27].

I bollettini settimanali, o i calendari costruiti su base decennale e/o più, riportano classi di concentrazione pollinica espresse come granuli per metro cubo. Premesso che nel riconoscimento al microscopio ottico dei granuli pollinici solitamente si arriva al rango tassonomico di famiglia o genere (perlomeno nel monitoraggio aerobiologico routinario), per le diverse tipologie di pollini sono state definite delle classi di concentrazioni: assente, bassa, media e alta, contrassegnate rispettivamente dai colori bianco, giallo, arancio, rosso. Le concentrazioni, espresse come granuli per metro cubo, sono diverse per le varie famiglie e non sono in diretta relazione col rischio allergenico, poiché ogni individuo allergico ha un valore soglia personale.

Bollettini settimanali sono rintracciabili su web, emessi da network nazionali o dai singoli centri. A livello locale l'informazione è importantissima in quanto per aree vaste o geograficamente distanti, in un paese come l'Italia si possono avere scostamenti per inizio, durata, fine fioritura e giorno di picco estremamente marcati, anche 30 giorni e più.

In considerazione delle variazioni dei ritmi stagionali a cui stiamo assistendo nell'ultimo decennio, occorre prendere in considerazione il fatto che alcune fioriture possono anticipare l'inizio, cambiare la durata del periodo di fioritura o il giorno di picco. A seconda della località in cui ci troviamo possono verificarsi scostamenti anche marcati da quanto riportato dai calendari pollinici e che sfuggono agli attuali modelli previsionali, per cui la consultazione dei bollettini pollinici settimanali assume e mantiene il suo ruolo insostituibile.

Accanto a questo strumento se ne è affiancato un altro recentemente complice la diffusione degli smartphone, le app di informazione sulle concentrazioni polliniche. Estremamente versatile, ma la criticità risiede ovviamente sull'origine dei dati, non sempre affidabile.

Pianificazione gestionale

È necessario che i comuni adottino regolamenti del verde, da rispettare e far rispettare anche dai privati, contenenti tutte le informazioni botaniche necessarie (ad esempio quelle riguardanti l'eventuale allergenicità delle piante).

L'approccio necessariamente deve essere di tipo multidisciplinare, perché un'attenta politica di progettazione e di manutenzione, può essere ottenuta solo tramite la collaborazione fra professionalità diverse (medici, biologi, naturalisti, agronomi, vivaisti, architetti e ingegneri). Tutte queste azioni dovrebbero fare riferimento a specifiche "Linee guida" valide in ambiti territoriali estesi (nazionali o regionali). La rigorosità di ogni singolo intervento, infatti, acquista senso e valore se è realizzata all'interno di una coerente gestione del territorio in cui sia pianificato un corretto approccio multidisciplinare al verde urbano.

Si indicano di seguito alcune azioni, aggiuntive al monitoraggio aerobiologico, particolarmente utili nella prevenzione delle allergie:

- **mappatura** delle piante presenti nei giardini (caratteristiche botaniche, allergenicità, tossicità ecc) con lo scopo di contribuire all'educazione dei cittadini al riconoscimento delle specie arboree e di evitare la sosta in prossimità di piante potenzialmente nocive;
- **descrizione dell'allergenicità** delle piante nei cataloghi a disposizione di vivaisti e di utenti;
- **informazione e formazione** degli addetti (agronomi, sanitari ecc) mediante corsi e pubblicazioni che trattino anche le caratteristiche igienico-sanitarie e ambientali del verde, con particolare riguardo alle patologie allergiche respiratorie;
- **messa a dimora** solo di piante che non abbiano effetti nocivi per la salute in occasione della "Giornata nazionale degli alberi", che si tiene il 21 novembre.

I comuni di Milano, Firenze, Perugia e Roma hanno realizzato o hanno in corso di progettazione spazi verdi privi di piante che possano provocare allergia e pongono molta attenzione alla manutenzione mediante controllo anche delle piante erbacee infestanti, che spesso sono allergizzanti. In particolare a Milano è già stata inaugurata la prima area "*allergy free* – Giardini della salute" in Largo dei Gelsomini e altre 3 presto vedranno la luce.

Negli ultimi anni sono stati fatti alcuni interessanti tentativi, a Pistoia e a Milano per esempio, con la progettazione di giardini *allergy free* che prevedono la messa a dimora di specie a basso impatto allergenico (specie entomofile, esemplari femmina, specie esotiche).

Bibliografia

1 Charter of European Cities and Towns Towards Sustainability ('Aalborg Charter'). Signed by 80 cities and towns, 27 May 1994 in Aalborg, Denmark. [Carta di Aalborg - Carta delle città europee per uno sviluppo durevole e sostenibile (Aalborg, Danimarca, 27 maggio 1994). See more at: http://www.minambiente.it/normative/carta-di-aalborg-carta-delle-citta-europee-uno-sviluppo-durevole-e-sostenibile-aalborg#sthash.TFjThBO5.dpuf].

2 Ministero della Salute, Coordinamento Nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC). 2011. Cittadinanzattiva, VIII rapporto annuale sulla cronicità.

3 Treccani, Dizionario on-line: http://www.treccani.it/vocabolario/.

4 Blasi C, Nimis P, Paolella A, et al. Ecosistema urbano e tecnologico. In: Ecologia vegetale, cap. 21. Torino: UTET 2000, pp. 435-67.

5 Attorre F, Bruno M, Francesconi F, et al. Landscape changes of Rome. Through tree-lined roads. Landscape Urb Plan 2000;49:115-28

6 D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, et al. The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. Respiratory Med 2001;95:606-11.

7 Belpoggi F, Padovani M, Sofritti M. Inquinamento atmosferico delle aree urbane e rischio di cancro. Eur J Oncol 2005;10:31-5.

8 Forni A, Petronio MG (Eds.). Inquinamento atmosferico, Atti delle 7e Giornate italiane mediche dell'ambiente (Arezzo, 18-19 ottobre). ENEA 2013. Agenda 21 http://www.unep.org/Documents.Multilingual/Default.asp?documentid=52

9 Bianchi D, Zanchini E (Eds.) Ambiente Italia 2010, le sfide ambientali nelle regioni italiane. Annuario di Legambiente elaborato dall'Istituto di Ricerche Ambiente Italia. Milano: Edizioni Ambiente 2010.

10 AA.VV. Relazione sullo Stato dell'ambiente Comune di Roma Natura e Verde pubblico Dipartimento Tutela ambientale e del verde- Protezione civile, https://www.comune.roma.it/PCR/resources/cms/documents/RSA12natura.pdf). 2011.

11 AA.VV. Qualità dell'ambiente urbano VIII Rapporto Edizione 2012. Roma: Tiburtini Srl 2013.

12 AA.VV. Manuale per tecnici del verde urbano. Città di Torino. Torino 1997.

13 Buters J, Prank M, Sofiev M, et al. Variation of the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. J Allergy Clin Immunol 2015;136:87-95.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.049. Epub 2015 May 6.

14 Dondi A, Tripodi S, Panetta V, et al. and the Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN). Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: Comorbidities and determinants of severity Pediatric Allergy Immunol 2013;24:742-51.

15 D'Amato G, Cecchi L. Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases Clin Exp Allergy 2008;38:1264-74.

16 Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. Allergy 2010;65:1073-81.

17 Pasqualini S, Tedeschini E, Frenguelli G, et al. Ozone affects pollen viability and NAD(P)H oxidase release from *Ambrosia artemisiifolia* pollen. Environ Pollut 2011;159:2823-30. doi: 10.1016/j.envpol.2011.05.003. Epub 2011 May 24.

18 Okada H, Kuhn C, Feillet H, et al. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. Clin Exp Immunol 2010;160:1-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.

19 Chaphekar SB. Botanist in the urban environmental. Env News 2009;15:4-6.

20 Thompson JL, Thompson JE. The urban jungle and allergy. Immunol allergy Clin North Am 2003;23:371-87.

21 Cariñanos P, Casares-Porcel M, Quesada-Rubio J. Estimating the allergenic potential of urban green spaces: A case-study in Granada, Spain. Landsc Urb Plan 2014;123:134-44.

22 Comune di Roma. Per il giardino scolastico. Assessorato alle Politiche Ambientali e Agricole. Roma: 2006.

23 Travaglini A, Mazzitelli A. A method to control the spread of allergenic pollen in archaeological and high frequented areas. Aerobiologia 2003;19:185-90.

24 Frenguelli G, Passaleva A. La scelta delle piante destinate al verde ornamentale. Giorn It Allergol Immunol Clin 2003;3:3-16.

25 Travaglini A, Brighetti MA, Arsieni A, et al. Atlante del polline delle principali specie allergeniche. Lecce: Edizione il Raggio verde 2014.

26 Ortolani C, Previdi M, Sala G, et al. Allergenicità delle piante arboree e arbustive destinate al verde urbano italiano. Revisione sistematica e raccomandazioni basate sull'evidenza. Gior Eur Aerobiol Med Amb Infez Aerotrasm 2015;1.

27 Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary. WAO – World Allergy Organization 2011.

28 Travaglini A, Albertini R, Zieger E. Manuale di gestione e qualità della RIMA®. Bologna: Tipografia LEGO 2009.

29 Costa C, Menesatti P, Brighetti MA, et al. Pilot study on the short-term prediction of symptoms in children with hay fever monitored with e-Health technology. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2014;46:216-25. ISSN: 1764-1489.

30 Bianchi A, Gabrielli F, Di Rienzo Businco A, et al. Patients mobile monitoring for an appropriate choice of Allergen specific Immunotherapy. Poster Presentation, EAACI Congress. Barcelona: 2015.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 22-28

pneumologia

Rimedi per la tosse: l'estratto di edera nella tosse catarrale. Una revisione della letteratura

Michele Ghezzi
Ahmad Kantar

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

Abstract

Sono state proposte diverse teorie sui meccanismi che determinano la tosse nel corso di un'infezione. Quelle che vanno considerate maggiormente sono il danno epiteliale, l'eccessiva produzione di muco, la risposta infiammatoria e la modulazione della stimolazione neuronale che amplifica il riflesso della tosse anche dopo l'eliminazione dello stimolo originale. I molteplici meccanismi coinvolti nella tosse determinano un'ampia varietà di potenziali bersagli terapeutici, interagenti tra loro. L'estratto di edera helix ha dimostrato, soprattutto grazie alle proprietà delle saponine di cui è composto, attività antibatterica, espettorante e spasmolitica. Per tale motivo è particolarmente indicato nel trattamento di affezioni del sistema respiratorio, in particolare in presenza di tosse catarrale. Diversi studi clinici, anche in età pediatrica, hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con l'estratto di edera helix, nelle diverse formulazioni disponibili. È stato inoltre confermato il profilo di sicurezza di tale presidio, che pertanto può essere considerato un prezioso alleato nel trattamento delle affezioni del sistema respiratorio.

Parole chiave:
tosse catarrale, edera helix

Introduzione

La tosse è un sintomo comunemente associato alle infezioni delle alte vie aeree. In alcuni pazienti la tosse persiste determinando la sindrome chiamata tosse post-infettiva, in cui i reperti radiografici risultano normali. In alcuni individui la tosse persiste anche molto a lungo e viene definita tosse cronica. Sono state proposte diverse teorie sui meccanismi che determinano la tosse nel corso di un'infezione; tra queste vanno considerate maggiormente il danno epiteliale, l'eccessiva produzione di muco e la risposta infiammatoria. La più convincente ipotizza la modulazione della stimolazione neuronale che amplifica il riflesso della tosse anche dopo l'eliminazione dello stimolo originale. Molti pazienti presentano tosse secca e non produttiva, risulta quindi insoddisfacente la teoria della produzione di muco come unica spiegazione dei meccanismi che determinano la tosse. L'eccessiva produzione di muco è comune nelle infezioni del tratto respiratorio e determina la comparsa di sintomi quali tosse e starnuti, facilitando così la trasmissione di infezioni. Molti agenti infettivi, come ad esempio il rinovirus, incrementano la trascrizione di diversi geni codificanti per mucine, come per esempio MUC5AC [1]. Le proprietà reologiche che favoriscono la clearance mucociliare sembrano ostacolare la tosse e viceversa. Il meccanismo ciliare prevede che le ciglia trasmettano efficientemente energia allo strato di muco attraverso l'interazione elastica, e che le ciglia possano efficacemente svolgere la loro attività di clearance attraverso il muco senza ostacoli (alta viscosità o riduzione del liquido periciliare). Nel caso della clearance dovuta al flusso d'aria, la viscosità delle secrezioni e la coe-

Corrispondenza

Ahmad Kantar
Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi
via Forlanini, 15
24036 Ponte San Pietro (BG)
E-mail: kantar@centropediatricotosse.com

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

sività fanno sì che le secrezioni rimangano intatte durante il flusso d'aria ad alta velocità, mentre una bassa elasticità ne aumenta la trasportabilità. Ne consegue che i farmaci che diminuiscono la viscosità, come ad esempio i mucolitici, possono facilitare la clearance ciliare ma ridurre allo stesso modo la clearance con la tosse, mentre i farmaci che diminuiscono l'adesione delle secrezioni alla superficie epiteliale sono idonei a migliorare la clearance dovuta al flusso d'aria con la tosse [2].

Vi sono due meccanismi di "clearance" del muco dalle vie aeree: quello dovuto alle ciglia dell'epitelio respiratorio, caratterizzato da basse frequenze e bassa ampiezza e quello dovuto alla tosse, caratterizzata invece da alta frequenza e alta ampiezza [3]. Tossendo, l'aria che viene emessa ad alta velocità durante la fase espulsiva (fino a 100 km/h), impattando contro lo strato di muco, genera goccioline e sospensioni di varie dimensioni, provenienti da diverse sedi dell'albero respiratorio, che verranno poi emesse dalla bocca con l'atto della tosse [4].

Le proprietà del muco variano a seconda che un soggetto sia in salute o sia in corso di malattia. Durante un'infezione batterica si formano mediatori infiammatori che alterano le proprietà fisiche e chimiche del muco. Lo strato di muco risulterà più resistente alla rottura, e formerà meno goccioline e di dimensioni maggiori.

Per propagare l'infezione è necessaria l'espulsione di bacilli dai polmoni di individui infetti e il loro rilascio nell'aria circostante. Anche se la tosse si presume essere la modalità principale con cui i microrganismi passano da un ospite umano all'ambiente, questo non è stato dimostrato in modo definitivo, e anche la normale respirazione, così come l'atto di parlare, possono dare un contributo importante [5]. Alcuni recenti studi hanno focalizzato l'attenzione sulla meccanica della tosse, per comprendere il fenomeno dell'emissione di "aerosol" di bacilli vivi, attraverso lo studio di modelli di flusso d'aria nei polmoni, delle caratteristiche della vibrazione e deformazione delle vie respiratorie [6].

Anche le proprietà del muco sembrerebbero influire sulla patogenicità delle particelle di aerosol emesse nell'aria con la tosse, ma ancora pochi sono gli studi condotti in merito [7].

Il ruolo della tosse nella trasmissione delle infezioni è quindi un grande argomento di cui si sa relativamente poco. La tosse risulterebbe un efficace meccanismo di diffusione di agenti infettivi tuttavia solo pochi studi hanno indagato la relazione tra i meccanismi della tosse e le malattie infettive, la maggioranza dei quali peraltro prendeva in considerazione solo infezioni delle alte vie aeree di tipo virale. Il riflesso della tosse indotto da capsaicina risulta più sensibile durante un'infezione delle alte vie aeree [8]. Questo probabilmente perché aumenta il numero di recettori della tosse: l'espressione di TRPA1, TRPV1, e TRPM8 può essere infatti aumentata in corso di infezioni da rinovirus [9]. Anche il rilascio di sostanze infiammatorie, stimolanti il riflesso della tosse, quali sostanza P e neurochinina A può aumentare in corso di infezioni virali [10].

Oltre alla presenza degli agenti infettivi, altre caratteristiche delle particelle di aerosol contribuiscono al potenziale infettivo. Esso sembrerebbe infatti influenzabile alterando la dimensione e di conseguenza la capacità di movimento delle particelle sia nell'aria che nel tratto respiratorio di un soggetto. In uno dei pochi studi che ha analizzato questi aspetti, il gruppo di Zayas ha utilizzato un simulatore della tosse con una soluzione stimolante la produzione di muco, per dimostrare che aumentando l'adesività del muco veniva ridotto il potenziale di aerosolizzazione degli agenti infettivi [11].

La composizione del muco varia in relazione ad alcuni elementi quali: la malattia, il fumo, ed eventuali fattori genetici [12]; ed è possibile che alcuni agenti infettivi alterino direttamente le caratteristiche del muco delle vie aeree ospite per promuovere la trasmissione dell'infezione. Anche le proprietà dei fluidi che rivestono le vie aeree possono essere importanti. Edwards ha osservato che alterando la tensione superficiale delle vie aeree, sia in un simulatore della tosse che in volontari sani, risultava alterata sia la dimensione che la quantità delle particelle di aerosol esalate [13]. Pochi studi finora hanno investigato sul ruolo del muco e dei fluidi delle vie aeree nell'infettività e ulteriori ricerche sarebbero necessarie in quest'ambito.

Sebbene il trattamento della tosse consista principalmente nel trattamento della causa sottostante, per varie ragioni, è spesso preferibile limitare la diffusione di agenti infettivi durante la tosse; questo è importante soprattutto nella tosse post-infettiva. Tra i provvedimenti possibili sono incluse misure igieniche, l'utilizzo di maschere, la modulazione delle caratteristiche del muco delle vie respiratorie, e l'uso di agenti inibenti il riflesso della tosse.

Edera helix

Edera helix è un pianta sempreverde rampicante, appartenente alla famiglia delle Araliaceae, presente in boschi, siepi e pareti rocciose. L'estratto secco di foglie di edera (*hederae helicis folium*) contiene diverse sostanze, tra cui particolare importanza assumono le saponine triterpeniche: Hedera saponina C, Hedera saponina B, Hedera saponina D, inoltre una piccola quantità di monodesmosidica αHedera saponina; altri componenti includono fitosteroli, oli essenziali, flavonoidi, fenoli e acido caffeico [14].

Proprietà terapeutiche

Una miscela di saponine ha dimostrato proprietà antibatteriche verso batteri Gram positivi (*Staphylococcus spp, Enterococcus spp., Streptococcus spp.*) e contro batteri Gram negativi (*Pseudomonas spp., E. coli, Proteus vulgaris*) [15]; tali proprietà si sono confermate studiando l'estratto delle foglie di edera, in grado di inibire la crescita di batteri, quali *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* [16]. αHedera saponina ha mostrato inoltre attività antifungina, dimostrata anche in studi in vivo, e attività antivirale [17 18]. L'estratto di edera, grazie in particolare alla saponina F, ha dimostrato attività sinergica insieme alla terapia antivirale (oseltamivir) in topi infetti dal virus dell'influenza [19].

Le proprietà antiinfiammatorie, attribuibili in particolare alla presenza di flavonoidi, sono state confermate anche da studi in vivo, in cui un estratto con miscela di saponine era in grado di inibire la reazione infiammatoria a livello delle zampe dei topi [20].

L'estratto di foglie di edera inoltre riduce la viscosità del muco e ne facilita l'espettorazione, agendo quindi come un mucolitico [21].

Il meccanismo di azione implicato nelle proprietà spasmolitiche dell'estratto d'edera è dibattuto e varie teorie sono state discusse. Wagner e Wiesenauer [22] sospettarono che l'effetto espettorante caratteristico delle varie saponine derivasse dall'irritazione delle mucose e dalla provocazione del conseguente riflesso tussivo attraverso il sistema parasimpatico (riflesso gastro-polmonare). Tuttavia la buona tollerabilità locale dei preparati a base di edera rende improbabile un meccanismo di azione basato sull'irritazione delle mucose. Un altro meccanismo potrebbe essere rappresentato dalla riduzione della viscosità del muco mediante una riduzione della tensione superficiale. Recenti lavori hanno infatti dimostrato che α-ederina inibisce l'internalizzazione dei recettori β2-adrenergici aumentandone la reattività [23]. Un'azione simile viene svolta anche da β-ederina [24]. Questo porta a un rilassamento della muscolatura liscia bronchiale ma anche a un aumento della secrezione di fattori tensioattivi da parte delle cellule epiteliali alveolari di tipo II, con conseguente riduzione della viscosità del muco. L'effetto antispasmodico è prodotto non solo dalle saponine, ma anche dai componenti fenolici (acido caffeico e flavonoidi) [25].

Studi clinici

Lo sciroppo a base di estratto dalle foglie di edera è stato utilizzato da molto tempo sia nell'adulto che in ambito pediatrico per il trattamento di diverse patologie respiratorie soprattutto per via delle sue proprietà spasmolitiche, mucolitiche e secretorie.

Uno studio pilota è stato condotto su 26 bambini di età compresa tra 4 e 10 anni affetti da bronchite cronica e trattati con una preparazione per via orale di estratto di edera per 4 settimane. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento già dopo la prima settimana, sia in considerazione dei parametri spirometrici che dei sintomi (frequenza della tosse e dispnea) e segni clinici (auscultando il torace). Inoltre il farmaco è risultato ben tollerato e non ha presentato reazioni avverse [26].

Lo studio di Lassig et al. è stato condotto in 113 pazienti di età compresa tra 6 e 15 anni, affetti da infezioni respiratorie ricorrenti, trattati con sciroppo a base di estratto di edera per un periodo compreso tra 20 e 30 giorni. Tale trattamento ha dimostrato miglioramento dei parametri di funzionalità polmonare, rilevati attraverso esame spirometrico, miglioramento della tosse e delle espettorazioni e perfetta tollerabilità, con assenza di reazioni avverse di qualsiasi genere [27].

Anche lo studio di Ellen è stato condotto in ambito pediatrico, con pazienti di età media 5,7 anni affetti da diverse patologie respiratorie: infezioni delle alte vie aeree, riniti, faringiti ma anche bronchiti. Nello studio sono stati reclutati 372 bambini e sottoposti a trattamento con un liquido contenente estratto di edera per

una settimana. È stato dimostrato una riduzione della frequenza della tosse e della presenza di escreato, così come un incremento del picco di flusso nei pazienti che avevano eseguito una spirometria. Inoltre il preparato è risultato ben tollerato dalla totalità della popolazione in studio [28].

Un altro studio osservazionale multicentrico ha incluso 1350 pazienti affetti da bronchite cronica, trattati con estratto di edera per 4 settimane e ha riportato miglioramenti di tutti i sintomi considerati: tosse, espettorazioni, dolore toracico e dispnea [29].

Analogamente lo studio osservazionale di Fazio ha incluso 9657 pazienti, sia adulti che bambini, affetti da bronchite e tosse produttiva, dimostrando miglioramento/risoluzione dei sintomi nel 95% dei casi, indipendentemente da altre terapie concomitanti [30].

È stato inoltre dimostrato come diverse preparazioni (gocce, sciroppo, supposte) garantiscano comunque l'efficacia del principio attivo [31-33]; lo studio di Gulyas randomizzato, cross-over in doppio cieco, condotto su 27 bambini affetti da bronchite cronica ha dimostrato miglioramento dei parametri clinici e delle resistenze delle vie aeree sia nei pazienti trattati con la formulazione in gocce che in quelli trattati con la formulazione in sciroppo [34].

La review di Holzinger ha focalizzato l'attenzione sull'efficacia dell'estratto di edera nella tosse, correlata a infezioni delle alte vie aeree e bronchite acuta [35]. Proprio questo tipo di patologia, molto frequente e con un decorso benigno, viene infatti trattata impropriamente con antibiotici e farmaci da banco (OTC, *over-the-counter*) tra cui mucolitici e sedativi della tosse. Sono stati inclusi 10 studi, 2 condotti su adulti, 3 in ambito pediatrico e 5 sia su bambini che adulti, per un totale di 17463 pazienti. Non erano presenti studi controllati con placebo in pazienti con infezioni delle alte vie aeree, l'unico studio randomizzato controllato in doppio cieco paragonava uno sciroppo a base di estratto di edera e timo con un placebo. Anche se la frequenza della tosse è risultata ridotta in entrambi i gruppi di trattamento, nel gruppo trattato con lo sciroppo a base di edera e timo la riduzione è risultata significativamente superiore [36]. Uno studio condotto in Ucraina ha valutato 50 bambini affetti da bronchite acuta trattati per 10 giorni con estratto di edera o acetilcisteina: entrambi i trattamenti hanno determinato un miglioramento dei sintomi e dei parametri di funzionalità respiratoria, questi ultimi però risultavano migliori dopo il trattamento con edera [37].

Sono stati inclusi anche 5 studi osservazionali non controllati, per lo più di sorveglianza post marketing. La review conclude che tutti gli studi inclusi dimostrano l'efficacia dell'estratto di edera nel ridurre la frequenza della tosse e delle espettorazioni, dopo 7-10 giorni di terapia, mentre solitamente il miglioramento dei sintomi dopo 1 settimana si vede solo nel 50% dei pazienti [38]; e, sebbene manchino studi controllati con placebo metodologicamente più rigorosi, va considerato che tali evidenze sono carenti anche per altri trattamenti utilizzati nella tosse acuta. Inoltre non sono risultati eventi avversi o episodi di anafilassi negli studi inclusi, confermando il profilo di sicurezza del trattamento [35].

Diversi studi hanno confrontato le proprietà e l'efficacia dell'estratto secco di foglie di edera con farmaci mucolitici quali ambroxolo e acetilcisteina.

Nello studio di Meyer-Wegener, randomizzato e in doppio cieco, 99 pazienti di età compresa tra 25 e 70 anni, affetti da bronchite cronica, sono stati trattati per 4 settimane con ambroxolo o estratto secco di foglie di edera; entrambi i gruppi di trattamento hanno evidenziato un miglioramento dei parametri spirometrici e auscultatori, mentre i diari compilati dei pazienti sembravano indicare un maggiore miglioramento dei sintomi (frequenza della tosse, delle espettorazioni e dispnea) nel gruppo trattato con estratto di edera [39].

Anche lo studio di Maidannik ha confrontato l'estratto di edera con l'ambroxolo ma è stato condotto in ambito pediatrico, su pazienti di età compresa tra 7 mesi e 15 anni, affetti da diverse forme di patologie respiratorie (rinorrea, ostruzione nasale, tosse, anomalie all'auscultazione del torace). I pazienti sono stati trattati con estratto di edera o ambroxolo per un periodo da 10 a 14 giorni. La riduzione della tosse è risultata paragonabile nei due gruppi di trattamento, ma la risoluzione del reperto auscultatorio è risultata più rapida nel gruppo trattato con estratto di edera. Inoltre, tra i pazienti affetti da bronchiti asmatiche o broncopolmoniti, solo in quelli trattati con estratto di edera i parametri di funzionalità respiratoria si sono normalizzati dopo solo una settimana di trattamento, probabilmente per via delle proprietà spasmolitiche dell'edera [40]. Risultati analoghi erano emersi dallo studio di Bolbot, che confrontavano l'estratto di edera al trattamento con acetilcisteina [37].

Proprio in considerazione delle proprietà spasmoliti-

che dell'estratto di edera, diversi studi sono stati condotti in pazienti affetti da asma.
In uno studio randomizzato, comparativo, cross-over, 26 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni affetti da asma bronchiale sono stati trattati con estratto di edera somministrato per via orale e in supposte, rispettivamente dopo un periodo di wash out. Entrambe le formulazioni hanno determinato una riduzione dell'ostruzione bronchiale [41].
Un altro studio randomizzato, in doppio cieco, cross-over ha sottoposto 24 bambini di età compresa tra 4 e 12 anni affetti da asma a trattamento con estratto di edera e, dopo un periodo di wash out, con un placebo. Tale studio ha permesso di dimostrare l'efficacia del trattamento dato il miglioramento significativo riscontrato nei parametri spirometrici, con la riduzione del volume residuo e delle resistenze delle vie aeree, e soprattutto la maggiore efficacia rispetto al placebo nella riduzione delle resistenze delle vie aeree [21].
La review di Hoffman del 2003 sottolineava come, sulla base dei 5 trial controllati randomizzati selezionati, le preparazioni a base di estratto di edera avessero dimostrato efficacia nel migliorare la funzionalità respiratoria di pazienti affetti da asma, sebbene tale dato fosse supportato da un solo trial controllato con placebo, condotto su un numero ridotto di pazienti [42].
Lo studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco e cross-over, condotto dal gruppo di Zeil ha incluso 30 pazienti asmatici di età compresa tra i 6 e 12 anni, trattati per 1 mese. Lo studio ha evidenziato una maggiore efficacia del trattamento su parametri spirometrici quali MEF_{75-25}, MEF_{25} e VC, ma non sul FEV_1 [43].
La Cochrane review di Arnold, prendendo in considerazione 27 trial in cui erano stati studiati 21 differenti trattamenti fitoterapici per l'asma, ha sottolineato come non sia possibile, in assenza di ulteriori trial di alta qualità, stabilire se tali trattamenti possono essere efficaci nel migliorare i sintomi asmatici [44].

Tollerabilità

Anche se l'edera è stata talvolta classificata come una pianta velenosa, solo lievi sintomi (vomito e diarrea) sono stati menzionati in appena 9 su 65 casi di assunzione di foglie di edera da parte dei bambini in un centro anti veleni [45]. In ogni caso, estratti alcolici di foglie agli usuali dosaggi sono evidentemente ben tollerati. Già nel 1988 è stata stabilita l'assenza di effetti collaterali noti, e difficilmente effetti collaterali o reazioni avverse sono stati osservati in studi più recenti con un gran numero di pazienti. Analogamente reazioni allergiche dopo la somministrazione orale di estratti di foglie di edera non sono stati segnalate fino a oggi, nonostante i poliacetileni siano stati identificati come sostanze allergeniche, responsabili delle reazioni a livello della cute [46].

Conclusione

In conclusione l'estratto d'edera è un esempio di fitofarmaco, con indicazioni terapeutiche ben stabilite, come suggerito dagli studi riportati. Viene utilizzato da decenni come terapia nei casi di tosse, specialmente se associata a ipersecrezione di muco, e come supporto nelle patologie con infiammazione a livello bronchiale.
In particolare l'estratto di edera ha dimostrato efficacia in diverse affezioni del sistema respiratorio, sia negli adulti che in ambito pediatrico, dimostrata sia clinicamente che attraverso prove di funzionalità respiratoria. Inoltre ha ottenuto risultati analoghi in studi comparativi con altri medicinali mucolitici (ambroxolo, acetilcisteina) ampiamente utilizzati [47].
È stato inoltre dimostrato e confermato in tutti gli studi il profilo di sicurezza e ottima tollerabilità dell'estratto di edera, in tutte le formulazioni in cui è stato somministrato. Nonostante i dati disponibili, servono ancora ulteriori studi clinici randomizzati e controllati, per rinforzare l'evidenza scientifica riportata in questa revisione.

Bibliografia

1 Atkinson SK, Sadofsky LR, Morice AH. How does rhinovirus cause the common cold cough? BMJ Open Resp Res 2016;3:e000118.

2 Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. Chest 2009;135:505-12.

3 Zayas G, Chiang MC, Wong E, et al. Cough aerosol in healthy participants: fundamental knowledge to optimize droplet-spread infectious respiratory disease management. BMC Pulmonary Medicine 2012;12:11. http://www.biomedcentral.com/1471-2466/12/11

4 Gupta JK, Lin CH, Chen Q. Flow dynamics and characterization of a cough. Indoor Air 2009;19:517-25.

5 Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet 2008;371:1364-74.

6 Leith DE, Butler JP, Sneddon SL, et al. Cough. In: Fishman A,

Macklem P, Mead J, Geiger S, eds. Handbook of physiology. The respiratory system. Mechanics of breathing. Bethesda, MD: American Physiological Society 1979, pp. 315-336.

7 Zayas G, Dimitry J, Zayas A, et al. A new paradigm in respiratory hygiene: increasing the cohesivity of airway secretions to improve cough interaction and reduce aerosol dispersion. BMC Pulm Med 2005;5:11.

8 O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, et al. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. Respir Med 1996;90:279-86.

9 Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, et al. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. Thorax 2014;69:46-54.

10 Carr MJ, Hunter DD, Jacoby DB, et al. Expression of tachykinins in nonnociceptive vagal afferent neurons during respiratory viral infection in guinea pigs. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1071-5.

11 Wells WF. On air-borne infection: Study II. Droplets and droplet nuclei. Am J Hyg 1934;3:611-8.

12 Fahy JV, Dickey BF. Airway funzione di muco e disfunzioni. New Engl J Med 2010;363:2233-47.

13 Edwards DA, Man JC, Brand P, et al. Inhaling to mitigate exhaled bioaerosols. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:17383-8.

14 Monographie, 1988. Hederae helicis folium (Efeublätter). Bundesanzeiger Nr. 122,6.7.1988

15 Cioacá C, Margineanu C, Cucu V. The saponins of Hedera helix with antibacterial activity. Pharmazie 1978;33:609-10.

16 Ieven M, Vanden Berghe DA, Mertens F, et al. Screening of higher plants for biological activities. I. Antimicrobial activity. Planta Med 1979;36:311-21.

17 Moulin-Traffort J, Favel A, Elias R, et al. Study of the action of alpha-hederin on the ultrastructure of Candida albicans. Mycoses 1998;41:411-6.

18 Rao GS, Sinsheimer JE. Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated beta-amyrin aglycones. J Pharm Sci 1974;63:471-3.

19 Hong E-H, Song J-H, Shim A, et al. Coadministration of Hedera helix L. extract enabled mice to overcome insufficient protection against influenza A/PR/8 virus infection under suboptimal treatment with oseltamivir. PLoS ONE 2015;10:e0131089.

20 Vogel G, Marek ML. On the pharmacology of some saponins. Arzneimittelforschung 1962;12:815-25.

21 Mansfeld HJ, Hohre H, Repges R, et al. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. Münchener Medizinische Wochenschrift 1998;140:26-30.

22 Wagner H, Wiesenauer M. Atemwegserkrankungen. In: Phytotherapie. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1995, pp. 100-107.

23 Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from Hedera helix, affects the binding behaviour, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. Biochemistry 2009;48:3477-82.

24 Greunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, et al. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the b2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2015;31:e92e98.

25 Capasso A, Pinto A, Mascolo N, et al. Reduction of Agonist-induced Contractions of Guinea-pig Isolated Ileum by Flavonoids. Phytotherapy Research 1991;5:85-7.

26 Gulyas A, Lämmlein MM. The treatment of chronic obstructive bronchitis in children. Sozialpädiatrie 1992;14:632-4.

27 Lässig W, Generlich H, Heydolph F, et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit efeuhaltiger Hustenmittel. TW Pädiatrie 1996;9:489-91.

28 Jahn E, Müller B. Efeublättertrockenextrakt. Deutsche Apotheker Zeitung 2000;140:135-8.

29 Hecker M, Runkel F, Voelp A. Treatment of chronic bronchitis with ivy leaf special extract-multicenter post-marketing surveillance study in 1,350 patients. Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde 2002;9:77-84.

30 Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, et al. Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective,open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine 2009;16:17-24.

31 Cwientzek U, Ottlinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. Phytomedicine 2011;18:1105-9.

32 Hecker M. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efeuextrakt bei Patienten mit Atemwegserkrankungen. Natura Med 1999;14:28-33.

33 Unkauf M, Friedrich M. Bronchitis bei Kindern - Klinische Studie mit Efeublätter-Trockenextrakt. Der Bayrische Internist 2000;4:1-4.

34 Gulyas A, Repges R, Dethlefsen U. Consequent therapy of chronic obstructive respiratory tract illnesses in children. Atemw Lungenkrkh 1997;5:291-4.

35 Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. Evid Based Complement Alternat Med 2011;2011:382789.

36 Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arzneimittelforschung 2006;56:652-60.

37 Bolbot Y, Prokhorov E, Mokia S, et al. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5-7.5:1) ivy leaves extract and acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. Drugs of Ukraine 2004;11:1-4.

38 Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract 2002;52:401-9.

39 Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, et al. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1993;69:61-6.

40 Maidannik V, Duka E, Kachalova O, et al. Efficacy of Prospan application in children's disease of respiratory tract. Pediatr Tocol Gyn 2003;4:1-7.

41 Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, et al. Sekretolyse und Spasmolyse. TW Pädiatrie 1997;10:155-7.

42 Hofmann D, Hecker M, Völp A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma—a review of randomized controlled trials. Phytomedicine 2003;10:213-20.

43 Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. Phytomedicine 2014;21:1216-20.

44 Arnold E, Clark CE, Lasserson TJ, et al. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008;23:CD005989.

45 Krienke EG, Mühlendahl KE. Oberdisse U Vergiftungen im Kindesalter. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag 1986.

46 Buechi S, Kahler D. Ivy (*hedera helix*) for respiratory diseases. An open clinical study with ivy pastilles. Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin 2003;15:124-8.

47 Lang C, Röttger-Lüer P, Staiger C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases: review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575®. Planta Med 2015;81:968-74.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 29-37

Rimedi per la tosse: focus sul miele e sull'*Althaea officinalis*

Ahmad Kantar
Michele Ghezzi

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

Abstract

La tosse è un meccanismo complesso ed essenziale per la difesa delle vie aeree. Il riflesso della tosse è un articolato fenomeno neuromuscolare, perfettamente sincronizzato, caratterizzato dall'attivazione coordinata, simultanea e sequenziale di diversi muscoli, di strutture midollari ed aree corticali cerebrali. La patogenesi della tosse post-infettiva è stata attribuita alla modulazione della risposta neuronale. Il miele viene impiegato come rimedio per la tosse da moltissimi anni. Recenti trial clinici lo hanno suggerito come trattamento efficace per la tosse in caso di infezioni respiratorie acute. Il miele contiene infatti molti composti bioattivi oltre agli zuccheri, tra cui minerali, proteine e vari antiossidanti. Si pensa che nella sua capacità di fornire sollievo dalla tosse possa avere un ruolo il gusto dolce. Le evidenze sono ancora poche, tuttavia esperimenti significativi sono già stati pubblicati. I dati esistenti suggeriscono che questo tipo di modulazione del riflesso della tosse possa rappresentare un settore promettente per ulteriori scoperte scientifiche, poiché permetterebbe di comprendere maggiormente i meccanismi alla base degli effetti placebo emersi in vari studi clinici. Anche l'estratto dalle radici di *Althaea officinalis*, presenta proprietà anti-batterica e antitussive; l'associazione col miele può avere effetto sinergico nel trattamento della tosse.

Parole chiave: ***tosse post-infettiva, miele, Althaea officinalis***

Corrispondenza

Ahmad Kantar
Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi
via Forlanini, 15
24036 Ponte San Pietro (BG)
E-mail: kantar@centropediatricotosse.com

Tosse indotta da infezioni virali

Le infezioni virali sono molto frequenti nei bambini [1 2], alcuni virus inducono una fase prolungata caratterizzata da tosse. Ryan ha riportato che, in seguito all'infezione da H1N1, il 43% dei pazienti presentava tosse cronica. Questi soggetti presentavano un'accentuazione del riflesso della tosse fino a 220 giorni dopo la conferma dell'infezione [3]. I virus sono inoltre responsabili del reclutamento di cellule infiammatorie nelle vie aeree, con la conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie. Questi mediatori proinfiammatori, così come l'alterazione del pH, possono attivare certi recettori a livello del sistema nervoso, come *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV-1) [4]. Recenti scoperte nei segnali che mediano la tosse ci hanno fornito elementi per migliorare la comprensione dei meccanismi con i quali l'infezione virale aumenta la sensibilità del riflesso tussigeno. Studi sperimentali in modelli animali hanno dimostrato che l'infezione di cavie con il virus di Sendai determinava un incremento dei neuroni afferenti dalla trachea e che questo fenomeno si risolveva durante la convalescenza [5]. L'incremento dei livelli di tachichinine nel polmone e l'espressione di recettori per NK-1 amplificano ulteriormente i segnali neuro-stimolatori indotti dal virus [6]. È stato dimostrato nei topi che questo effetto è mediato da fattori di crescita nervosa (NGF). Piedimonte ha dimostrato che il virus respiratorio sinciziale (RSV) provoca un persistente incremento nella suscettibilità agli effetti

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

proinfiammatori dei nervi sensoriali nel tratto respiratorio, che persiste anche dopo la fase acuta [7]. Questi autori hanno riscontrato che l'innervazione sensoriale nelle vie aeree subisce un rimodellamento dopo un'infezione acuta da RSV, probabilmente tramite un incremento di NGF. NGF infatti è un elemento chiave che controlla l'espressione di geni che codificano per i precursori di neurotrasmettitori peptidici dei neuroni sensoriali.
Utilizzando la pletismografia, Ye ha dimostrato un incremento della sensibilità del riflesso della tosse nelle cavie in seguito all'infezione da virus para-influenzale di tipo 3 [8]. Il ruolo dei canali TRP nella tosse indotta da rinovirus (HRV) è stato recentemente spiegato nel primo studio di questo tipo da parte del gruppo di Abdullah [9]. Questi ricercatori hanno dimostrato che il virus HRV infetta le cellule neuronali inducendo una up-regolazione dei recettori *transient receptor potential* (TRP). Diversi membri della superfamiglia dei canali ionici TRP sono espressi dai neuroni sensoriali [10]. Recentemente si è visto come canali ionici della classe TRP, *transient receptor potential ankyrin* (TRPA1) e TRPV1, siano implicati nel ciclo afferente del riflesso della tosse e quindi nel suo incremento di sensibilità in queste patologie [11]. La bradichinina è coinvolta nell'induzione della tosse durante l'infezione da *Bordetella pertussis*. Molti degli effetti innescati da questi batteri gram-negativi sono probabilmente mediati dall'incremento della bradichinina [12]. È stato provato che la bradichinina può indurre la tosse nell'uomo e negli animali e inoltre può aumentare la sensibilità del riflesso della tosse all'attivazione da parte di altre sostanze irritanti [10]. Il coinvolgimento dei canali TRPV1 nell'aumento dell'eccitabilità di questi neuroni sensoriali indotto dalla bradichinina è stato riportato in diversi studi recenti [13]. La comprensione dei meccanismi che provocano l'ipersensibilità della tosse indotta da virus probabilmente potrebbe offrire notevoli opportunità per migliorarne la gestione. Inoltre in molte infezioni delle vie respiratorie, la tosse è spesso l'ultimo sintomo a scomparire.

Miele

Il miele è un alimento prodotto dalle api e, in misura minore, da altri imenotteri. Viene prodotto a partire dal nettare e dalla melata. La melata, a sua volta, viene prodotta da vari omotteri, fitomizi, i cui escrementi zuccherini sono la base alimentare per numerosi insetti. Le api raccolgono queste sostanze zuccherine, le arricchiscono con le loro sostanze e le conservano in favi [14].
Il miele è composto da 181 sostanze; tra queste abbondanti sono gli zuccheri, principalmente monosaccaridi e oligosaccaridi, tra cui fruttosio (38%) e glucosio (31%). Contiene diverse vitamine, in particolare del complesso B e C, e minerali. Gli altri costituenti sono amino-acidi e proteine [15 16]. Include inoltre diverse sostanze bioattive come fenoli, flavonoidi, acidi organici [17] ed enzimi come la glucosio ossidasi, fosfatasi e catalasi [18]. Tuttavia la composizione del miele varia in base a diversi fattori, tra i quali i fiori da cui proviene il nettare, il clima e i processi come la pastorizzazione [14].

Storia

L'utilizzo a scopi terapeutici del miele prodotto dall'*ape mellifera* risale a tempi antichi, quando era considerato importante nel trattamento di diversi disturbi di salute. Le prime testimonianze risalgono agli Egizi che lo citano come rimedio per le ferite nel papiro Smith (datato tra il 2600-2200 a.C.) [19] e alla civiltà Sumerica negli anni 2100 -2000 a.C., quando secondo quanto riportato su alcune tavole, veniva utilizzato come unguento [20]. Il miele era il più popolare "farmaco" egiziano, menzionato nel testo sopracitato, 500 volte come rimedio a 900 disturbi [21]. Aristotele (384-322 a.C.) riferisce l'utilizzo del miele come pomata per gli occhi e per le ferite [20]. Quando i figli d'Israele erano in cammino attraverso il deserto, in fuga dall'Egitto, la promessa fatta loro era di raggiungere una destinazione "dove scorre latte e miele" [22].

Attività antibatterica

Solo successivamente sono state scoperte le proprietà antibatteriche di questa sostanza [14]. In particolare esse sono state sfruttate nel trattamento di infezioni cutanee come nel caso di ulcere e piaghe da decubito o ferite chirurgiche. Recentemente lo sviluppo e la diffusione delle resistenze batteriche ai più comuni antibiotici hanno riportato l'interesse dei ricercatori su queste proprietà del miele.
Il miele su cui sono state condotte più ricerche è il miele di Manuka (Nuova Zelanda), è stata dimostrata la sua efficacia nei confronti di diversi batteri, tra cui germi multiresistenti isolati nei nosocomi (*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia, Escherichia coli*) [23 24]. Wilkinson e i suoi colleghi nel

loro studio hanno dimostrato come anche altri tipi di miele possono ottenere effetti antibatterici analoghi o superiori al miele di Manuka [25]. Le proprietà antibatteriche del miele sono state confermate anche da studi su quello prodotto in Australia, che hanno dimostrato come la tipologia di fiore da cui deriva il nettare e la regione in cui si trova, siano fattori che influiscono sui componenti del miele [26].
Studi *in vitro* hanno evidenziato che concentrazioni del 40% hanno azione battericida efficace nei confronti di patogeni gram-positivi e gram-negativi quali *Salmonella, Shigella, E. coli e Vibrio cholerae* [27]; così come in un altro studio concentrazioni tra il 30% e il 50% si sono dimostrate più efficaci di diversi antibiotici (ad es. ampicillina, gentamicina) nei confronti di patogeni isolati nelle urine di 149 pazienti con infezioni dell'apparato urinario [28].
Altri studi *in vitro* hanno evidenziato come il miele possa essere utilizzato in combinazione per annullare le resistenze batteriche agli antibiotici [29 30]. Anche il propoli, sostanza derivata dalle resine delle piante, utilizzata dalle api per sigillare l'alveare, sembrerebbe avere azione antibatterica [31 32].
Rimangono tuttavia ancora diversi aspetti da chiarire circa le proprietà battericide del miele, al fine di poterle sfruttare in maniera sistematica in campo medico. Infatti è stato verificato come persino il miele prodotto nella stessa regione e nello stesso periodo, presenta una variabilità nella propria efficacia antibatterica [26]. Kwakman e i suoi colleghi nel loro studio hanno dimostrato che la simultanea inibizione del perossido d'idrogeno, metilgliossale e della proteina defensina-1 è in grado di neutralizzare l'azione battericida del miele, dimostrando il ruolo primario di questi componenti nelle proprietà antibatteriche del miele. Non è possibile nemmeno in questo caso tuttavia quantificare il contributo dei diversi fattori, in quanto essi stessi possono interagire tra loro [33].
È stata evidenziata la presenza di un microbiota, costituito da batteri producenti acido lattico durante la fermentazione, comune a diversi tipi di miele e attraverso il quale vengono prodotti perossido d'ossigeno, peptidi antibatterici, acidi organici, etanolo ecc. L'azione combinata permetterebbe l'efficacia nei confronti di più specie batteriche [34 35].
Il miele si è dimostrato inoltre efficace nell'inibire dermatofiti e Candida [36 37], così come ricerche *in vitro* hanno dimostrato l'efficacia del miele di Manuka contro il virus Varicella Zoster [38]. È stato dimostrato inoltre che il miele può agire a concentrazioni superiori al 10% sia nell'inibire che nel distruggere il biofilm prodotto da *Candida albicans* [37], analogamente a quanto riportato sull'efficacia nel prevenire la formazione di biofilm da parte di Enterococchi [39].
Un importante aspetto da considerare, per poter applicare in campo medico le proprietà del miele, è l'effetto del tempo e delle condizioni di conservazione sui contenuti ad attività antibatterica di questo alimento [26]. Nonostante i risultati promettenti degli studi *in vitro*, non ci sono trial consistenti sull'utilizzo *in vivo* del miele come antibatterico, ma solo case-report in qui è stato applicato in seguito al fallimento delle terapie tradizionali [40 41].

Attività anti-infiammatoria e anti-ossidante

Come abbiamo già visto il miele è ricchissimo di sostanze di vario genere, tra cui vitamine e minerali. Tra le prime sono incluse l'acido ascorbico, l'acido pantotenico e la riboflavina, mentre tra i minerali ad esempio calcio, ferro, magnesio, fosforo, potassio e zinco [15 17]. Inoltre contiene fenoli, flavonoidi, acidi organici, metaboliti dell'ossido nitrico.
Uno studio recente ha evidenziato come il miele può ridurre l'attività delle ciclo-ossigenasi 1 e 2 (COX-1 COX-2), così come la concentrazione di prostaglandine nel plasma di individui sani [42]. Un altro studio ha evidenziato come il miele riduce l'attivazione di NF-κb, che ha un ruolo chiave nei processi infiammatori[43].
Diversi tipi di miele in Malesia hanno dimostrato attività anti-ossidante, in gran parte attribuite al contenuto in fenoli [44]. Anche flavonoidi, tocoferoli, acido ascorbico e altre sostanze producono un effetto antiossidante [45].
Sulla variabilità delle proprietà antiossidanti sembra incidere maggiormente l'origine del miele, piuttosto che i processi di lavorazione [46].

Il miele come rimedio per la tosse

Già nel 1997 l'*American Academy of Pediatrics* segnalava che l'uso dei sedativi della tosse, a base di destrometorfano (DM) e codeina non era sostenuto da prove di efficacia sufficienti [47]. La revisione sistematica di Smith e coll. giunse ad analoghe conclusioni [48]. Uno studio ha dimostrato come il destrometorfano (DM) (inibitore selettivo del reuptake della serotonina e agonista dei recettori σ1) e la difenidramina (DPH) (antistaminico e anestetico locale) non siano superiori a un placebo nel ridurre la tosse notturna nei bambini [49].

Kelly segnalò successivamente possibili esiti fatali dovuti a farmaci derivati dalla codeina [50] e le *Australian Cough Guidelines* raccomandarono di non utilizzare oppiacei come antitussigeni, favorendo l'utilizzo di demulcenti come il miele [51]. Anche la *Food and Drug Administration* ha raccomandato di non utilizzare OTC per la tosse in bambini di età inferiore ai 2 anni [52]. Persino l'organizzazione mondiale della sanità WHO ha citato il miele come potenziale trattamento per la tosse post infettiva ed emolliente per lenire il faringe [53].
Paul e coll. condussero un studio suddividendo i pazienti inclusi in diversi gruppi di trattamento: un gruppo trattato col miele, a diverse dosi in base all'età (2,5 ml ai prescolari; 5 ml a quelli tra i 5 e i 12 anni e 10 ml a quelli che avevano più di 12 anni); un gruppo trattato con DM e un gruppo non trattato. Venne valutata la tosse tramite un questionario compilato dai genitori prima della somministrazione del trattamento, e poi la mattina dopo. Il miele di grano saraceno risultò più efficace rispetto all'assenza di trattamento, così come rispetto al DM, senza però una significatività statistica [54].
Lo studio di Shadkam e coll. è stato condotto con pazienti in età prescolare, divisi in 4 gruppi e si è basato su una sola dose serale del trattamento previsto: miele iraniano a un gruppo, DM al secondo, DPH a un terzo e nessun trattamento al quarto. In questo studio il trattamento col miele (prodotto in Iran, ma senza la specificazione del tipo di pianta da cui derivasse), è risultato superiore come efficacia non solo al gruppo non trattato, ma anche al DM e alla DPH [55].
Il gruppo di Cohen ha pubblicato l'unico studio in doppio cieco randomizzato disponibile al momento. In questo erano previsti 4 gruppi di trattamento: 3 con tipi di miele diversi (eucalipto, timo, agrumi) e uno con sciroppo di dattero, considerato come placebo ma con caratteristiche tali da garantire la cecità dello studio. L'efficacia venne valutata attraverso un questionario somministrato la sera prima del trattamento e il giorno seguente al trattamento, consistente in una singola dose di 10 g, somministrata mezz'ora prima di coricarsi. Tutti i 3 gruppi di trattamento evidenziarono una riduzione nella frequenza della tosse e miglioramento nella qualità del sonno, significativamente superiore rispetto al gruppo trattato con placebo. Questo studio conferma anche che, per quanto riguarda le proprietà antitussigene, sono molti i tipi di miele a risultare efficaci [56].
In un recente studio randomizzato aperto di Miceli Sopo e coll., è stata indagata l'efficacia del latte e miele a confronto del DM e LDP, in 134 bambini con tosse acuta non specifica. L'efficacia è stata valutata con un questionario sulla tosse completato dai genitori all'inizio e dopo tre somministrazioni serali. Ne è emerso un successo terapeutico, definito come diminuzione dello score della tosse, maggiore del 50% nell'80% del gruppo che assumeva latte con miele rispetto all'87% degli altri due gruppi che assumevano i due farmaci da banco [57].
Raessi e coll. hanno effettuato uno studio su 97 adulti con tosse post-infettiva persistente, suddividendoli in tre gruppi di trattamento, uno con preparati a base di miele e caffè, il secondo con steroide sistemico e il terzo con un placebo, valutandone la risposta con un questionario proposto all'inizio e alla fine del ciclo di trattamento della durata di una settimana. La frequenza della tosse è risultata ridotta sia nel gruppo trattato con miele e caffè che in quello trattato con steroide, tuttavia la variazione nel gruppo trattato con miele e caffè era superiore [58].
Il miele a differenza di altri medicinali da banco, come abbiamo detto, ha un profilo di sicurezza eccellente; tuttavia è consigliato l'utilizzo in bambini di età superiore a 1 anno, in quanto la possibile presenza di endospore di *Clostridium botulinum* potrebbe causare botulismo [59]. Nello studio del gruppo di Cohen solo 4 pazienti trattati col miele riferirono nausea, mal di stomaco e vomito, senza differenze significative rispetto al gruppo trattato con placebo [56].
La review della Cochrane di Oduwole ha incluso solo gli studi di Paul e di Shadkam, concludendo che non ci sono forti evidenze a favore, ma nemmeno a sfavore dell'utilizzo di miele nella tosse acuta [60]. Non ci sono studi invece sul trattamento di bambini con tosse cronica [61].

Il meccanismo d'azione del miele nella tosse

Come abbiamo visto il miele contiene moltissimi componenti oltre agli zuccheri, tra cui minerali, proteine e varie sostanze antiossidanti. Di conseguenza qualsiasi proprietà benefica può essere dovuta anche ad altri componenti, oltre che agli zuccheri. Siccome si ritiene che alcune sostanze dolci possano fornire sollievo dalla tosse, è ipotizzabile che il gusto dolce del miele possa avere un ruolo nelle proprietà antitussive. La degustazione di sostanze dolci è un evento fisiologi-

co complesso. La dolcezza è una delle cinque qualità basilari apprezzabili col gusto. È associata alla bocca (lingua, palato molle), che contiene le papille gustative [62]. Sottopopolazioni di cellule sensoriali deputate al gusto rispondono a molecole dolci attivando i neuroni sensoriali locali, che proiettano informazioni alle aree del cervello che le elaborano e le reinterpretano (ad esempio tronco cerebrale, talamo, corteccia cerebrale ed amigdala) [62].

I dolci possono avere proprietà emollienti. Oltre alle proprietà fisiche dei liquidi che contengono dolcificanti, questi stessi innescano la produzione di saliva e ne possono modificare la composizione [63]. È inoltre possibile che la stimolazione orale possa influenzare le secrezioni delle vie aeree [64]. Così, le secrezioni modificate potrebbero rivestire la gola e lenire la tosse secca, oppure potrebbero variare le caratteristiche del muco [65].

Inoltre, sostanze dolcificanti hanno anche effetti analgesici [66-68], anche se tale effetto dipende dall'età, dal sesso e forse da altri fattori [66 69-71]. È inoltre importante sottolineare come anche dolcificanti non nutritivi, come aspartame, possono avere effetti analgesici [72], mentre la somministrazione di saccarosio direttamente nello stomaco non presenta gli stessi effetti [73]. Ne consegue che il gusto dolce di per sé sembrerebbe avere proprietà analgesiche. Questo perché l'analgesia ottenuta mediante sostanze dolci potrebbe dipendere dal gradimento per il gusto dolce [71]. Indipendentemente da ciò, l'analgesia dovuta al gusto dolce è probabilmente mediata dal rilascio di oppioidi endogeni [74 75]. Come altri hanno notato, le proprietà analgesiche e antitussive degli oppioidi sembrano essere strettamente correlate [65 76]. Di conseguenza, il rilascio di oppioidi endogeni è un altro possibile meccanismo attraverso il quale il sapore dolce potrebbe inibire la tosse [65]. Infine, vi è una stretta associazione anatomica tra i meccanismi cerebrali che elaborano i segnali del gusto e quelli coinvolti nel riflesso della tosse, infatti gli afferenti primari di entrambi i sistemi di trasmissione dei segnali sensoriali si trovano vicini nel tronco cerebrale [77]. Questa vicinanza anatomica è particolarmente interessante considerando l'ipotesi che la tosse, il respiro, la deglutizione, e altri comportamenti protettivi per le vie aeree siano controllati da sistemi nervosi che, a livello del tronco cerebrale, condividono elementi e modulano reciprocamente le diverse attività [78 79]. Il fatto che zuccheri posti sulla lingua possano inibire il singhiozzo mostra come il gusto dolce possa influenzare i riflessi respiratori [80]. Inoltre, il gusto e la stimolazione orale influenzano la deglutizione [81 82]. È quindi plausibile che i segnali provenienti dalle papille gustative possano modulare le attività controllate a livello del tronco cerebrale, coinvolte nei meccanismi di difesa delle vie respiratorie. Una difficoltà nell'individuare trattamenti *evidence-based* è stata il riscontro frequente di effetti placebo negli studi clinici [65 83]. Per molte preparazioni utilizzate come rimedio per la tosse, le formulazioni controllo, che non dispongono di un principio farmacologicamente attivo, sono nell'85% dei casi efficaci, in media, come quelle in cui è stato aggiunto un principio attivo [83]. Tuttavia, mentre l'efficacia di formulazioni controllo può essere vista come un esito svantaggioso negli studi clinici, alcuni autori hanno ipotizzato che alcuni ingredienti inattivi possano determinare effetti fisiologici benefici (Tab. I).

Tabella I. Il gusto e il riflesso della tosse.

• Sostanze dolcificanti possono avere proprietà emollienti • Sostanze dolcificanti innescano la salivazione e possono modificare la composizione della saliva • La stimolazione orale potrebbe influenzare la secrezione delle vie aeree	• Modificando le secrezioni potrebbe determinare un rivestimento della gola utile a lenire la tosse secca • Modificando le proprietà del muco
• I dolci hanno anche effetti analgesici, modulando il rilascio di oppioidi endogeni • Le proprietà anti-tussigene e analgesiche degli oppioidi sembrano essere correlate	• Il rilascio di oppioidi endogeni potrebbe essere uno dei meccanismi con cui il gusto dolce inibisce il riflesso della tosse
• La vicinanza anatomica dei meccanismi cerebrali che elaborano i segnali del gusto e di quelli che sono coinvolti nel riflesso della tosse: le afferenze primarie terminano nel tronco cerebrale	• Influenza sui riflessi correlati alla respirazione (lo zucchero posto sulla lingua può inibire il singhiozzo dimostra che il gusto dolce può influenzare i riflessi respiratori)
• Stimolazione orale della deglutizione	• La deglutizione riduce la tosse

Althaea officinalis (marshmallow)

L'Altea comune (*Althaea officinalis*) è una pianta appartenente alla famiglia delle Malvaceae. È originaria dell'Asia, ma diffusa in gran parte dell'Europa e degli Stati Uniti. L'Altea comune cresce in luoghi umidi, lungo i fossi, i canali e gli argini.

Dalle varie parti di questa pianta possono essere ricavate numerose sostanze: pectine (11%), amido (25-35%), saccarosio (10%), flavonoidi e molti aminoacidi. Dalla radice si estrae il succo, ingrediente principale dei marshmallow. Ha inoltre un elevato contenuto in mucillagini, che consistono in una miscela di polisaccaridi solubili colloidali, tra cui acido glucuronico, acido galatturonico, ramnosio e galattosio [84].

Proprietà antimicrobiche

L'estratto dalla radice di Altea ha dimostrato di poter inibire l'attività dei patogeni residenti nella cavità orale. Il cloroformio e il metanolo estratti dalle radici hanno dimostrato attività antimicrobica contro *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris* e *S. aureus* [85]. Non solo gli estratti delle radici ma anche dei fiori di Altea hanno dimostrato attività antimicrobica contro i batteri Gram-positivi e Gram-negativi e anche contro i funghi [86].

Proprietà antiinfiammatorie e immunomodulanti

Studi *in vitro* hanno evidenziato che gli estratti delle radici stimolano la fagocitosi e il rilascio di radicali dell'ossigeno e leucotrieni da parte di neutrofili; inoltre veniva indotto il rilascio di citochine, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale da monociti; evidenziando in tal modo proprietà anti-infiammatorie e immunostimolanti [84]. Sono state dimostrate anche proprietà analgesiche degli elementi estratti dalle radici [85]. Un unguento contenente un estratto acquoso della radice di Altea (20%), applicato topicamente all'orecchio di conigli, si è dimostrato efficace nel ridurre l'infiammazione indotta da irradiazione UV, seppur con efficacia minore del desametasone [87].

Oltre alle proprietà antiinfiammatorie, diversi studi hanno evidenziato anche azioni immunomodulanti da parte degli estratti di Altea. Un polisaccaride acido isolato dalla radice di Altea, ha dimostrato di possedere attività anti-complemento su siero umano [88]; un altro estratto invece si è dimostrato in grado di inibire la mobilizzazione del calcio intracellulare in normali melanociti umani indotta da endotelina-1, inibendo potenzialmente la proliferazione di melanociti dopo irradiazione UVB [85]. La scopoletina ha prodotto sia un effetto citostatico che citotossico sui linfociti tumorali oltre a indurre apoptosi, per questo può essere un potenziale composto anti-tumorale [87].

Proprietà emolliente, lenitiva

Gli effetti emollienti degli estratti dalle radici di Altea sono dovuti al suo alto contenuto di idrocolloidi polisaccaridi, che formano un rivestimento protettivo sulla mucosa orale e faringea, con azione lenitiva contro l'infiammazione locale [89]. Sono state studiate formulazioni in pastiglie con rilascio di estratto di Altea, avente azione lenitiva per l'infiammazione del cavo orale [90].

Proprietà antitussigene

Testando molte piante, l'attività antitussigena più efficace è stata osservata con il polisaccaride estratto dalla radice di Altea, contenente la più alta percentuale di acido uronico [91]. È stato dimostrato come l'estratto dalle radici di Altea abbia azione antispastica, dose-dipendente, sulla muscolatura delle vie aeree; tuttavia il meccanismo d'azione non sembrerebbe coinvolgere i recettori beta adrenergici [92].

L'estratto di radice di Altea e un polisaccaride isolato dalle mucillagini sono stati testati per l'attività antitussigena in gatti con tosse dovuta a stimolazione meccanica, confrontandoli con prenoxdiazina, dropropizina e codeina. Sia l'estratto che il polisaccaride hanno significativamente ridotto l'intensità e la frequenza di tosse, anche se l'estratto di radice è stato meno efficace rispetto al polisaccaride isolato. L'efficacia è risultata essere inferiore a quella della codeina, ma superiore a quella di prenoxdiazina e dropropizina [93].

In uno studio in doppio cieco su pazienti con ipertensione e tosse secondaria all'utilizzo di ACE inibitori, l'utilizzo di Altea comune è risultato efficace nel ridurre la gravità della tosse, e in 8 pazienti anche nell'abolirla [94].

Un altro studio ha evidenziato come il polisaccaride principale costituente delle mucillagini dell'Altea comune, ha azione antitussigena dose-dipendente, paragonabile a quella evidenziata dalla codeina; il meccanismo d'azione, tuttora da chiarire, non sembra dovuto a broncodilatazione, ma potrebbe coinvolgere recettori della serotonina (5-HT2) attraverso

un meccanismo di soppressione periferico del riflesso della tosse [95 96].

L'efficacia e la tollerabilità di un sciroppo a base di *Althaea officinalis* è stata valutata in uno studio di sorveglianza post-marketing in 313 bambini con età inferiore a 12 anni [97]. Sono stati inclusi soggetti con faringodinia e tosse irritativa. Il risultato dell'indagine ha evidenziato una riduzione della tosse (intensità e frequenza) dopo la terza giornata di trattamento, così come un miglioramento di altri sintomi quali disturbi del sonno e dolore toracico.

Conclusioni

Miele e *Althaea officinalis* sono due rimedi efficaci per la tosse. Diversi meccanismi sono alla base della loro azione. Tra questi l'effetto placebo, il gusto dolce, le proprietà emollienti, l'attività antimicrobica e anti-infiammatoria, così come l'attività analgesica. Da questi dati risulta che un'associazione di miele e estratto dalla radice di *Althaea officinalis*, avrebbe un'attività sinergica nel trattamento della tosse. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per delucidare il meccanismo d'azione di questi rimedi della tosse.

Bibliografia

1 Martin ET, Fairchok MP, Stednick ZJ, et al. Epidemiology of multiple respiratory viruses in childcare attendees. J Infect Dis 2013;15:2-89.

2 Yap PS, Gilbreath S, Garcia C, et al. The influence of socioeconomic markers on the association between fine particulate matter and hospital admissions for respiratory conditions among children. Am J Public Health 2013;103:695-702.

3 Ryan NM, Vertigan AE, Ferguson J, et al. Clinical and physiological features of postinfectious chronic cough associated with H1N1 infection. Respir Med 2012;106:138-44.

4 Footitt J, Johnston SL. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. Pulm Pharmacol Ther 2009;22:108-13.

5 Carr MJ, Hunter DD, Jacoby DB, et al. Expression of tachykinins in nonnociceptive vagal afferent neurons during respiratory viral infection in guinea pigs. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1071-5.

6 Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, et al. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;283:494-502.

7 Piedimonte G, Hegele RG, Auais A. Persistent airway inflammation after resolution of respiratory syncytial virus infection in rats. Pediatr Res 2004;55:657-65.

8 Ye XM, Zhong NS, Liu CL, et al. Cough reflex sensitivity is increased in guinea pigs with parainfluenza virus infection. Exp Lung Res 2011;37:186-94.

9 Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, et al. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. Thorax 2014;69:46-54.

10 Nasra J, Belvisi MG. Modulation of sensory nerve function and the cough reflex: understanding disease pathogenesis. Pharmacol Ther 2009;124:354-75.

11 Grace MS, Dubuis E, Birell MA, et al. TRP channel antagonists as potential antitussives. Lung 2012;190:11-5.

12 Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by Bordetella pertussis infection. Lung 2010;188:S73-9.

13 Jia Y, Lee L-Y. Role of TRPV receptors in respiratory diseases. Biochim Biophys Acta 2007;1772:915-27.

14 Libonatti C, Soledad V, Basualdo M. Antibacterial activity of honey: A review of honey around the world. J Microbiol Antimicrob 2014;6:51-6.

15 Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, et al. Honey for nutrition and health: a review. J Am Coll Nutr 2008;27:677-89.

16 Wang J, Li QX. Chemical composition, characterization, and differentiation of honey botanical and geographical origins. Adv Food Nutr Res 2011;62:89-137.

17 Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. J Agric Food Chem 2002;50:5870-7.

18 Crane E. History of honey. In: Crane E, ed. Honey: a comprehensive survey. London: William Heinemann 1975, pp. 439-488.

19 Majno G. The healing hand: man and wound in the Ancient world. Cambridge: Harvard University Press 1975.

20 Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. Asian Pac J Trop Biomed 2011;1:154-60.

21 Grossman R. The other medicines: the penicillin of bees. London: Pan Books 1986, pp. 177

22 Taylor K. The living Bible. London: Hodder and Stoughton 1971.

23 Cooper RA, Halas E, Molan PC. The efficacy of honey in inhibiting strains of Pseudomonas aeruginosa from infected burns. J Burn Care Rehabil 2002;23:366-70.

24 Allen KL, Hutchinson G, Molan PC. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. Presented at the First World Wound Healing Congress, Melbourne, Australia, 10-13 September 2000. http://www.manukahoney. co.uk/article3.html (accessed 1 June 2004).

25 Wilkinson JM, Cavanagh HM. Antibacterial activity of 13 honeys against Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. J Med Food 2005;8:100-3.

26 Irish J, Blair S, Carter DA. The antibacterial activity of honey derived from Australian flora. PLoS One 2011;6:18229.

27 Jeddar A, Kharsany A, Ramsaroop UG, et al. The antibacterial action of honey. An in vitro study. SAMJ 1985;67:257-8.

28 Ibrahim AS. Antibacterial action of honey. Proceedings of the First International Conference on Islamic Medicine, Kuwait, January, 1981. Bull Islamic Med 2nd edn, vol. 1. Kuwait: Ministry of Health 1981, pp. 363-365.

29 Carnwath R, Graham EM, Reynolds K, et al. The antimicrobial activity of honey against common equine wound bacterial isolates. Vet J 2014;199:110-4.

30 Jenkins RE, Cooper R. Synergy between oxacillin and Manuka honey sensitizes methicillin-resistant Staphylococcus aureus to oxacillin. J Antimicrob Chemother 2012;67:1405-7.

31 McLoone P, Warnock M, Fyfe L. Honey: a realistic antimicrobial for disorders of the skin. J Microbiol Immunol Infect 2016;49:161-7.

32 Campos JF, dos Santos UP, Macorini LF, et al. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from Melipona orbignyi (Hymenoptera, Apidae). Food Chem Toxicol 2014;65:374-80.

33 Kwakman PH, te Velde AA, de Boer L, et al. How honey kills bacteria. FASEB J 2010;24:2576-82.

34 Olofsson TC, Butler E, Markowicz P, et al. Lactic acid bacterial symbionts in honeybees - an unknown key to honey's antimicrobial and therapeutic activities. Int Wound J 2014 Sep 8. doi: 10.1111/iwj.12345. [Epub ahead of print].

35 Powell JE, Martinson VG, Urban-Mead K, et al. Routes of acquisition of the gut microbiota of the honey bee apis mellifera. Appl Environ Microbiol 2014;80:7378-87.

36 Irish J, Carter D, Shokohi T, et al. Honey has an antifungal effect against Candida species. Med Mycol 2006;44:289-91.

37 Ansari MJ, Al-Ghamdi A, Usmani S, et al. Effect of jujube honey on Candida albicans growth and biofilm formation. Arch Med Res 2013;44:352-60.

38 Shahzad A, Cohrs RJ. In vitro antiviral activity of honey against varicella zoster virus (VZV): a translational medicine study for potential remedy for shingles. Transl Biomed 2012;3(2):pii: 2.

39 Ng W-J, Lim K-Y, Chong J-Y, Low K-L. In vitro screening of honey against Enterococcus spp. Bioflm. J Med Bioengineerin 2014;3:23-8.

40 Cooper RA, Molan PC, Krishnamoorthy L, et al. Manuka honey used to heal a recalcitrant surgical wound. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:758-9.

41 Natarajan S, Williamson D, Grey J, et al. Healing of an MRSA-colonised, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. J Dermatolog Treat 2001;12:33-6.

42 Reyes-Gordillo K, Segovia J, Shibayama M, et al. Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NFkappaB, proinflammatory cytokines production and oxidative stress. Biochim Biophys Acta 2007;1770:989-96.

43 Al-Waili NS. Natural honey lowers plasma glucose, C-reactive protein, homocysteine, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparison with dextrose and sucrose. J Med Food 2004;7:100-7.

44 Al-Waili NS, Boni NS. Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. J Med Food 2003;6: 129-33.

45 Rakha MK, Nabil ZI, Hussein AA. Cardioactive and vasoactive effects of natural wild honey against cardiac malperformance induced by hyperadrenergic activity. J Med Food 2008;11:91-8.

46 Beretta G, Granata P, Ferrero M, et al. Standardization of antioxidant properties of honey by a combination of spectrophotometric/fluorimetric assays and chemometrics. Anal Chim Acta 2005;533:185-91.

47 American Academy of Pediatrics. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. Committee on Drugs. Pediatrics 1997;99:918-20.

48 Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD001831.

49 Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, et al. Effect of dextromethor phan,diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics 2004;114:85-90.

50 Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. Pediatrics 2012;129:1343-7.

51 Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ. CICADA: cough in children and adults: diagnosis and assessment. Australian cough guidelines summary statement. Med J Aust 2010;192:265-71.

52 US Food and Drug Administration. Public Health Advisory: FDA recommends that over-the-counter (OTC) cough and cold products not be used for Infants and children under 2 years of age. Available at:http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051137.htm.

53 Department of Child and Adolescent Health. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2001.

54 Paul IM, Beiler J, McMonagle A, et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:1140-6.

55 Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H,Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. J Altern Complement Med 2010;16:787-93.

56 Cohen HA, Rozen J, Kristal H, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatrics 2012;130:465-71.

57 Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. for the Milk Honey Study (M&HS) Group. Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomised study and literature review. Allergol Immunopathol (Madr) 2015;43:449-55.

58 Raeessi MA, Aslani J, Raeessi N, et al. Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post-infectious cough: a randomized controlled trial. Prim Care Respir J 2013;22:325-30.

59 Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. Pediatrics 2008;122:73-82.

60 Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, et al. Honey for acute cough in children. Cochrane Database Syst Rev 2014;(12): CD007094.

61 Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD007523.

62 Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ. Common sense about taste: from mammals to insects. Cell 2009;139:234-44.

63 Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. Annu Rev Food Sci Technol 2013;4:267-76.

64 Georgalas C, Jovancevic L. Gustatory rhinitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012;20:9-14.

65 Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. Respir Phys Neurobiol 2006;152:340-8.

66 Harrison D, Beggs S, Stevens B. Sucrose for procedural pain management in infants. Pediatrics 2012;130:918-25.

67 Mysels DJ, Sullivan MA. The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications. J Opioid Manag 2010;6:445-52.

68 Bueno M, Yamada J, Harrison D, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. Pain Res Manag 2013;18:153-61.

69 Lewkowski MD, Young SN, Ghosh S, et al. Effects of opioid blockade on the modulation of pain and mood by sweet taste and blood pressure in young adults. Pain 2008;135:75-81.

70 Kakeda T, Ishikawa T. Gender differences in pain modulation by a sweet stimulus in adults: a randomized study. Nurs Health Sci 2012;13:34-40.

71 Pepino MY, Mennella JA. Sucrose-induced analgesia is related to sweet preferences in children but not adults. Pain 2005;119:210-8.

72 Bucher HU, Baumgartner R, Bucher N, et al. Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants. Early Hum Dev 2000;59:51-60.

73 Ramenghi LA, Evans DJ, Levene MI. ''Sucrose analgesia'': Absorptive mechanism or taste perception? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:F146-7.

74 Jain R, Mukherjee K, Singh R. Influence of sweet tasting solutions on opioid withdrawal. Brain Res Bull 2004:64:319-22.

75 Rebouc¸as EC, Segato EN, Kishi R, et al. Effect of the blockade of mu1-opioid and 5HT2A-serotonergic/alpha1-noradrenergic receptors on sweetsubstance- induced analgesia. Psychopharmacology 2005;179:349-55.

76 Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, et al. Codeine and its alternates for pain and cough relief. Bull World Health Organ 1969;40:425-54.

77 Norgren R. The gustatory system in mammals. Am J Otolaryngol 1983;4:234-37.

78 Davenport PW, Bolser DC, Morris KF. Swallow remodeling of respiratory neural networks. Head Neck 2011;33:S8-13.

79 O'Connor R, Segers LS, Morris KF, et al. A joint computational respiratory neural network-biomechanical model for breathing and airway defensive behaviors. Front Physiol 2012;3:264.

80 Engleman EG, Lankton J, Lankton B. Granulated sugar as treatment for hiccups in conscious patients. N Engl J Med 1971;285:1489.

81 Yamamura K, Kitagawa J, Kurose M, et al. Neural mechanisms of swallowing and effects of taste and other stimuli on swallow initiation. Biol Pharm Bull 2010;33:1786-90.

82 Pelletier CA, Dhanaraj GE. The effect of taste and palatability on lingual swallowing pressure. Dysphagia 2006;21:121-8.

83 Eccles R. The powerful placebo in cough studies. Pulm Pharmacol Ther 2002;15:303-8.

84 Esmail Al-Snafi A. The pharmaceutical importance of Althaea officinalis and Althaea rosea: a review. Int J Pharm Tech Research 2013;5:1378-85.

85 18-European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report on Althaea officinalis L. Radix.Doc. Ref.: MEA/HMPC/98718/2008. London, 14 May 2009.

86 Valiei M, Shafaghat A, Salimi F. Chemical composition and antimicrobial activity of the flower and root hexane extracts of Althaea officinalis in Northwest Iran. J Med Plants Res 2011;5:6972-6.

87 Ding Z, Dai Y, Hao H, et al. Anti-inflammatory effects of scopoletin and underlying mechanisms. Pharm Biol 2009;46:854-60.

88 Yamada H. Relationship between chemical structure and anticomplementary activity of plant polysaccharides. Carbohydrate Res 1985;144:101-11.

89 Ali Shah SM, Akhtar N, Akram M, et al. Pharmacological activity of Althaea officinalis. J Med Plants Res 2011;5:5662-6.

90 Benbassat N, Kostova B, Nikolova I, et al. Development and evaluation of novel lozenges containing marshmallow root extract. Pak J Pharm Sci 2013;26:1103-7.

91 Sutovska M, Nosalova G, Franova S, et al. The antitussive activity of polysaccharides from Althaea officinalis l., var. Robusta, Arctium lappa L., var. Herkules, and Prunus persica L., Batsch. Bratisl Lek Listy 2007;108:93-9.

92 Alani B, Zare M, Noureddini M. Bronchodilatory and B-adrenergic effects of methanolic and aqueous extracts of Althaea root on isolated tracheobronchial smooth rat muscle. Adv Biomed Res 2015;4:78.

93 Nosal'ova G, Saab BR, Pashayan N, et al. Antitussive efficacy of the complex extract and the polysaccharide of marshmallow (Althaea officinalis L. var. Robusta). Pharm 1992;47:224-6.

94 Rouhi H, Ganji H. Effect of Althaea officinalis on cough associated with ACE inhibitors. Pakistan Journal of Nutrition 2007;6:256-8.

95 Sutovská M, Nosálová G, Sutovský J, et al. Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of Althaea officinalis rhamnogalacturonan in guinea pigs test system. Int J Biol Macromol 2009;45:27-32.

96 Sutovska M, Capek P, Franova S, et al. Antitussive activity of Althaea officinalis L. polysaccharide rhamnogalacturonan and its changes in guinea pigs with ovalbumine-induced airways inflammation. Bratisl Lek Listy 2011;112:670-5.

97 Fasse M, Zieseniss E, Bässler D. Dry irritating cough in children a post-marketing surveillance involving marshmallow syrup. Paed 2005;11:3-8.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 38-45

vaccini

10 anni di protezione anti-HPV: verso nuove frontiere

Chiara Azzari
Silvia Ricci
Clementina Canessa
Federica Ghiori
Francesca Lippi

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

Abstract

HPV è un virus estremamente diffuso con tropismo spiccato per le mucose e causa non solo di cancro della cervice, ma di numerosi altri cancri genitali e orali di maschio e femmina. Se ne conoscono circa 150 sierotipi: alcuni (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) con elevato potenziale oncogeno, mentre altri, tra cui 6 e 11, possiedono un rischio oncogeno più ridotto ma sono causa di condilomi. La frequenza dei cancri della cervice è la più elevata (quasi 3000 nuovi casi/anno in Italia) ma la letalità a 5 anni è molto più elevata per cancri orofaringei, dell'ano e del pene (rispettivamente 75%, 86% e 84%). Gli attuali vaccini contengono un numero ristretto di sierotipi e la cross-protection indotta da essi è parziale e transitoria. Per questo il nuovo vaccino anti-HPV 9-valente che include oltre al 6 e 11 anche 7 sierotipi ad alto rischio 16,18,31,33,45,52,58 è una grande opportunità per maschi e femmine, in quanto la protezione ottenibile passerà da circa 70% a quasi 90% per tutti i tumori associati ad HPV.

Parole chiave:
HPV, vaccino 9-valente, cancro cervice, cancro anale, cross-protection

Il virus del papilloma umano (HPV) è un virus a DNA, non capsulato, estremamente diffuso nella popolazione. Si trasmette con contagio interumano ed ha come proprio target l'epitelio mucosale. Di HPV esistono circa 150 sierotipi, che si distinguono per la loro aggressività ed il loro potenziale oncogenico; 12 tipi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) sono stati riconosciuti come oncogeni dall'*International Agency for Research on Cancer* [1].

Alcuni sierotipi in effetti possiedono un elevato potenziale oncogenico e vengono chiamati pertanto "sierotipi ad alto rischio oncogeno" o semplicemente "sierotipi ad alto rischio" mentre altri sierotipi (ad esempio il 6 e l'11) si associano ad un minor rischio oncogenico, e vengono quindi denominati "sierotipi a basso rischio". Questo tuttavia non significa affatto che tali sierotipi non abbiano alcun rischio oncogenico infatti sia il 6 che l'11 sono al terzo posto di frequenza nella graduatoria dei sierotipi che causano cancro della vagina o del pene, sono quarti nel cancro della vulva e quinti nel cancro dell'ano (Fig. 1).

Sono disponibili già da molti anni due vaccini diretti contro l'HPV; un vaccino bivalente diretto contro il sierotipo 16 e 18 e un vaccino quadrivalente, diretto contro i sierotipi 6, 11, 16 e 18. Sono utilizzati da anni sia in Italia che in molti paesi del mondo. Recentemente è stato sviluppato un vaccino 9-valente, che contiene oltre ai sierotipi precedentemente elencati nel quadrivalente, anche i sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 (Fig. 2). Per capire l'utilità della vaccinazione anti-HPV e il possibile ruolo del nuovo vaccino 9-valente è necessario approfondire brevemente l'epidemiologia dell'infezione da HPV.

Corrispondenza

Chiara Azzari
Immunologia Pediatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
A.Meyer
viale Pieraccini, 24
50139 Firenze
E-mail: chiara.azzari@unifi.it

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

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 18	HPV 40	HPV 18	HPV 18	HPV 33
3	HPV 33	HPV 33	HPV 6/11	HPV 6/11	HPV 33	HPV 35
4	HPV 45	HPV 6/11	HPV 31	HPV 22	HPV 31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 45	HPV 33	HPV 74	HPV 6/11	HPV 26
6	HPV 58	HPV 52	HPV 18	HPV 31	HPV 45	HPV 45
7	HPV 52	HPV 51	HPV 58	HPV 45		HPV 52

Figura 1. Classifica dei 7 tipi più frequenti di HPV responsabili di diversi tumori HPV-correlati (da de Sanjosé et al., 2012 [14], mod.).

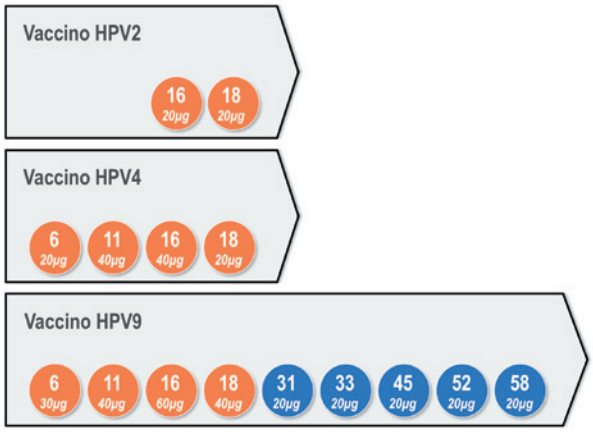


Figura 2. Sierotipi di HPV inseriti nei vaccini bivalente, quadrivalente e 9-valente.

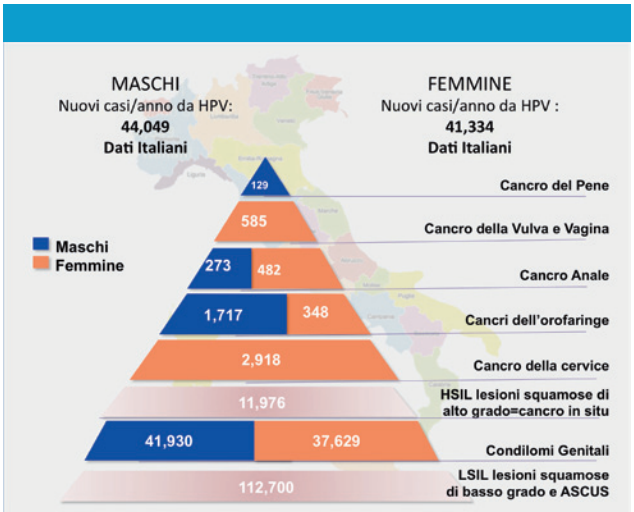
L'epidemiologia dell'infezione da HPV

Il tumore più conosciuto e dovuto ad HPV è indubbiamente il cancro della cervice uterina, per il quale l'infezione da virus HPV è una condizione necessaria, ma il tropismo del virus non è limitato alla mucosa cervicale. Il virus infatti può determinare nella donna anche infezioni della vulva e della vagina, nel maschio cancro del pene ed in entrambi i sessi infezioni e cancri anali, orofaringei e dell'esofago (Fig. 3).

Il virus non è responsabile soltanto di lesioni che esitano, col tempo, in cancro, ma anche di lesioni come i condilomi genitali o la papillomatosi laringea che rappresentano, per la loro frequenza (Fig. 3) e l'elevato rischio di cronicità e recidive, un importante peso per il paziente e per la società.

In maggior dettaglio possiamo dire che per quanto riguarda le lesioni cancerose, il virus HPV è responsabile della quasi totalità dei casi di cancro della cervice uterina, del 71% dei casi di cancro della vagina, del 19% di quelli della vulva, dell'88% dei cancri anali, del 35% dei cancri dell'orofaringe, del 40% dei cancri del pene. Il virus HPV è inoltre responsabile della quasi totalità dei condilomi genitali [2].

Analizzando il numero dei casi di tumore associato ad HPV è possibile costruire una piramide di frequenza che vede alla base, come il più frequente, il cancro della cervice uterina, a seguire i cancri orofaringei, presenti in entrambi i sessi e così via fino al cancro del pene, che è, tra le forme associate ad HPV, la meno frequente, rappresentando comunque più di 100 casi



HSIL = Lesioni squamose di alto grado (= carcinoma on situ);
LSIL = lesioni squamose di basso grado;
ASCUS= cellule squamose atipiche di significato non determinato.

Figura 3. Nuovi casi annui di cancro, di lesioni precancerose e di condilomi dovuti ad HPV e di condilomi genitali in Italia [15].

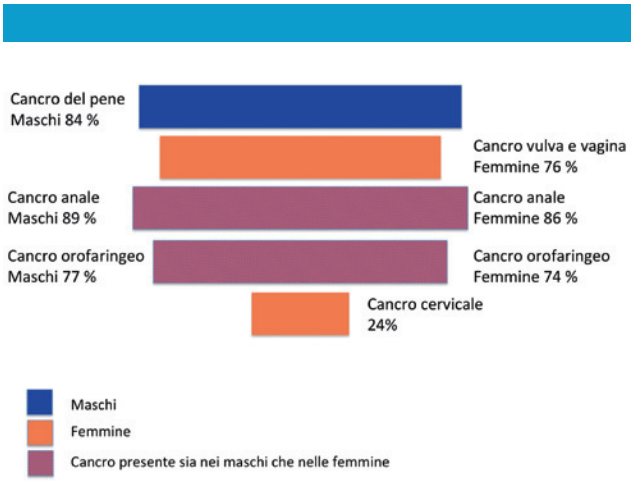


Figura 4. Letalità a 5 anni associata a tumori HPV correlati (da AIRTUM 2016; http://www.registri-tumori.it/cms/node/18) [16].

all'anno in Italia. Alla base della piramide si trovano le lesioni precancerose e i condilomi genitali. Tali lesioni rappresentano un importante carico per la società, stimato, in Italia, tra i 100.000 e i 200.000 nuovi casi ogni anno.

Ma per capire l'importanza dell'infezione e delle sue conseguenze e della prevenzione sulle patologie indicate dai vaccini è fondamentale analizzare anche la mortalità. Essa rimane tuttora molto elevata per tutte le forme tumorali da HPV, nonostante i progressi terapeutici e l'utilizzo diffuso dello screening mediante PAP test per la prevenzione dei cancri della cervice. Il cancro della cervice, che è il più frequente, determina una mortalità a 5 anni del 24%, questo significa che una donna su 4 di quelle colpite da tumore va incontro a morte entro 5 anni. La mortalità è molto più alta per tutte le altre forme tumorali (Fig. 4): per quanto riguarda il cancro orofaringeo associato ad HPV la mortalità è quasi 75%: ciò significa che ¾ degli uomini o delle donne colpite da un tumore orofaringeo da HPV vanno incontro a morte nell'arco di 5 anni. La mortalità più elevata è quella del cancro anale al quale riescono a sopravvivere, dopo 5 anni solo 14% delle donne affette e solo l'11% degli uomini affetti.

La piramide della mortalità è quindi invertita rispetto a quella dell'incidenza e questo è indubbiamente merito dello screening del cancro della cervice, che consente un trattamento più precoce e quindi maggiormente efficace. L'analisi dei casi e della mortalità che ne deriva ci fa comprendere come un elevato numero di morti derivi dalle infezioni anali o orofaringee, che sono meno frequenti ma indubbiamente molto più aggressive.

I sierotipi maggiormente coinvolti sono, per qualunque tipo di cancro HPV-correlato il sierotipo 16 e il 18; per quanto riguarda il cancro della cervice questi due sierotipi sono da soli responsabili del 70% dei casi associati ad HPV. I sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 che sono stati recentemente inclusi nel vaccino HPV 9-valente sono, dopo il 16 e il 18 i sierotipi più frequenti e rappresentano nel complesso un ulteriore 15-20%. La prevenzione dei tumori ottenibile con un vaccino 9-valente raggiunge quindi l'85-90% dei cancri associati ad HPV (Figg. 5, 6).

Il cancro anale, presente sia nel maschio che nella femmina, è simile, come eziologia e distribuzione sierotipica, al cancro della cervice, con 88% dei casi causati dall'HPV e con una frequenza del 16 e 18 del 73% dei casi associati ad HPV seguiti, come per il cancro della cervice, dai sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 [2].

Il vaccino nove-valente anti-HPV

La gravità delle infezioni da HPV e la elevata mortalità per alcune forme di tumore hanno spinto alla ricerca di vaccini che contenessero un numero più alto di siero-

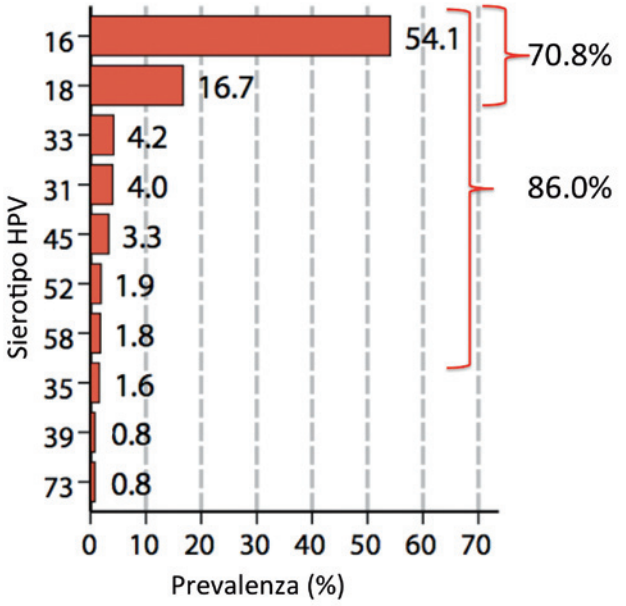


Figura 5. Prevalenza di diversi sierotipi di HPV della genesi del cancro della cervice uterina (qualunque tipo istologico) nei paesi sviluppati; modificato (da de Sanjosé et al., 2012 [14], mod.).

tipi, in modo da allargare lo spettro della protezione. Frutto di questa ricerca è il vaccino anti-HPV 9-valente, entrato recentemente in commercio. Come precedentemente accennato (Fig. 2) il vaccino comprende oltre ai sierotipi oncogeni 16 e 18 già presenti nei due vaccini disponibili e ai sierotipi 6 e 11, responsabili dei condilomi e della papillomatosi laringea, altri 5 sierotipi, che come abbiamo visto rappresentano i 5 più frequenti, dopo il 16 e 18 come causa di cancro HPV correlato [4 17].

Se l'HPV16 e 18 da soli erano causa del 70% dei cancri cervicali, con l'aggiunta dei 5 ulteriori sierotipi, la protezione contro il cancro della cervice si estende all'85% [4] e per le altre forme tumorali varia dal 45% dei cancri vulvari e dell'ano a quasi il 90% dei cancri della vagina [15] (Fig. 7). L'inclusione dei tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 58 nel nuovo vaccino porta inoltre ad un'ulteriore riduzione delle lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN2+), con un potenziale di prevenzione che passa dal 46% attuale all'82%, con risultati osservabili già dopo 5-10 anni dalla vaccinazione.

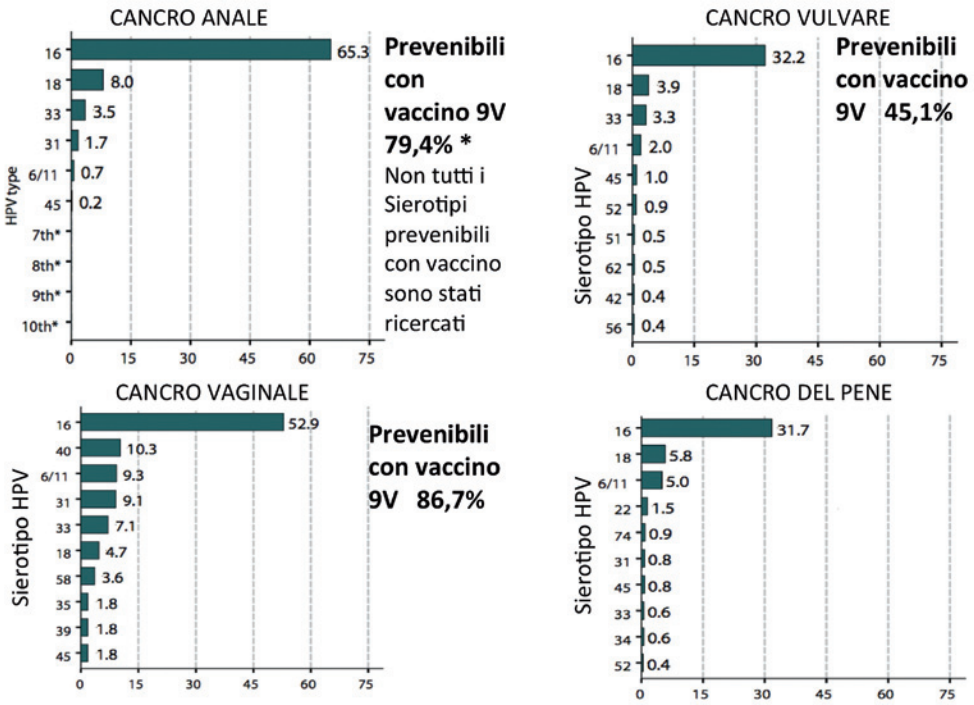


Figura 6. Prevalenza dei sierotipi HPV in cancri diversi dal cancro della cervice uterina (da de Sanjosé et al., 2012 [14], mod.).

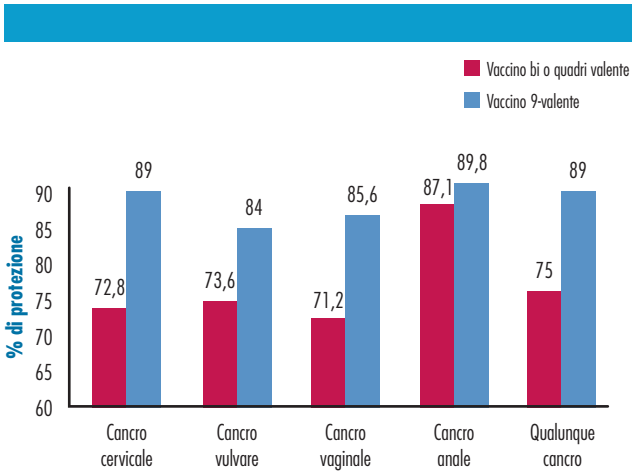


Figura 7. Protezione contro HPV con gli attuali vaccini anti-HPV o con un vaccino 9-valente (da Hartwig et al., 2015 [15], mod.).

La protezione a lungo termine

Una eccellente protezione a lungo termine è ormai dimostrata per entrambi i vaccini fino ad oggi disponibili (Fig. 8), utilizzati ormai da oltre 10 anni. Tale protezione è indotta dall'associazione di immunità umorale e cellulare. I dati sulla protezione indotta dal vaccino 9-valente sono per forza di cose più limitati, in quanto i primi trial di vaccinazione hanno un follow-up di 5,5 anni. I titoli anticorpali indotti dal vaccino 9-valente sono stati però paragonati con i titoli indotti dal vaccino quadrivalente.

I dati hanno dimostrato che il titolo anticorpale indotto dal 9-valente è assolutamente sovrapponibile a quello ottenibile con il vaccino tetravalente, tanto che il nuovo vaccino ha dimostrato una non-inferiorità per tutti i sierotipi per cui è stato paragonato (6, 11, 16, 18) (Fig. 9). Per questo ci possiamo attendere che la protezione a lungo termine inducibile con il 9-valente sia paragonabile a quella del vaccino quadrivalente.

Ma accanto all'immunogenicità è assolutamente necessario valutare l'efficacia protettiva. L'efficacia protettiva è infatti il parametro più importante nella valutazione del successo dei vaccini HPV.

È stata pertanto paragonata l'efficacia protettiva della vaccinazione con vaccino HPV-9 valente con l'efficacia del vaccino 4-valente. I risultati hanno dimostrato che l'incidenza dei casi dovuti ai sierotipi 31,33,45, 52 e 58 (cioè i sierotipi contenuti nel 9 valente ma non nel 4-valente) era di 0,1 caso per ogni mille persone-anno nel gruppo delle donne vaccinate con 9-valente e di 1,6 per 1000 persone-anno nel gruppo delle donne vaccinate con vaccino quadrivalente, pari a 1 caso contro 30 casi. L'efficacia protettiva dei 5 nuovi sierotipi aggiunti risulta quindi pari a 96,7% (95% IC 80,9-99,8) per le lesioni precancerose cervicali (Tab. I). In particolare, i dati dello studio dimostrano un'efficacia di 97,4% contro le lesioni di alto grado della cervice, della vulva e della vagina e un'efficacia superiore al 90% se si considerano le lesioni di qualunque grado delle stesse sedi. Le biopsie cervicali sono risultate ridotte del 97,7% (95% IC 95,1-99,0) nella popolazione vaccinata con 9-valente rispetto al controllo

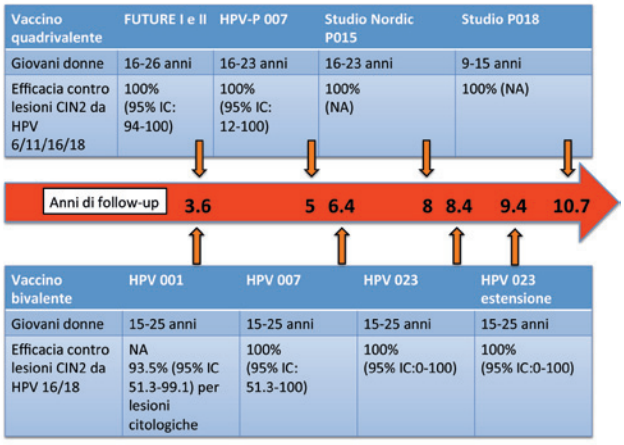


Figura 8. Anni di follow-up sull'efficacia protettiva e sicurezza dei vaccini HPV (bivalente e quadrivalente).

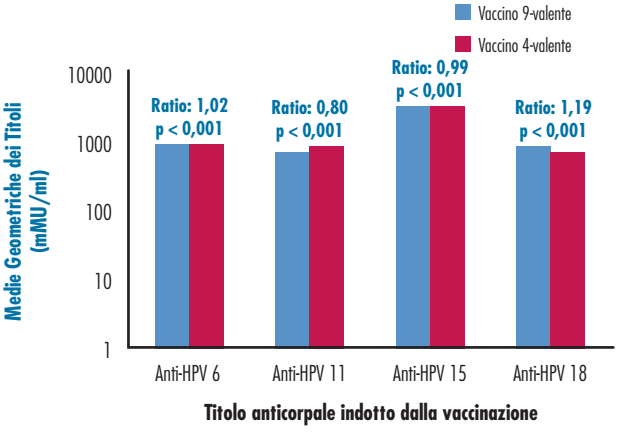


Figura 9. Paragone tra immunogenicità del vaccino 9-valente e del vaccino 4-valente (per sierotipi contenuti in entrambi) [17].

Tabella I. Efficacia protettiva del vaccino 9-valente HPV contro le lesioni precancerose dovute a sierotipi 31,33,45, 52 e 58. L'efficacia è calcolata come frequenza di lesioni precancerose dovute a tali sierotipi durante un follow-up di 64 mesi. Il gruppo di controllo è rappresentato da donne che hanno ricevuto il vaccino HPV quadrivalente, non contenente quindi i sierotipi 31, 33, 45, 52 e 58 (da Joura et al., 2015 [17], mod.).

Lesioni correlate ai tipi HPV 31, 33, 45, 52, 58	Vaccino 9-valente N = 7099		Gruppo di controllo (vaccino 4-valente) N = 7105		%Efficacia (95% IC)
	n	Numero dei casi	n	Numero dei casi	
CIN 2/3, AIS, cancro della cervice, VIN 2/3, VaIN 2/3, cancro della vulva e cancro della vagina	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
CIN 2/3 o AIS	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
CIN2	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
CIN3	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
Infezione persistente ≥ 6 mesi	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
Infezione persistente ≥ 12 mesi	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
ASC-US HR-HPV positivo o anomalia più grave	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
Trattamenti terapeutici cervicali definitivi	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

e i trattamenti sul collo dell'utero sono risultati ridotti del 90,2% (95% IC 75,0-96,8). Numerose sono le pubblicazioni sullo sviluppo del vaccino 9-valente, la sua immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza.

A distanza ormai di 10 anni dall'introduzione della vaccinazione HPV in molti paesi del mondo abbiamo non solo dati derivanti dagli studi, ma anche dati di efficacia derivanti dalla vita reale nei vari paesi. Quello che i dati di vita reale dimostrano è una riduzione quasi totale dei condilomi nei paesi, come Australia e Danimarca, che utilizzano il vaccino contenente anche i sierotipi 6 e 11 e una riduzione delle lesioni precancerose nella popolazione giovane (< 21 anni) di circa il 50%. Queste evidenze si sono manifestate molti anni prima dell'atteso.

La sicurezza a breve e lungo termine dei vaccini HPV

La sicurezza e la tollerabilità dei vaccini HPV è stata oggetto di numerosi studi; i risultati hanno dimostrato che non esiste una differenza significativa negli effetti collaterali riportati tra il gruppo dei soggetti vaccinati e il gruppo dei controlli. Gli effetti collaterali sono lievi e localizzati nel 95% dei casi (dolore in sede di iniezione, eritema, gonfiore). Sono stati descritti sintomi sistemici lievi come cefalea, febbre, nausea, vomito, dolori muscolari, diarrea, mentre quelli diagnosticati come gravi (cefalea persistente, ipertensione, broncospasmo) sono stati descritti in meno dello 0,5% dei casi [5].

Per quanto riguarda il vaccino 9-valente, il suo profilo di sicurezza è simile a quello del vaccino quadrivalente con cui è stato paragonato in vari trials. Come è evidente dai dati, non esiste alcuna differenza tra il vaccino 9-valente e il vaccino quadrivalente; i due vaccini pertanto hanno un simile profilo di sicurezza. È importante sottolineare che l'elevato numero di segnalazioni, peraltro quasi esclusivamente lievi, dipende dal fatto che gli eventi avversi sono stati segnalati durante lo studio del vaccino. Nella vita reale, il nu-

mero di eventi avversi segnalati dalle famiglie o dagli operatori per il vaccino HPV ammontano, secondo il report di Canale Verde, nei primi anni dopo l'inizio della vaccinazione, anni in cui era richiesta una sorveglianza speciale, a 11 % in totale [6]. Tra tutti gli eventi avversi riferiti come gravi, solo il 4,5% erano associati ad HPV.

I dati sulla sicurezza post vaccino confermano un eccellente profilo di tollerabilità per il 9-valente così come era stato precedentemente dimostrato per gli altri vaccini HPV. Come per i dati di efficacia, i dati di sicurezza a lungo termine sono per il momento limitati ad un follow-up di circa 5,5 anni. Considerando che durante questo periodo di osservazione gli eventi avversi sono stati paragonabili a quelli del vaccino quadrivalente, senza alcuna differenza significativa, possiamo ragionevolmente sostenere che, così come per il quadrivalente e il bivalente, non ci siano da attendere eventi avversi significativi per il vaccino 9-valente.

La cross-protection contro sierotipi non inclusi nei vaccini HPV disponibili

La cross-protezione è la possibilità di essere protetti contro sierotipi non inclusi nel vaccino mediante reazioni-crociate stimolate dai sierotipi presenti. È stata studiata, negli anni, la possibilità di indurre protezione contro altri sierotipi HPV ed in particolare i sierotipi 31, 33 e 45. Il razionale di questi studi risiede nel fatto che tali sierotipi hanno alcune analogie strutturali con i sierotipi oncogeni presenti nei vaccini bivalente e quadrivalente, per cui gli anticorpi prodotti contro il sierotipo 16 ed il 18 potrebbero risultare efficaci anche nella prevenzione contro altri sierotipi. Per questo la possibilità di ottenere cross-protezione contro sierotipi HPV non contenuti nei vaccini è stata studiata sia per il vaccino tetravalente che per il vaccino bivalente [7-11].

I risultati purtroppo non sono stati affatto confortanti. Per quanto riguarda gli studi sul vaccino bivalente, è stato dimostrato che anche se una parziale cross-protezione inizialmente esiste, questa va perdendosi poi nell'arco di pochi anni. Infatti, a 4 anni di distanza dalla vaccinazione con vaccino bivalente, esistente una parziale cross-protection, contro i sierotipi 31, 33 e 45 (Tab. II). Tale efficacia protettiva va però perdendosi rapidamente nel tempo. Non è più significativa infatti già ad un controllo effettuato a distanza di 6,4 anni dalla vaccinazione ed è completamente perduta al controllo effettuato 8 anni dalla vaccinazione. Anche per quanto riguarda il vaccino tetravalente contro 6, 11, 16, 18, non si evidenzia, a distanza di anni dalla vaccinazione, alcuna cross-protection contro sierotipi

Tabella II. Persistenza di efficacia protettiva contro i sierotipi 16 e 18 e contro i sierotipi "cross-protetti" 31, 33 e 45 a distanza di 4 anni, 6,4 anni e 8 anni dalla vaccinazione con vaccino bivalente [11].

Tipo HPV	Studio PATRICIA – Fase 3 – Follow-up 48 mesi			Studio 007 – Fase 2 – Follow-up: 6,4 anni			Studio 023 – Fase 2 – Follow-up: 8 anni		
	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)
16/18	35	521	94 (91,1-95,6)	0	34	100 (90-100)	0	17	100 (80-100)
16	22	395	95 (91,8-96,7)	0	27	100 (87-100)	0	12	100 (69-100)
18	13	166	92 (86,5-96)	0	10	100 (60-100)	0	8	100 (50-100)
31	38	163	77 (67,2-84,4)	5	9	48 (< 0-86)	6	6	10 (< 0-76)
33	53	92	43 (19,3-60,2)	6	5	-16 (< 0-71)	6	4	-37 (< 0-68)
45	13	61	79 (61,3-89,4)	2	4	52 (< 0-96)	5	3	-52 (< 0-70)

diversi dai 4 inclusi nel vaccino. Questo è confermato dall'esperienza di vita reale in Inghilterra, dove è stato utilizzato il vaccino bivalente.
In pratica, considerando che nel protocollo vaccinale italiano, così come in tutti i paesi del mondo, le bambine vengono vaccinate a 11 anni, cioè prima che il rischio di contagio si manifesti, le ragazze stesse risulterebbero non più protette contro i sierotipi non inclusi nel vaccino già a 18-19 anni [12 13].
In sostanza, per il momento si può concludere che i vaccini HPV proteggono a lungo termine solo ed esclusivamente per i sierotipi contenuti in essi e che la protezione crociata oltre ad essere parziale è purtroppo transitoria.

In conclusione, perché vaccinare con un vaccino HPV 9-valente?

- Per offrire a maschi e femmine la più ampia copertura possibile contro le infezioni da HPV.
- Perché i cancri causati da HPV nel maschio e nella femmina hanno un mortalità elevata.
- Perché il profilo di sicurezza del vaccino è molto buono.
- Perché l'efficacia a lungo termine attesa è estremamente elevata e i dati di immunogenicità ci consentono di immaginare una protezione che duri per tutta la vita.
- Perché non possiamo sperare in una protezione allargata derivante da una cross-protezione tra sierotipi, dato che la cross-protezione contro sierotipi non inclusi nel vaccino è parziale e transitoria.

Bibliografia

1 Bouvard V, Baan R, Straif K, et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens - Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009;10:321-2.

2 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13:607-15.

3 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278-85.

4 Pitisuttithum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. Expert Rev Vaccines 2015;14:1405-19.

5 Lu B, Kumar A, Castellsagué X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta- analysis. BMC Infect Dis 2011;11:13.

6 Micheletti F, Peroni A, Zanoni G. Regione Veneto: Programma Regionale di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione "Canale Verde". Dati relativi al 2010. https://www.ospedaleuniverona.it/extfiles/internet/93101/attachment/FILE1332932194665-370.pdf Accessed 04 luglio 2016.

7 Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012;13:89-99.

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

9 Tarney C, Pagan M, Klaric J, et al. HPV Vaccination Does Not Provide Herd Immunity for Unvaccinated Women or Cross-Protection for Nonvaccine HPV Types [12]. Obstet Gynecol 2016;127(Suppl 1):4S.

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

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

12 Brown D. The clinical impact of cross protection to non-vaccine HPV types. Abstract (P18.13) presented at the 27th International papillomavirus conference. Berlin, Germany September 17-22, 2011.

13 Saah AJ, Luxembourg A, Brown D. Addressing an Unmet Medical Need Using a 9-valent Virus-Like Particle (VLP)-based HPV Vaccine. EUROGIN 2015, Siviglia, 4-7 febbraio 2015

14 de Sanjosé S, Serrano B, Castellsagué X, et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. Vaccine 2012;30(Suppl 4):D1-83.

15 Hartwig S, Baldaufb J-J, Dominiak-Feldena G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV related anogenital cancers, precancerous lesions and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. Papillomavirus Research 2015;1:90-100 (http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.003i).

16 AIRTUM I tumori in Italia Rapporto 2014. Epidemiologia e prevenzione. Supplemento 1, N 6, anno 38, novembre dicembre 2014.

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

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 46-50

Il latte di cammella: proprietà nutrizionali e prospettive terapeutiche

Roberto Miniero[1]
Giuseppe Antonio Mazza[1]
Ali Mohamed Mahdi[2]
Teresa Rita Dolceamore[1]
Francesco Zurlo[1]
Giovanna Monti[3]

[1] Cattedra di Pediatria, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro; [2] Dipartimento di Pediatria, Università di Hargeisa-Somaliland; [3] Dipartimento Scienze Pediatriche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

Abstract
Il Latte di Cammella (LC) è utilizzato in molti paesi del mondo, soprattutto in Africa nord-orientale, Somalia, Somaliland, Emirati Arabi, Arabia Saudita, Pakistan, India e Cina, come sostituto del Latte Materno (LM). Negli ultimi anni diversi ricercatori, soprattutto arabi, israeliani e pakistani, hanno pubblicato, seppure su casistiche limitate, interessanti studi che dimostrerebbero come il LC possa essere impiegato con successo in varie patologie umane quali l'Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV), il Diabete Mellito (DM) tipo 1 e 2, l'Autismo, la Steatosi epatica, il morbo di Crohn e la diarrea acuta. Dal punto di vista nutrizionale, seppur con ampie variazioni stagionali, il LC contiene all'incirca il 3,1% di proteine, il 3,5% di grassi, quasi tutti polinsaturi e il 4,4% di lattosio. Per la sua composizione, il LC può fornire al bambino una buona parte del fabbisogno minimo giornaliero necessario di macro e micronutrienti secondo la *Recommended Dietary Allowance* (RDA). Inoltre, analogamente al LM, il LC contiene una buona concentrazione di fattori antimicrobici ad azione battericida e fungicida quali immunoglobuline e lattoferrina, ma soprattutto non contiene β-lattoglobulina. Grazie alle recenti autorizzazioni per l'importazione e/o vendita del LC in Europa e negli USA si potranno verificare, su più ampie casistiche, le sue presunte potenzialità terapeutiche che, se confermate, ne permetterebbero l'utilizzo nella pratica clinica.

Parole chiave:
latte, cammello, allergia alle proteine del latte

Il latte materno (LM) contiene tutti i principi nutritivi essenziali per la crescita e lo sviluppo psicofisico del nascituro e, pertanto, costituisce l'alimento ideale per il neonato. Esso è consigliato come alimento esclusivo per i primi 5-6 mesi di vita e, dopo lo svezzamento in aggiunta, per tutto il primo anno e oltre.
Se l'allattamento materno non è possibile, o è insufficiente, si ricorre ai "latti formulati" derivati dal latte vaccino (LV) nei primi 12-24 mesi e, solo successivamente, al LV intero.
In alternativa sono stati proposti, secondo la disponibilità sul territorio, il latte di bufala, pecora, cavalla e soprattutto capra e asina; tuttavia solo per il latte di asina si sono ottenuti risultati interessanti dal punto di vista applicativo e in pazienti selezionati [1].
Tra i mammiferi il cui latte potrebbe rappresentare un'utile risorsa vi è il cammello. Questa specie è ben rappresentata a livello mondiale con una popolazione che, secondo i dati della *Food and Agriculture Organization* (FAO), si aggira attorno a circa 20 milioni di esemplari [2]. Al genere *Camelus* appartengono due specie differenti presenti in due grandi aree pastorali dell'Africa e dell'Asia. Il cammello dromedario (*Camelus dromedarius*), a una gobba, che vive prevalentemente in aree desertiche del Medio Oriente, Africa del Nord e Orientale, Asia del Sud e Orientale e Australia, dove i cammelli dromedari del-

Corrispondenza

Roberto Miniero
Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro
E-mail: roberto.miniero@unicz.it

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

la penisola arabica sono stati importati nell'800 dagli inglesi. L'altra specie è costituita dal cammello bactriano (*Camelus bactrianus*), a due gobbe, presente in climi più temperati come Cina del Nord e Orientale, Sud della Russia e Asia Minore, Mongolia e Kazakhstan [3].
Il LC è utilizzato in molte parti del mondo, soprattutto in Africa nord-orientale, Somalia, Somaliland (che si ritiene abbia la maggiore concentrazione mondiale di cammelli, con un numero quasi pari a quello degli abitanti), Emirati Arabi, Arabia Saudita, Pakistan, India e Cina, come sostituto del LM. Il suo uso e commercializzazione sono stati finora limitati a questi paesi poiché ne era vietata l'importazione negli Stati Uniti e in Europa. Attualmente sia l'Unione Europea che la FDA americana ne hanno autorizzato la vendita e/o l'importazione anche nei propri stati membri. Negli ultimi anni diversi ricercatori, soprattutto arabi, israeliani e pakistani hanno pubblicato, seppure su casistiche limitate, interessanti studi che dimostrerebbero come il LC possa essere impiegato con successo in varie patologie umane quali l'Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) [4 5], il Diabete Mellito (DM) tipo 1 e 2, l'Autismo, la Steatosi epatica, il morbo di Crohn e la diarrea [6]. Lo "sdoganamento" oggi del LC apre la possibilità di verificare su più ampie casistiche queste possibili potenzialità terapeutiche.
Il LC si presenta generalmente opaco, di colore bianco e aspetto schiumoso quando viene leggermente agitato; ha un'ottima palatabilità, sapore dolce ma anche a volte lievemente salato in relazione sia allo stato di idratazione dell'animale al momento della mungitura (stagionalità), che alla sua alimentazione [7].
Dal punto di vista nutrizionale, seppur con ampie variazioni stagionali, il LC contiene all'incirca il 3,1% di proteine, il 3,5% di grassi, quasi tutti polinsaturi e il 4,4% di lattosio [8]. Tra le proteine, quella contenuta in maggiore quantità è la caseina (52-87%), della quale la subunità β ne è la principale frazione (65%) seguita dall'α-1 caseina che ne costituisce circa il 21% mentre, nel LV, raggiungono rispettivamente il 36% e 38%. Solo il 3,4% delle caseine corrisponde alla κ-caseina, valore inferiore rispetto al 13% del LV. Di particolare interesse è che il LC risulta privo, come il LM, di β-lattoglobulina, uno dei principali allergeni coinvolti nell'APLV e che rappresenta il 50% delle sieroproteine totali del LV [9]. Nel LC la principale sieroproteina è, al contrario, l'α-lattoalbumina [10]. Studi di proteomica su latti di varie specie animali hanno evidenziato inoltre come all'elettroforesi su gel di poliacrilamide la più bassa velocità di migrazione per la β-, α- e κ-caseina si riscontri proprio nel LC, dimostrando perciò una minore carica negativa netta di tali proteine rispetto a quelle degli altri latti testati [11]. Le caratteristiche dell'assetto proteico rendono quindi il LC più affine al LM rispetto a quello bovino sia per quanto riguarda la digeribilità che la bassa allergenicità alle proteine del latte nei soggetti predisposti [12].
I grassi contenuti nel LC sono compresi tra l'1,2 e il 6,4% con una media del 3,5 ± 1,0% [13]. Il grasso del LC, rispetto al LV, presenta: un minore contenuto di carotene che potrebbe giustificare il suo colore più bianco, piccole quantità di acidi grassi a catena corta e un maggiore contenuto di acidi grassi a lunga catena [14 15]. Il contenuto medio di acidi grassi insaturi si aggira intorno al 43%, di cui molti acidi grassi essenziali [7], caratteristica che lo rende ancora di più simile a quello umano. Il contenuto medio di colesterolo si aggira intorno a 34,5 mg/100 g ed è superiore rispetto a quello del LV che ne contiene circa 25,63 mg/100 g [15]. Il lattosio varia dal 2,40 al 5,80% con una media di 4,4 ± 0,7%; questa variabilità è probabilmente dovuta all'ingestione da parte dell'animale delle tipiche piante che può trovare nel deserto. Il cammello infatti predilige piante alofile, cioè che crescono in terreni con concentrazioni di cloruro di sodio superiori all'1% (tossiche per molte specie di piante), per soddisfare il fabbisogno di sale.
Il contenuto totale di minerali, usualmente espresso come ceneri, varia da 0,60 a 0,90% [13]. Tale range percentuale è attribuibile alla razza del cammello, all'alimentazione, alle differenti procedure analitiche e all'introito idrico [7]. I minerali maggiormente rappresentati sono: Calcio 109 ± 7,5 mg/100 ml, Magnesio 14 ± 0,70 mg/100 ml, Fosforo 76 ± 2,55 mg/100 ml, Ca/P 1,43 mg/100 ml, Sodio 58 ± 3,50 mg/100 ml, Potassio 179 ± 8,50 mg/100 ml, Na/K 0,32 mg/100 ml, Rame 0,19 ± 0,006 mg/100 ml, Ferro 0,21 ± 0,40 mg/100 ml, Zinco 0,19 ± 0,018 mg/100 ml [16] (Tab. I). Il LC contiene vitamina A, vitamine del gruppo B, C, D, E [7 17] ed è noto essere più ricco di vitamina C rispetto al LV e al LM. Il contenuto di vitamina C si aggira infatti intorno a 4,6 mg/100 ml nel LC contro i 3,5 mg/100 ml del LM [26] e i 0,9 mg/100 ml del LV. La vitamina B3 (niacina) è nettamente superiore: 0,52 mg/100 ml nel LC, 0,21 mg/100 ml nel LM e 0,092 mg/100 ml nel

Tabella I. Contenuto di minerali nel latte di diverse specie.

mg/100ml	Latte di cammella	Latte vaccino	Latte umano
Ca	109	130	34
P	76	93	16
Na	58	51	10
K	179	140	62
Ferro	0,21	0,1	0.04
Zinco	0,19	0,38	0,23
Magnesio	14	12	3
Manganese	0,06	0,07	0,04

LV [7]. Il contenuto in vitamina A e riboflavina (Vit. B2) è risultato più basso rispetto al LV [14 17]. Al contrario, le concentrazioni dell'acido folico, della vitamina B12 e dell'acido pantotenico (Vit. B5) sono risultate superiori rispetto al LV stesso [7]. Le concentrazioni di tiamina (Vit. B1) e piridoxina (Vit. B6) sono perfettamente comparabili con quelle presenti nel LV [7], così come lo è la concentrazione della vitamina E [17]. Un litro di LC contiene 665 kcal, a fronte del fabbisogno giornaliero di un uomo adulto di 2300 kcal. Per la sua composizione, il LC può fornire quindi al bambino una buona parte del fabbisogno minimo giornaliero necessario di macro e micronutrienti secondo la *Recommended Dietary Allowance* (RDA) [18].

Analogamente al LM il LC contiene una buona concentrazione di fattori antimicrobici ad azione battericida e fungicida quali immunoglobuline e lattoferrina, scarsamente presenti nel LV. Per quanto riguarda la concentrazione di lisozima, un enzima presente nei tessuti dotato di attività battericida nei confronti di alcuni batteri (Gram +), questa è relativamente bassa rispetto al LM ma comunque più alta rispetto al LV. In uno studio del 2000 è stata riportata la presenza di 1,64 mg/ml di immunoglobuline G contro 0,67 mg/ml del latte di mucca e 0,70 di quello di capra [19] (Tab. II).

Nella tabella III sono riassunte le caratteristiche del LC comparate con quelle del LM, del LV e dei latti di altre specie animali impiegati nell'alimentazione umana.

Nei paesi medio orientali il LC è venduto fresco, negli Emirati Arabi fresco e pastorizzato. Al momento attuale uno dei maggiori problemi posti dalla commercializzazione al di fuori delle aree di produzione del LC, riguarda il processo di pastorizzazione UHT (per la lunga conservazione), che sembrerebbe alterarne in modo consistente le componenti proteiche e le proprietà antibatteriche. È possibile la commercializzazione del prodotto congelato o liofilizzato.

Per quanto riguarda le potenzialità nutraceutiche del LC, particolarmente interessanti sono i risultati ottenuti da studiosi medio-orientali e orientali, seppur su un numero limitato di pazienti, nel trattamento dell'APLV e del DM. In Europa e America non esistono trials clinici controllati sull'effettiva potenzialità del LC in queste condizioni e i dati disponibili sono limitati agli studi effettuati su animali di laboratorio. Qui prenderemo in considerazione solo quelli relativi al suo potenziale impiego nell'APLV.

Tabella II. Valori medi dei principali fattori antimicrobici nel LC e nel latte umano.

Fattori antimicrobici	Latte di cammella	Latte umano
Valori ± SD		
Immunglobuline (mg/ml)	1,64 ± 0,032	1,14 ± 0,055
Lattoferrina (mg/ml)	0,24 ± 0,035	1,95 ± 0,050
Lisozima (mg/ml)	0,06 ± 0,02	0,65 ± 0,045

Tabella III. Contenuto medio di proteine, grasso e lattosio nel latte di diverse specie.

Latte 100 gr	Proteine gr	Lattosio gr	Grasso gr
Umano	1,94	6,45	2,1
Vaccino	3.3	4,9	3,6
Asina	1,5	6,2	1,5
Cammella	3,1	4,4	3,5
Capra	4	4,5	4,3

Come noto il LV contiene diverse proteine classificate in caseine (80%) e sieroproteine (20%) che possono scatenare reazioni allergiche IgE mediate e più raramente non-IgE mediate. Alcune di queste proteine sono considerate, infatti, allergeni primari o maggiori, altre allergeni minori, altre ancora non hanno alcun potere allergenico. Nella maggior parte dei casi l'APLV è sostenuta dalla β-lattoglobulina e, in misura minore dalla caseina e dalla α-lattoalbumina. L'APLV interessa circa il 3% dei bambini di età inferiore ai tre anni e rappresenta la più frequente allergia alimentare del lattante. Benché nella maggior parte dei bambini (85%) l'APLV regredisca entro il 5° anno di vita, circa il 15% dei pazienti con una forma IgE-mediata mantiene l'allergia anche nella seconda decade [20].

Il principio fondamentale del trattamento dell'APLV è rappresentato dall'eliminazione delle proteine del LV dalla dieta, garantendo al contempo un adeguato apporto nutrizionale. Formule di soia e di riso, idrolizzati di soia e di riso, non sono più considerate valide opzioni nel trattamento dell'APLV [21-25]. Gli idrolizzati estensivi di LV, che peraltro mostrano una variabile attività allergenica residua, garantiscono una buona crescita staturo-ponderale ma, l'elevato costo e la scarsa palatabilità limitano la compliance dei pazienti e delle famiglie. Secondo le linee guida dell'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) e dell'*European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology* (ESPACI) e dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP), recentemente riprese dalle linee guida DRACMA dell'*Organizzazione Mondiale contro le allergie* (WAO), soltanto le formule a base di amminoacidi liberi (AAF) possono essere considerate non allergeniche [26-28].

Vista la particolare composizione proteica del LC, nel 2005 Shabo et al. (Israele) lo hanno testato su 8 bambini con APLV e sintomi che variavano dall'alvo diarroico al vomito, dall'eruzione cutanea all'asma, dopo l'assunzione del LV. Già dopo 24 ore dall'assunzione del LC molti dei sintomi erano diminuiti e, dopo 4 giorni, i sintomi erano completamente scomparsi. Nessuna recidiva di reazione allergica è stata riportata. Gli autori suggerivano pertanto che il LC ha un effetto terapeutico sui soggetti con APLV seppure ulteriori studi erano necessari per confermare tale teoria [4]. In un altro studio Ehlayel et al. (Qatar) hanno testato, dall'aprile 2007 al febbraio 2010, 35 bambini (25 maschi e 12 femmine) con APLV, di età compresa tra 4 e 126 mesi, che presentavano sintomi quali orticaria (65,7%), dermatite atopica (48,6%), shock anafilattico (27,7%), scarsa crescita per ridotto introito nutritivo (22,9%) e vomito cronico (14,3%) e diagnosticati tramite prick-test positivo, incremento degli eosinofili, delle IgE totali e specifiche. I bambini sono stati sottoposti a prick-test con LC e, quando negativo, veniva somministrato loro LC come alternativa al LV. Anche in questo caso gli autori concludevano affermando che il LC può rappresentare un'ottima alternativa al LV per il trattamento dell'APLV e che il prick-test con il LC può essere uno strumento utile per selezionare i pazienti a cui somministrarlo in sicurezza [5]. Dati preliminari di uno studio del nostro gruppo, diretto ad analizzare con prick by prick la reattività al LC in bambini con APLV, sono incoraggianti e dimostrano come una percentuale alta di bambini con APLV non abbia cross-reazione con il LC [29]. In conclusione la composizione proteica del LC, e soprattutto l'assenza di β-lattoglobulina, ne fa un candidato particolarmente interessante, anche sotto il profilo della sicurezza, nel trattamento dell'APLV sia come tale che eventualmente in formula. È stato riportato finora solo un caso di anafilassi, peraltro in un paziente pluriallergico [30]. Tuttavia, dal momento che il LC contiene abbondanti quote di caseina e una discreta percentuale di α-lattoalbumina, la possibilità che esso possa essere responsabile di una successiva sensibilizzazione e di reazioni allergiche, non è da sottovalutare. Inoltre il LC non deve essere preso in considerazione per i pazienti che abbiano avuto un'anafilassi da LV.

Le linee guida attuali raccomandano, infatti, l'utilizzo delle AAF nei casi di APLV per la possibile insorgenza di cross-reazioni e/o sensibilizzazione verso le com-

ponenti proteiche del latte di altre specie animali. Tuttavia, tenuto conto della recente disponibilità del LC anche nei paesi occidentali, se altri studi clinici confermeranno le sue potenzialità nel trattamento dell'APLV, esso potrebbe rappresentare, in casi selezionati, un sostituto dei latti ipoallergenici o delle AAF, nonché un'eventuale alternativa al latte di altre specie animali quali l'asina.

Bibliografia

1. Monti G, Viola S, Baro C, et al. Tolerability of donkeys'milk in 92 highly-problematic cow's milk allergic children. J Biol Regul Homeost Agents 2012;26:75-82.
2. FAO. Camel milk, 2008. Retrieved from: http://www.fao.org/ag/againfo/themes/en/ dairy/camel.html
3. Farah Z. Camel milk properties and products. St. Gallen, Switzerland: SKAT, Swiss Centre for Developments Cooperation in Technology and Management 1996.
4. Shabo Y, Barzel R, Margoulis M, et al. Camel milk for food allergies in children. Isr Med Assoc J 2005;7:796-8.
5. Ehlayel MS, Hazeima KA, Al-Mesaifri F, et al. Camel milk: an alternative for cow's milk allergy in children. Allergy Asthma Proc 2011;32:255-8.
6. Miniero R, Mazza GA, Pasqua A, et al. Composizione e potenzialità terapeutiche del latte di cammella. Large Animal Review 2014;20:125-32.
7. Haddadin MSY, Gammoh SI, Robinson RK. Seasonal variation in the chemical composition of camel milk in Jordan. J Dairy Res 2008;75:8-12.
8. Al haj OA, Al Kanhal HA. Compositional, technological and nutritional aspect of dromedary camel milk. Int Dairy J 2010;20:811-21.
9. El-Agami EI, Nawar M, Shamsia SM, et al. Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children. Small Ruminant Research 2009;82:1-6.
10. Kappeler S, Farha Z, Puhan Z. 5'-flanking regions of camel milk genes are highly similar to homologue regions of other species and can be divided into two distinct groups. J Dairy Sci 2003;86:498-508.
11. Hinz K, O'Connor P, Huppertz T, et al. Comparison of the principal proteins in bovine, caprine, buffalo, equine and camel milk. J Dairy Res 2012;79:185-91.
12. Khaskheli M, Arain MA, Chaudhry S, et al. Phisico-chemical quality of camel milk. J Agricolt Soc Sci 2005;2:164-6.
13. Konuspayeva G, Faye B, Loiseau G. The composition of camel milk: a meta-analysis of the literature data. J Food Compos Analys 2009;22:95-101.
14. Stahl T, Sallmann HP, Wenery U. Selected vitamins and fatty acid patterns in dromedary milk and colostrums. J Camel Pract Res 2006;13:53-7.
15. Konuspayeva G, Faye B, Lemarie E, et al. Fatty acid and cholesterol composition of camel's milk in Kazakhstan. Dairy Sci Techn 2008;88:327-40.
16. Shamsia SM. Nutritional and therapeutic properties of camel and human milks. Int J Gen Molec Biol 2009;1:052-8.
17. Farah Z, Rettenmaier R, Atkins D. Vitamin content in camel milk. Int J Vitam Nutr Res 1992;62:30-3.
18. http://www.sinu.it/larn/tab_rias.asp
19. Agamy El, Nawar M. Nutritive and immunological values of camel milk: A comparative study with milk other species. Proc. 2° International Camelid Conference: Agroecons. Camelid Farm. Almaty, Kazakhstan: 8-12 Sept. 2000.
20. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. Allergy 2015;70:963-72.
21. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2014;44:642-72.
22. Terracciano L, Schünemann H, Brozek J, et al. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:316-22.
23. Levy Y, Davidovits M. Nutritional rickets in children with cows' milk allergy: calcium deficiency or vitamin D deficiency? Pediatr Allergy Immunol 2005;16:553.
24. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulae in the complementary feeding period. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:599-606.
25. Novembre E, Leo G, Cianferoni A, et al. Severe Hypoproteinemia in infant with A.D. Allergy 2003;58:88-9.
26. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI), Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
27. American Academy of Pediatrics Commitee on Nutrition. Hypoallergenic Infant Formulas. Pediatrics 2000;106:346-9.
28. Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, et al. Allergenicity of milk proteins hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. Eur J Pediatr 1993;152:760-2.
29. Monti G, Bua A, Rubino M, et al. Camel milk in children with cow milk allergy: is it time for more investigations and less skepticism? Dig Liver Dis 2015;47(Suppl. IV):e265.
30. Al-Hammadi S, El-Hassan T, Al-Reyami L. Anaphylaxis to camel milk in an atopic child. Allergy 2010;65:1622-9.

RIAP
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 51-58

pneumologia

Abitudini alimentari e malattie respiratorie: quale il link?

Elvira Verduci
Marta Brambilla
Benedetta Mariani
Carlotta Lassandro
Francesca Moretti
Sara Vizzuso
Giuseppe Banderali

Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

Abstract

Le abitudini alimentari hanno un ruolo centrale nell'eziopatogenesi delle pneumopatie, fra le quali l'asma e la fibrosi cistica. Un ruolo fondamentale è svolto dal microbiota intestinale che, tramite la sua azione sul sistema immunitario, è in grado di influenzare il rischio di sviluppare patologie infiammatorie a carico dell'apparato respiratorio. È pertanto importante garantire un'adeguata ed equilibrata alimentazione in tutte le epoche della vita, fin da prima del concepimento. La dieta del bambino e della donna (durante la gravidanza e durante l'allattamento) deve garantire un adeguato apporto di macro e di micronutrienti. La dieta mediterranea, un regime alimentare ricco di frutta e verdura ad alto contenuto vitaminico, rappresenta il "paradigma" di una sana alimentazione, che non necessita di integrazioni. Nei primi mesi di vita è fondamentale il contributo del latte materno, in virtù delle sostanze immunomodulanti in esso contenute; il divezzamento dovrebbe essere graduale e non richiedere un timing diversificato, né diete di esclusione in bambini a rischio atopico.

Parole chiave:
obesità, microbiota intestinale, allattamento, allergia, asma

Le abitudini alimentari e i diversi *feeding patterns*, influenzando lo sviluppo e la regolazione del sistema immunitario, sono fattori in grado di contribuire significativamente all'insorgenza e alla progressione di malattie respiratorie. A essere coinvolte sono soprattutto patologie a carattere infiammatorio e allergico, quali ad esempio l'asma.

Rispetto a quanto era noto qualche decennio fa, quando l'analisi degli alimenti era limitata al loro esclusivo *valore nutrizionale*, a oggi è chiaro che essi possono svolgere un *ruolo funzionale* cruciale e contribuire positivamente al benessere della persona: nutrirsi e nutrire in modo adeguato vuol dire porre le basi per prevenire la malattia o, in alcuni casi, modificarne l'andamento [1]. I nutrienti, infatti, sono in grado di modulare l'espressione dei geni (ossia hanno effetti epigenetici), con un conseguente effetto sulla salute futura dell'individuo.

Un ruolo di primo piano nell'insorgenza di malattie respiratorie (soprattutto su base allergica) è svolto dal microbiota intestinale, un complesso sistema di microrganismi che colonizza l'intero canale alimentare, dalla bocca all'ano. Il microbiota intestinale è un ecosistema formato da molte nicchie ecologiche, con diverse specie batteriche (circa 300-500) e una grande quantità di ceppi, assai differenti da individuo a individuo. La distribuzione dei microrganismi non è uniforme lungo il tratto gastrointestinale, ma aumenta progressivamente, concentrandosi a livello del colon, che ospita fino a 10^{12} microrganismi/g di tessuto.

La simbiosi tra genoma dell'uomo e genoma del microbiota ha un ruolo di primo piano nel metabolismo, nel sistema immunitario e nell'espressione genica. Il

Corrispondenza

Elvira Verduci
Clinica Pediatrica
Ospedale San Paolo
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano
E-mail: elvira.verduci@unimi.it

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

microbiota intestinale, infatti, svolge numerose attività metaboliche ed enzimatiche che possono anche compensare funzioni che l'uomo non è in grado di esplicare. Tra queste ricordiamo: formazione della barriera intestinale, resistenza alla colonizzazione da parte di microrganismi patogeni, produzione di acidi grassi a catena corta, produzione di vitamine del gruppo B e K, *cross-talking* con sistema immunitario mucoso e degradazione degli xenobiotici. È recente l'idea che esista un vero e proprio *gut-airway axis* in grado di influenzare la comparsa di malattie respiratorie: il microbiota intestinale è strettamente dipendente dalla dieta dell'individuo, pertanto è ragionevole immaginare che essa possa influenzarne la composizione e, successivamente, l'importante ruolo svolto nel sistema immunitario [2].
Come illustrato nella figura 1, è stato osservato che la colonizzazione orofaringea, all'età di 4 settimane di vita, da parte di Streptococco, Haemophilus, o Moraxella spp si associa ad aumentato rischio di sviluppare wheezing (respiro sibilante) in età pre-scolare (freccia viola); al contrario, una colonizzazione più tardiva (12 mesi di vita) non espone a questo rischio (freccia arancione). In epoca neonatale, inoltre, una disbiosi caratterizzata da aumento di Escherichia coli e Clostridium difficile predispone al futuro di sviluppo di atopia (freccia azzurra) [3].
Un adeguato stile di vita della donna, già prima del concepimento, è essenziale per un corretto sviluppo e un'ottimale crescita del bambino. Nel periodo pre-concezionale, infatti, il buono stato di salute della mamma, il suo stile di vita, la corretta alimentazione influenzano in primo luogo il successo del concepimento e il normale sviluppo embrionale, ma anche e soprattutto la crescita e il benessere del bambino nelle fasi successive della vita. Secondo lo studioso Barker, i primi 1000 giorni di vita di un individuo, che comprendono, idealmente, il periodo che va dal concepimento sino ai primi 2 anni di vita circa, sono un periodo cruciale per l'intera esistenza. In questo periodo, gli organi e i sistemi del bambino sono particolarmente sensibili a stimoli o a insulti precoci, che sono così in grado di "programmare" lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute [4]. Risulta quindi chiaro che la cura dell'alimentazione della futura mamma deve essere intesa come il punto di partenza essenziale per la salute del bambino.
Un recentissimo lavoro supporta il ruolo cruciale della dieta della donna in gravidanza sulla salute futura del nascituro. La malnutrizione della gestante influenza negativamente la crescita del feto, che può avere basso peso alla nascita, condizione associata a patologie croniche come cardiopatie, ipertensione, asma e diabete. Il dato interessantissimo evidenziato da questo lavoro, però, è un altro: in un modello animale, è risultato che una dieta ricca di grassi (soprattutto saturi) favorisce l'infiammazione della placenta, la quale a sua volta predispone a insufficienza placentare e alla successiva restrizione della crescita fetale con, in particolare, inibizione dello sviluppo polmonare. Quest'ultima potrebbe predisporre il nascituro a un aumentato rischio di sviluppare distress respiratorio alla nascita e poi patologia polmonare ostruttiva [5]. Questi dati, per quanto ancora molto recenti e quindi necessitanti di ulteriori studi di conferma, sono molto interessanti, soprattutto se si pensa che molte diete occidentali sono caratterizzate da una elevata assunzione di grassi (*Western diet*).
Sicuramente un settore molto indagato, soprattutto per l'aumento dell'incidenza negli ultimi decenni, è quello delle patologie allergiche.
La dieta della donna in gravidanza e della nutrice poi rappresentano il primo momento critico: diversi studi epidemiologici hanno valutato le possibili associazioni tra dieta materna durante la gravidanza e/o l'allattamento e outcomes del bambino. In particolare, i periodi "critici" sembrerebbero essere il primo e il secondo trimestre di gravidanza.
Regimi alimentari ricchi di frutta e verdura sono associati a una riduzione importante del rischio di sviluppare

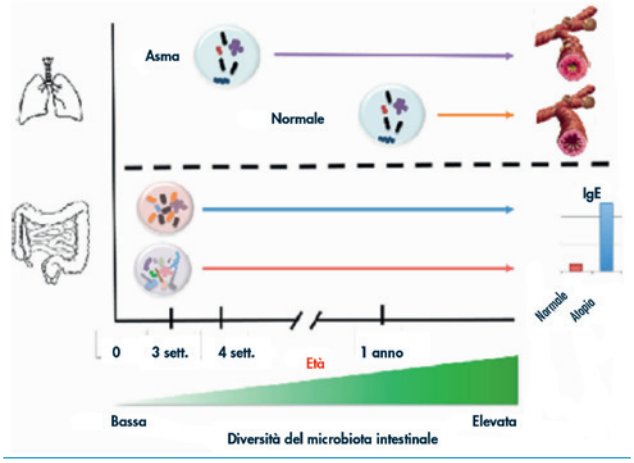


Figura 1. Differenze nella composizione del microbiota intestinale e successivo rischio di sviluppare allergopatie (da Fujimura et al., 2015 [3], mod.).

rinite allergica nel bambino, in particolar modo grazie all'apporto di vitamine E e A contenute in tali alimenti [6].
Una dieta con tali caratteristiche è la dieta mediterranea, i cui principi sono: elevata assunzione di verdura, frutta, legumi, noci e cereali integrali (pasta, riso e altri cereali tra cui orzo e farro), consumo di pesce medio-alto, elevata assunzione di acidi grassi insaturi (olio di oliva), basso intake di acidi grassi saturi e di prodotti caseari, ridotta assunzione di carne, soprattutto rossa, apporto moderato di sale.
Anche la supplementazione con olio di pesce sembrerebbe ridurre il rischio di sensibilizzazione e di dermatite atopica. Al contrario, un elevato consumo di oli vegetali e margarine porterebbe a un maggiore rischio di sensibilizzazione allergica nelle epoche successive [6].
Come emerge da una recente metanalisi, l'assunzione, da parte della mamma, di alcuni micronutrienti (vitamina D, vitamina E, zinco) potrebbe essere efficace nella prevenzione del wheezing infantile; l'effetto sull'asma o su altre patologie a carattere atopico, invece, è inconclusivo. Ad oggi, pertanto, non vi sono ancora sufficienti evidenze scientifiche per indicare specifiche supplementazioni della gestante mirate alla prevenzione di patologie allergiche e respiratorie del bambino [7]. Inoltre, allo stato attuale non vi è sufficiente evidenza scientifica per raccomandare una dieta di esclusione da parte della mamma durante la gravidanza e l'allattamento con il fine di ridurre il rischio di sensibilizzazione allergica e, quindi, indirettamente, anche di patologie respiratorie; per altro, l'eliminazione di determinati alimenti può esporre madre e feto al rischio di gravi carenze nutrizionali, anche legate alle richieste energetiche maggiori necessarie per la crescita e lo sviluppo del feto. Non vi è nessuna evidenza che escludere latte e derivati e uova dalla dieta materna durante la gravidanza protegga il bambino dal rischio di sviluppare, successivamente, un'allergia a tali alimenti [6].
Appare al momento molto più corretto indicare alla donna le basi per una corretta alimentazione, varia ed equilibrata, con l'assunzione di macro e micronutrienti.
Il latte materno è la modalità di alimentazione *normale* per il lattante; i benefici dell'allattamento al seno, sia nel breve che nel lungo termine, sono ben documentati. La prevenzione delle infezioni è uno dei benefici più strettamente correlati al latte materno, essendo in esso contenute sostanze immunomodulanti (immunoglobuline di classe A e G, lisozima, lattoferrina e sostanze ad attività prebiotica, quali galatto-oligosaccaridi).
Focalizzandosi sulle malattie respiratorie, l'allattamento al seno è sicuramente un fattore protettivo: è dimostrato, infatti, che i lattanti allattati al seno in modo esclusivo per almeno 4 mesi hanno un rischio del 72% inferiore rispetto a chi non ha assunto latte materno. Anche la severità di eventuali infezioni del tratto respiratorio è inferiore: per esempio, la gravità (intesa come durata dell'ospedalizzazione e fabbisogno di ossigeno) della bronchiolite è di gran lunga (74%) inferiore in chi è stato allattato esclusivamente al seno per almeno 4 mesi. Anche le infezioni respiratorie superiori, come per esempio l'otite o la rinite, sono meno frequenti nei piccoli che assumono latte materno. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si esprime a favore dell'allattamento al seno nei confronti delle infezioni delle vie respiratorie: viene, infatti, evidenziata una riduzione di morbilità (30%) e di mortalità (60%), oltre che di necessità di ospedalizzazione (50%) [8].
Riguardo il divezzamento l'evidenza scientifica a disposizione non giustifica né di ritardare né di incoraggiare l'esposizione a cibi potenzialmente allergizzanti (latte vaccino, uova, pesce, frutta secca) una volta che l'introduzione di *complementary foods* è iniziata. Tale paradigma è valido in tutti i soggetti, indipendentemente dal rischio atopico. Gli alimenti complementari devono quindi essere introdotti non prima del 4° mese di vita compiuto e, possibilmente, a 6 mesi di vita; una volta iniziata la loro introduzione, inoltre, non deve esserci un timing diversificato per il bambino a rischio e per quello non a rischio, sebbene sia opportuno introdurre gli alimenti solidi durante l'allattamento al seno, se possibile [9].
Nell'ambito delle patologie respiratorie, è sicuramente stimolante soffermarsi sulla relazione fra nutrizione e asma, la patologia respiratoria cronica più frequente in età pediatrica nel mondo occidentale, con una prevalenza del 4,5% in Italia.
L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica; caratteristiche sono l'ostruzione (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico) e l'ipereattività bronchiale, nonché, da un punto di vista istopatologico, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, con rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree.
L'esposizione precoce, nel primo anno di vita, ad alimenti potenzialmente allergizzanti, favorendo la tolleranza alimentare, riduce il rischio di sviluppare atopia nei soggetti predisposti e dunque il realizzarsi della

marcia atopica, il cui culmine è rappresentato dallo sviluppo di asma [6].
Moltissimi studi hanno evidenziato i benefici della dieta mediterranea, soprattutto nel trattamento di malattie croniche, in particolare cardiovascolari e metaboliche. Nei bambini, l'aderenza a questo tipo di dieta sembra infatti avere un effetto protettivo nei confronti di atopia, wheezing e asma. La *Western Diet*, caratterizzata da elevato consumo di cereali raffinati, carne rossa, dolciumi e prodotti ricchi di grassi saturi, invece, si associa a un maggiore rischio di asma, wheezing e iper-reattività bronchiale [1]. Anche in questo caso, il microbiota intestinale sembrerebbe giocare un ruolo di primo piano; in particolare, l'aderenza alla dieta mediterranea si assocerebbe a una "normalizzazione" del profilo microbico [10].
I dati riguardanti l'effetto preventivo dell'allattamento al seno nei confronti dell'asma sono più inconsistenti: alcuni lavori, infatti, hanno riscontrato una minore incidenza di asma all'età di 2-4 anni nei bambini che erano stati allattati al seno per almeno 3 mesi, soprattutto in coloro con familiarità per atopia, altri studi, invece, non hanno dimostrato nessun beneficio effettivo [6].
Il latte materno ha sicuramente un effetto *modulatore* nell'insorgenza delle allergie: questi effetti sono legati ai suoi numerosi componenti (immunoglobuline, citochine quali TGF-β o IL-6, glicoproteine e sieroproteine, oligosaccaridi), in grado appunto di regolare la risposta immunitaria (Cfr Fig. 2) [11]. Per quanto non vi sia una forte evidenza che l'allattamento al seno prevenga la malattia allergica, per i noti benefici a esse associati, l'allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di vita deve essere comunque raccomandato [8].
Un'adeguata nutrizione ha effetti benefici anche sulla funzione del sistema immunitario e quindi sul rischio di sviluppare infezioni respiratorie. I meccanismi mediante i quali i diversi micronutrienti eserciterebbero un effetto protettivo in tal senso sono però ancora poco conosciuti. È sicuramente noto che l'assunzione di alimenti ricchi di sostanze antiossidanti garantisce un effetto benefico sulla salute dell'albero respiratorio; In particolare, la vitamina C, la vitamina E, i flavonoidi e i carotenoidi, contenuti in frutta e verdura e in alcune bevande (vino rosso, thè verde) proteggono le vie aeree dallo stress ossidativo e, pertanto, possono avere un ruolo importante nell'insorgenza o nella prevenzione di malattie dell'albero respiratorio. Gli studi sino a ora condotti non consigliano di supplementare la dieta quotidiana:

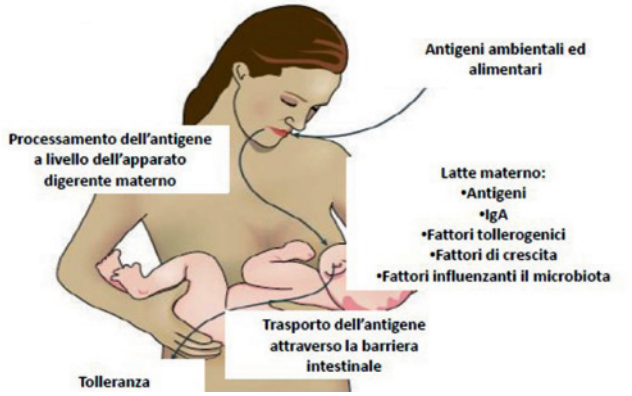


Figura 2. Gli effetti immunomodulanti del latte materno (da Julia et al., 2015 [6], mod.).

è più vantaggioso assumere alimenti ricchi di antiossidanti naturali con la dieta, in quanto si assumono contemporaneamente più nutrienti e, inoltre, si educa il soggetto a uno stile di vita e ad abitudini alimentari più corrette [1].
Numerosi studi hanno dimostrato che la vitamina D non è coinvolta esclusivamente nel metabolismo calcio-fosforo, ma anche in altre attività; i recettori della vitamina D, infatti, sono presenti anche su linfociti (sia B che T), monociti, macrofagi e cellule dendritiche, conferendo a questa sostanza possibili proprietà immunomodulanti. Le principali azioni che la vitamina svolge a livello del sistema immunitario sono: inibizione della funzione dei T-linfociti, soppressione dell'espressione delle citochine Th1 e di IL-17, effetti variabili sulla risposta Th2, promozione dell'attività dei linfociti T-regolatori, induzione della produzione di IL-10 da parte delle cellule dendritiche e dei B-linfociti e di TGFbeta1, stimolazione all'attivazione e alla differenziazione dei macrofagi [12].
Diversi studi hanno messo in evidenza una relazione tra la carenza di vitamina D e il rischio di sviluppare asma o un aumento della sua morbilità (riduzione della funzione respiratoria, aumento della necessità di ricorrere ai farmaci, aumento della frequenza delle esacerbazioni). I meccanismi che potrebbero spiegare questa relazione sono i seguenti: aumento del rischio di infezioni virali respiratorie per ridotta attivazione macrofagica, aumento del rischio di sviluppare atopia (i dati in merito, tuttavia, non sono conclusivi), riduzione della risposta ai corti-

costeroidi inalatori, rallentamento nello sviluppo e nella maturazione polmonare. La vitamina D stimola la sintesi di DNA dei pneumociti di II ordine e la produzione di surfactante e promuove la formazione degli alveoli: in caso di un suo deficit lo sviluppo polmonare nei primi periodi della vita risulta alterato e il rischio di sviluppare asma, anche in forme gravi, è aumentato.
Non c'è a oggi evidenza della necessità di eseguire uno screening per il deficit di vitamina D in tutti i soggetti affetti da asma. È tuttavia ragionevole dosare i livelli ematici della vitamina D nei pazienti, sia bambini sia adulti, appartenenti a categorie a rischio per lo sviluppo di un suo deficit (afro-americani, ispanici, obesi e soggetti che si espongono poco alla luce solare). La supplementazione per via orale potrebbe ridurre l'incidenza e la gravità di infezioni respiratorie in soggetti con ipovitaminosi, sebbene i risultati dei molti studi siano ancora controversi e solo alcuni siano chiaramente a favore di un effetto protettivo della vitamina D. Al momento pertanto non si possono dare specifiche indicazioni riguardo la supplementazione con tale sostanza nell'ottica di prevenire disordini respiratori [1], eccezion fatta per condizioni di ipovitaminosi D documentata [13].
Ferro e zinco sono due micronutrienti coinvolti nel corretto funzionamento del sistema immunitario. La carenza di ferro si associa ad alterazione della secrezione di citochine, a riduzione dell'attività battericida da parte dei macrofagi e a riduzione della proliferazione dei linfociti T; non sembra, però, associarsi a un reale aumento dell'incidenza di infezioni [14]. A tal proposito, una revisione sistematica del 2002 ha dimostrato che la supplementazione con ferro non è efficace nel prevenire le infezioni respiratorie, sia delle alte che delle basse vie aeree [15].
Lo zinco sembrerebbe inibire la replicazione virale e l'adesione intracellulare e potenziare l'immunità di mucosa; potrebbe avere un ruolo quale supporto nel trattamento di infezioni delle vie aeree superiori (ad esempio, il comune raffreddore). Poiché nei paesi industrializzati la carenza di zinco è rara, non vi è indicazione a supplementare in modo estensivo la popolazione [16].
Anche la supplementazione con vitamina A non sembra modificare in modo significativo l'incidenza di infezioni delle vie respiratorie [17], mentre la sua associazione con altri micronutrienti (quali ferro e zinco) potrebbe avere qualche effetto positivo [18].
Per quanto riguarda la vitamina C, micronutriente dotato di importanti funzioni antiossidanti, le attuali conoscenze non ne raccomandano l'uso routinario nell'ottica di prevenzione; infatti, sembra essere efficace più nella riduzione della durata del comune raffreddore che nella riduzione dell'incidenza dello stesso [19].
Da ultimo, il selenio, che esercita attività antiossidante indiretta (mediante l'interazione con altre proteine) e che è in grado di favorire il corretto funzionamento del sistema immunitario; in associazione agli altri micronutrienti, sembra efficace nel ridurre la richiesta di visite mediche per infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica [20].
In generale, comunque, per quanto riguarda micronutrienti e vitamine, sarebbe meglio assicurarne un adeguato intake con la dieta piuttosto che con supplementazioni per via orale.
Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (LC-PUFA n-3) hanno un provato effetto antinfiammatorio in vitro, essendo in grado di inibire la produzione di leucotrieni e prostaglandine a partire dall'acido arachidonico e l'attività di NF-kB, potente fattore di trascrizione ad attività pro-infiammatoria. Inoltre, gli LC-PUFA down-regolano l'espressione di citochine pro-infiammatorie (interleuchina1β, TNFα), riducono l'espressione di molecole di adesione su monociti e macrofagi e riducono la produzione di radicali liberi dell'ossigeno [1]. Tuttavia non ci sono evidenze specifiche che supportino una loro supplementazione in riferimento alla prevenzione o trattamento di malattie respiratorie su base infiammatoria.
Numerose evidenze sperimentali e cliniche indicano che l'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (*Radical Oxygen Species*, ROS) e dell'azoto (*Reactive Nitrogen Species*, RNS), prodotte dalle cellule infiammatorie, svolge un ruolo centrale nella flogosi delle vie aeree e nel generare un danno ossidativo a carico dell'epitelio bronchiale in un soggetto con asma atopico. Le ROS agiscono modulando i segnali intercellulari e l'attività di fattori di trascrizione che sovraintendono l'espressione dei geni che codificano per citochine pro-infiammatorie; le RNS perpetuano e amplificano la flogosi delle vie aeree. Le une e le altre sono fonte di stress ossidativo, ulteriormente aggravato dalla compromissione dei sistemi anti-ossidanti dei polmoni e del sangue, frequentemente presente negli asmatici. Un miglioramento dell'attività anti-ossidante può quindi rappresentare una vincente strategia per ritardare l'insorgenza di asma, rallentarne la progressione e/o attenuarne la gravità. Per tale motivo può essere indicato implementare la dieta del bambino con vitamina C, vitamina E, beta-carotene, selenio e co-

enzima Q10, i cui livelli sierici sono frequentemente ridotti in caso di asma atopico [20].
Un'alimentazione corretta in termini di quantità è essenziale per il benessere dell'individuo: sia gli eccessi alimentari che le carenze possono esporre a gravi conseguenze.
L'obesità, che deriva da uno squilibro tra apporto energetico e dispendio energetico, è una condizione chiaramente associata a numerosi disordini respiratori, tra cui asma e disturbi del sonno. Purtroppo a oggi nel bambino obeso o sovrappeso non si effettua un accurato screening delle possibili complicanze respiratorie, ma è ben noto che l'eccesso di peso può avere effetti deleteri sul benessere delle alte e basse vie aeree.
L'associazione tra asma ed eccesso ponderale è oggetto di numerosi studi condotti in Europa e negli USA già dagli anni Ottanta; nonostante la natura di tale associazione rimanga ancora oggi poco chiara, viene suggerito che l'obesità aumenti non solo il rischio di sviluppare asma sia nei bambini che negli adulti [21], ma anche di sviluppare forme di malattia non controllata [22]. Il "legame" asma-obesità, tra l'altro, sembrerebbe essere sesso dipendente: sia in età scolare che in età adulta, infatti, i soggetti di sesso femminile presentano un rischio maggiore di sviluppare asma rispetto ai coetanei maschi [23].
I meccanismi per spiegare la relazione tra asma e obesità non sono ancora del tutto conosciuti: un primo importante effetto è quello sulla meccanica respiratoria.
Nei soggetti obesi, infatti, si verifica una riduzione delle proprietà elastiche nella parete toracica, che rende i polmoni meno distensibili, con conseguente riduzione della capacità funzionale residua (CFR, ossia la quantità di aria che rimane nei polmoni al termine di una respirazione tranquilla). I soggetti obesi pertanto hanno una caratteristica respirazione a volumi ridotti, che aumenta ulteriormente in caso di iperreattività bronchiale, con incremento della risposta della muscolatura liscia delle vie aeree alla stimolazione parasimpatica e di altri agonisti broncocostrittori.
Da un punto di vista biochimico, la contrazione e il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale, essenziali nel determinare il calibro bronchiale, si verificano attraverso la ciclica interazione dell'actina con la miosina. Durante l'atto inspiratorio le pareti bronchiali si distendono per effetto della trazione esercitata dal parenchima polmonare sullo stroma elastico-connettivale di sostegno e la muscolatura bronchiale si rilascia con la separazione dei ponti actina-miosina: in questo modo l'aria può raggiungere gli alveoli. In un soggetto obeso il volume corrente (VC, cioè il volume di aria inspirato ed espirato a ogni atto respiratorio) è tipicamente ridotto rispetto a quello dei coetanei normopeso, conseguentemente le pareti bronchiali e la muscolatura liscia bronchiale si distendono e si rilasciano, rispettivamente, in misura minore. I ponti di actina e di miosina persistono rendendo la muscolatura più rigida e quindi più difficile da allungare; s'instaura così un circolo vizioso che porta a una progressiva riduzione del rilasciamento muscolare a ogni atto respiratorio [24].
Gli effetti dell'obesità sulla meccanica respiratoria sono sesso-dipendenti. Il trial clinico randomizzato condotto da Lang e colleghi ed eseguito su un campione di 306 bambini di età variabile tra 6 e 17 anni provenienti da 18 Centri di Ricerca Clinica dell'*American Lung Association-Asthma* (ALA-ACRC), ha evidenziato che l'obesità nei bambini maschi si associa a una ostruzione bronchiale (valutata mediante il rapporto VEMS/CVF), più significativa rispetto alle femmine coetanee e di uguale BMI. Questo riscontro potrebbe essere spiegato dai diversi pattern di crescita e sviluppo polmonare e dalla diversa distribuzione del grasso corporeo tra i due sessi. I maschi infatti presentano vie aeree più piccole e una distribuzione prevalentemente tronculare e intratoracica del grasso, che potrebbero giustificare rispettivamente il più frequente riscontro di wheezing e iperreattività bronchiale e la più scarsa funzionalità respiratoria nel sesso maschile [25].
Oltre al fattore meccanico, bisogna ricordare che il tessuto adiposo si comporta come un vero e proprio *sistema endocrino* e secerne delle sostanze ad attività infiammatoria (quali la leptina) che promuovono il rilascio di TNF-α e di citochine pro-infiammatorie che aumentano l'iperreattività delle vie aeree [26].
Grazie a diversi studi di microarray, sappiamo infatti che i geni caratteristicamente espressi dalle cellule adipose di soggetti obesi codificano per molecole pro-infiammatorie (chemochine, elementi del complemento, proteine della fase acuta ecc), complessivamente chiamate adipochine, che potrebbero appunto essere responsabili dello sviluppo di asma e delle sue esacerbazioni. Un importante ruolo in tal senso potrebbe essere svolto anche dall'8-isoprostano e da altri marcatori di stress ossidativo, che sono stati ritrovati elevati nel sangue e nei polmoni di soggetti obesi e asmatici [24].
La leptina è un ormone implicato principalmente nella regolazione dei centri della fame e della sazietà a livello ipotalamico; nell'ultimo decennio è stata dimostrata anche una sua funzione pro-infiammatoria. Lo studio

di Shore e colleghi su topi non obesi ha dimostrato che la somministrazione di leptina esogena è capace di indurre un aumento dell'iperreattività bronchiale indotta da allergene non influendo sull'attività degli eosinofili e delle cellule Th_2, ma probabilmente agendo su sistema immunitario innato. L'adiponectina, invece, è un ormone insulino-sensibilizzante, dotato anche di un'azione anti-infiammatoria; i suoi livelli si riducono nel soggetto obeso. Sempre Shore e colleghi hanno dimostrato che la somministrazione di adiponenctina esogena a topi obesi provoca una soppressione dell'iperreattività bronchiale indotta da allergene, dell'infiammazione delle vie aeree e dell'espressione di citochine Th_2 a livello polmonare [27].
La Tabella I riassume brevemente i possibili meccanismi alla base di tale complessa relazione.
Nel soggetto obeso l'asma può essere aggravata anche dalla presenza di comorbilità. Ad esempio, l'ipertensione arteriosa porta a un progressivo deterioramento della funzione diastolica, fino allo sviluppo di insufficienza cardiaca, che causa congestione del parenchima polmonare. Il conseguente edema peribronchiale riduce ulteriormente il calibro delle vie aeree. Nel paziente iperteso, inoltre, i livelli di endotelina, potente broncocostrittore, sono aumentati [24].
Oltre all'asma, l'eccesso ponderale è un fattore di rischio per la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS): basti pensare che, in età evolutiva, l'incidenza di OSAS è del 6% nei bambini normopeso e del 78% nei bambini obesi. Il deposito di grasso sull'ugola, sul palato molle e a livello della muscolatura di collo e del torace determina una riduzione del calibro delle vie aeree; l'ipossia cronica che ne deriva, a sua volta, è fattore di rischio per steatosi epatica su base non alcolica (*non alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) [28].
Anche la malnutrizione è un fattore di rischio per malattie respiratorie, in particolare per patologie croniche ostruttive; i meccanismi sono meno chiari, ma sicuramente il calo ponderale e la perdita di massa muscolare peggiorano la meccanica respiratoria e, inoltre, lo stress ossidativo è aumentato, a fronte di una maggiore produzione di ROS. La malnutrizione durante la gravidanza, poi, è un fattore di rischio per uno sviluppo non ottimale dei polmoni del feto, con conseguente maggiore probabilità di andare incontro a complicanze respiratorie. In quest'ottica, una supplementazione mirata potrebbe essere di aiuto nel fronteggiare alcuni aspetti della malattia [1].
Nell'ambito di alimentazione e malattie respiratorie, è doveroso fare un accenno alla fibrosi cistica. Quando questa malattia fu scoperta, nel 1938, la maggior parte dei bambini moriva per la malnutrizione conseguente al grave malassorbimento e all'inadeguato intake calorico. Oggi l'aspettativa di vita è notevolmente migliorata anche grazie alla possibilità di ottenere un migliore profilo nutrizionale e, di conseguenza, una migliore crescita. È infatti possibile trattare, mediante l'utilizzo di specifici enzimi sintetici, l'insufficienza pancreatica che porterebbe, altrimenti, al malassorbimento di grassi, proteine, carboidrati, vitamine liposolubili (A, D, E, K) e minerali (in particolare, sodio cloruro e zinco). L'efficacia di queste terapie ha fatto sì che la nutrizione parenterale sia oggi un'opzione molto rara nella gestione del paziente affetto da fibrosi cistica [29].
Molto interessanti sono gli studi di supplementazione con acido docosaesaenoico (DHA) nei soggetti affetti da fibrosi cistica, in virtù delle proprietà immunomodulanti di quest'ultimo. Ad esempio, Alicandro e colleghi hanno notato che i bambini affetti da fibrosi cistica presentano bassi valori di DHA e hanno valutato l'effetto della supplementazione con quest'ultimo per 12 mesi in soggetti di età compresa tra i 6 e i 12 anni. Nonostante l'incremento del DHA plasmatico e la concomitante riduzione del rapporto tra acido arachidonico (AA) e DHA, a favore del secondo, lo studio non ha riscontrato un miglioramento significativo nel numero di esacerbazioni respiratorie e nella funzione polmonare [30].
Allo stato attuale delle conoscenze non è pertanto possibile fornire specifiche indicazioni in merito alla necessità di supplementare questi pazienti con LC-PUFA con l'obiettivo di migliorare l'outcome respiratorio.

Tabella I. Possibili meccanismi che spiegano la relazione tra obesità e asma (elaborazione propria).

Effetti dell'obesità sulla meccanica respiratoria • riduzione di CFR • riduzione di VC • riduzione del calibro bronchiale	Influenze ormonali • leptina • adiponectina • visfatina
Infiammazione sistemica • citochine (TNF α, IL-6) • chemotossine (eotassina, MCP-1) • specie reattive dell'ossigeno • proteine di fase acuta • altri fattori (VEGF)	Comorbilità • dislipidemia • GERD • disordini respiratori del sonno • diabete mellito tipo II • ipertensione arteriosa
Altri fattori (che condividono un'origine comune con l'obesità) • condizioni di vita intrauterina • predisposizione genetica • esposizione alla luce solare • fattori dietetici	

Take home messages

- Le abitudini alimentari e i diversi feeding patterns, influenzando lo sviluppo e la regolazione del sistema immunitario, sono fattori in grado di contribuire significativamente all'insorgenza e alla progressione di malattie respiratorie.
- È recente l'idea che esista un vero e proprio *gut-airway axis*, nell'ambito del quale il microbiota intestinale, condizionando l'attività del sistema immunitario, influenza il rischio di sviluppare pneumopatie, in particolare quelle su base allergica (asma).
- L'allattamento al seno è un fattore protettivo nei confronti di malattie dell'apparato respiratorio. L'introduzione degli alimenti complementari del bambino a rischio non deve prevedere un timing diversificato rispetto a quelli non a rischio, sebbene sia raccomandato introdurre tali alimenti durante l'allattamento al seno, se possibile.
- Un'alimentazione varia ed equilibrata, con adeguato intake di micronutrienti (vitamine e minerali) e macronutrienti riduce il rischio di sviluppare allergopatie e malattie dell'apparato respiratorio. È importante pertanto promuovere una dieta corretta non solo nel bambino, ma anche nella donna in gravidanza e nella nutrice.
- Esiste un'importante relazione tra stato nutrizionale e sviluppo e progresso di pneumopatie croniche, in particolare asma e fibrosi cistica.

Bibliografia

1 Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health – Feature review. Nutrients 2015;7:1618-43.

2 Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. Nature 2007;18:811-8.

3 Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. Cell Host & Microbe 2015 17:592-602.

4 Barker DJP. Developmental origins of chronic disease. Public Health 2012;185-9.

5 Mayor RS, Finvh KE, Zehr J, et al. Maternal high-fat diet is associated with impaired fetal lung development. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;309:360-8.

6 Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. Nature 2015;15:308-22.

7 Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2015. [Epub ahead of print]

8 World Health Organization. Short term effects of breastfeeding. Chapter 6, Respiratory infections, pp. 30-3.

9 Muraro A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014;69:590-601.

10 Letter to the Editor. Mediterranean diet: the missing link between gut microbiota and inflammatory disease. Eur J Clin Nutr 2015;69:1078.

11 Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetics effects of human breast milk. Nutrients 2014;6:1711-24.

12 Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.

13 Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. J Steroid Biochem Mol Biol 2013;136:321-9.

14 Dolellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:119-29.

15 Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. BMJ 2002;325:1142.

16 Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. Ann Nutr Metab 2013;62:19-29.

17 Long KZ, Montoya Y, Hertzmark E, et al. A double-blind, randomized, clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico city, Mexico. Am J Clin Nutr 2006;83:693-700.

18 Chen K, Chen XR, Zhang L, et al. Effect of simultaneous supplementation of vitamin A and iron on diarrheal and respiratory tract infection in preschool children in Chengdu City, China. Nutrition 2013;29:1197-203.

19 Douglas RM, Hemila H. Vitamin C for preventing and treating the common cold. PloS Med 2005;2:e168.

20 Fabian E, Pölöskey P, Kósa L, et al. Nutritional supplements and plasma antioxidants in childhood asthma. Wien Klin Wochenschr 2013;125:309-15.

21 Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:661-6.

22 Global Initiative for Asthma (GINA), 2002. Aggiornamento Agosto 2015.

23 Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1344-9.

24 Stephanie A, Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1087-93.

25 Lang JE, Holbrook JT, Wise RA, et al. Obesity in children with poorly controlled asthma: sex differences. Pediatr Pulmonol 2013;48:847-56.

26 Mancuso P. Obesity and respiratory infections: does excess adiposity weigh down host defence? Pulm Pharmacol Ther 2013;26:412-9.

27 Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. J Allergy Clin Immunol 2005;115:103-9.

28 Nobili V, Cutrera R, Liccardo D. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless obesitty/insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:66-76.

29 Schindler T, Michel S, Wilson AWM. Nutrition management of cystic fibrosis in the 21st century. Nutr Clin Pract 2015;30:488-501.

30 Alicandro G, Faelli N, Gagliardini R, et al. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2013;88:163-9.

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
tre 2016 ▪ 59-62

letto e commentato

da: Luca Pecoraro
U.O.C. di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Policlinico G.B. Rossi, Università di Verona
E-mail: lucapecoraro88@libero.it

Delayed red meat allergy: clinical ramifications of galactose-α-1,3-galactose sensitization

P.H. Stewart, K.L. McMullan, S.B. LeBlanc

Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115:260-264

Introduzione

L'ingestione di carne rossa può essere associata a svariate manifestazioni di natura allergica, quali angioedema, orticaria e anafilassi di tipo ritardato.
Il meccanismo patogenetico sottostante si ascrive ad un meccanismo di natura immunologica mediato da IgE nei confronti dell'epitopo alpha-gal, espresso sulla superficie di glicolipidi e glicoproteine di alcuni mammiferi.
Affinché tale epitopo sia sintetizzato, è necessaria l'espressione del gene 3-galattosiltransferasi; esso codifica per un enzima che partecipa alla sintesi dei carboidrati e delle glicoproteine catalizzando il trasferimento del galattosio dall'UDP-galattosio all'N-acetilglucosammina per formare N-acetillattosammina. Ebbene, i mammiferi nei quali tale epitopo è espresso sono rappresentati da marsupiali, mammiferi non primati, lemuri, scimmie del Nuovo Mondo.
Invece, scimmie e umani, a causa dell'assenza di tale gene nel loro patrimonio genetico, non sintetizzano l'epitopo alpha-gal su glicolipidi e glicoproteine; altresì, il loro sistema immunitario è l'unico in grado di produrre anticorpi anti-alpha-gal di tipo IgM e IgG, anticorpi naturali e in quanto tali non mediatori di reazioni allergiche, peraltro presenti in grande quantità (circa l'1% del totale delle immunoglobuline) negli esseri umani.
La problematica di natura allergologica si rende manifesta nel momento in cui a livello del sistema immunitario prende luogo uno switch isotipico a causa del quale iniziano ad essere prodotte IgE anti alpha-gal. Il trigger iniziale responsabile della sensibilizzazione e della successiva produzione di tali immunoglobuline di classe IgE anti-alpha-gal è rappresentato dal morso di alcune specie di zecca, quali Amblyomma Americanum (presente negli USA), Ixodes ricinius (presente in Europa), Ixodes holocyclus (presente in Australia). L'esatto meccanismo patogenetico è tuttora sconosciuto; responsabili della sensibilizzazione all'epitopo alpha-gal sembrano essere alcune proteine salivari o glicoproteine e glicolipidi presenti nel sangue della zecca responsabile del morso.
Si noti inoltre che IgE anti alpha-gal sono state isolate sia dal siero di pazienti con reazione allergica di tipo ritardato contro la carne rossa sia nel siero di pazienti con reazioni allergica di tipo immediato al cetuximab, anticorpo monoclonale anti-EGFR utilizzato nel trattamento del carcinoma del colon-retto. Il meccanismo patogenetico sottostante risiede nella presenza dell'epitopo alpha-gal nella regione Fab di tale anticorpo monoclonale.
Tale correlazione si è resa evidente grazie a studi epidemiologici che hanno individuato la sovrapposizione delle aree geografiche americane nelle quali si verificano il maggior numero di reazioni allergiche alla carne rossa e al Cetuximab e nelle quali vi è una più alta incidenza di morso da zecca Amblyomma Americanum.

Fisiopatologia

L'epitopo alpha-gal si compone di svariati residui carboidratici che possono essere espressi sulla superficie di cellule presenti nell'epitelio di gatto, cane, mucca e nel latte prodotto da quest'ultima. È possibile quindi riscontrare sIgE anti alpha-gal nel siero di pazienti sensibilizzati a tali mammiferi, ma tale sensibilizzazione non è clinicamente significativa; ne è la dimostrazione il fatto che tali pazienti non vanno incontro alle reazioni allergiche di tipo ritardato, proprie dell'espressione clinica di una vera e propria reazione IgE mediata contro l'epitopo alpha-gal.
Una delle principali teorie finalizzate alla spiegazione del ritardo di diverse ore nell'espressione clinica della reazione allergica ad alpha-gal, nonostante questa sia di tipo IgE mediato, riguarda la lenta tempistica fisiologicamente necessaria per l'assorbimento dei lipidi nel sistema linfatico, previo il loro confezionamento in chilomicroni. Essi contengono anche LDL e VLDL, lipoproteine che esprimono anch'esse l'epitopo alpha-gal sulla loro superficie. È doveroso sottolineare come l'e-

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

spressione di alpha-gal sulla superficie dei chilomicroni sia possibile solo in seguito ad ingestione di alimenti contenenti tale epitopo; infatti, esso non è sintetizzato nell'uomo a causa dell'assenza del gene 3-galattosil-transferasi prima citato. Ebbene, una volta che le cellule che esprimono tale epitopo sulla loro superficie giungono nel sangue, esse vengono riconosciute dalle IgE anti-alpha gal prodotte da un sistema immunitario precedentemente sensibilizzato all'alpha gal stesso a causa di un pregresso morso di zecca; successivamente si avvia la reazione allergica IgE mediata, che causa la degranulazione dei mastociti e l'attivazione dei basofili, quest'ultimo evento dimostrato dalla attivazione della citochina CD63. Nello specifico, sembra che lo sviluppo dei sintomi sia dovuto maggiormente alla degranulazione dei mastociti piuttosto che all'attivazione dei basofili. In ogni caso, l'attivazione dei basofili correla anch'essa con l'inizio della clinica. Il test di attivazione dei basofili può quindi servire come marker per la presenza di alfa-gal nel sangue.
A tale spiegazione metabolica dell'anafilassi di tipo ritardato, si aggiunge l'interpretazione immunopatologica di Cruz: egli sostiene che la risposta immunitaria diretta contro alpha-gal sia protettiva o distruttiva nei confronti dell'ospite a seconda della fonte da cui proviene il contatto con tale epitopo. Nello specifico, in condizioni normali, il sistema immunitario interagisce con il microbiota intestinale; tale stimolazione antigenica continuativa nel tempo darebbe luogo alla produzione di linfociti B, capaci di produrre anticorpi contro alpha-gal. Conseguentemente, quando il microbiota intestinale e il sistema immunitario non sono attivati da stimoli esterni, i linfociti B anti alpha-gal sono quiescenti. Altresì, quando gli xenoantigeni provenienti dalla saliva della zecca ed esprimenti l'epitopo alpha-gal vengono in contatto con il sistema immunitario, si osserva una alterazione di tale equilibrio immunologico; il risultato è lo switch isotipico teso alla produzione di IgE dirette contro alpha-gal, meccanismo responsabile delle reazioni anafilattiche susseguenti [1].
Infine, da annoverare due studi hanno facilitato la comprensione dei meccanismi fisiopatologici della allergia alla carne rossa in maiale e manzo.
Partendo dalla considerazione che il rene di maiale è ricco di alpha-gal e che esso sia conosciuto come il più potente trigger di reazioni anafilattiche di tipo ritardato in seguito ad ingestione di carne rossa, Hilger ha individuato due componenti proteiche presenti sulla superficie dell'epitopo alpha-gal come il sito specifico di legame delle IgE dirette contro alpha-gal: essi sono APN e ACE I; esse sono termo-resistenti e si configurano come la più potente componente allergenica di alpha-gal stesso nella carne di maiale [2].
Riguardo l'allergia alla carne rossa di manzo, utile citare uno studio condotto da Takayashi: egli ha individuato la laminina-gamma-1 e il collagene-alpha-1 (VI), due proteine contenute nell'epitopo alpha gal, come il sito specifico di legame delle IgE anti-alpha gal; esse quindi si configurano come la più potente componente allergenica di alpha-gal stesso nella carne di manzo [3].
Un'ultima considerazione: l'ipotesi fisiopatologica tesa a spiegare l'insorgenza di reazioni anafilattiche di tipo ritardato in seguito ad ingestione di carne rossa è suffragata dall'evidenza che la somministrazione di preparazioni endovenosi contenenti alpha-gal (cetuximab e soluzioni gelatinose colloidali) dia origine a reazioni anafilattiche con esordio più precoce [4].

Diagnosi

La raccolta di una accurata anamnesi è fondamentale nel porre il sospetto di allergia alla carne rossa. Tale patologia può riguardare sia adulti che bambini. Le tipologie di carne rossa conosciute sono rappresentate da Manzo, Maiale, Agnello, Scoiattolo, coniglio, Cavallo, Capra, Carne di cervo, Canguro, Foca, Balena. La peculiarità di tale reazione allergica consiste nell'essere dissimile nella sua tempistica rispetto alle più comuni allergie alimentari, che insorgono in un intervallo di tempo compreso tra 5 e 30 minuti dopo ingestione dell'alimento; raramente si osserva la manifestazione clinica di tali reazioni più tardivamente, ma in ogni caso mai dopo 2 ore dall'ingestione dell'alimento. Invece, l'allergia alla carne rossa si rende manifesta clinicamente in un intervallo di tempo compreso tra 3 ore e 6 ore dopo l'ingestione della carne rossa stessa; la sintomatogia clinica con cui si esprime è rappresentata da orticaria, angioedema o reazione anafilattica.
È proprio questo ritardo temporale a rendere difficile la diagnosi di allergia alla carne rossa; spesso in anamnesi il paziente racconta di essersi destato dal riposo notturno con i sintomi prima citati. Il fatto che non ci sia una rapida correlazione temporale con l'ingestione della carne rossa rende difficile la diagnosi di questo particolare tipo di allergia alimentare. Inoltre, tali pazienti spesso raccontano di aver ingerito la carne rossa per anni e di non essere mai stati soggetti a reazioni allergiche alla carne rossa stessa prima dell'inizio dei sintomi; infine spesso riportano di assumere pollo, tacchino e pesce senza evidenza di reazioni allergiche. Può aiutare nella formulazione della diagnosi la storia di un pregresso morso di zecca (non sempre riconosciuto come tale), appartenente verosimilmente alla specie A Americanum, ricordato dal paziente come una lesione cutanea estremamente pruriginosa con sintomatologia persistente per alcune settimane. La sensibilizzazione successiva al morso di zecca può essere dovuta alla forma adulta della zecca stessa oppure alla sua forma larvale, conosciuta come "seed ticks" o " chiggers" (quest'ultimo termine in realtà si riferisce ad una particolare sottospecie di acari, l'acaro trombiculide, e non all'A. Americanum).
Qualora l'anamnesi sia suggestiva per allergia alla carne rossa, è possibile eseguire test allergologici tesi a studiare tale sensibilizzazione.
In primo luogo, è possibile utilizzare gli estratti presenti in commercio e studiare la sensibilizzazione all'epitopo alpha-gal tramite skin prick test, metodo prick-to-prick e test intradermico: non sono riportati in letteratura dati sul valore predittivo posi-

tivo e il valore predittivo negativo di tali test; in ogni caso il loro valore diagnostico è scarso. Il prick by prick con un impasto appena preparato di carne rossa sembra avere maggiore significatività; il valore predittivo positivo di tale test sembra aumentare quando le sIgE per manzo, agnello e maiale hanno valori molto elevati. La misurazione delle sIgE anti alpha-gal nel siero è disponibile in commercio; nello specifico, elevati valori di sIgE anti alpha-gal sono associati alla diagnosi di allergia alla carne rossa. Altresì, è importante notare che la quantità di sIgE anti alpha-gal non sia correlabile né con la gravità dei sintomi né con la tempistica di insorgenza degli stessi. Inoltre, in alcuni pazienti, la positività di tali sIgE non è correlata a sintomatologia dopo ingestione di carne rossa.
Si aggiunga una ulteriore considerazione laboratoristica: come per altre allergie alimentari, l'allergia alla carne rossa non è associata ad un aumento del valore di triptasi, marker di reazione anafilattica.
Sulla base del meccanismo fisiopatologico descritto, si è tentato di supportare la diagnosi di allergia alla carne rossa tramite l'eventuale positività di uno skin prick test con cetuximab: attualmente non esistono evidenze sulla significatività laboratoristica di tale test.
Il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare è rappresentato dal challenge orale con l'alimento sospetto. Questo approccio non è però raccomandato nella diagnosi di allergia alla carne rossa. La motivazione di ciò risiede nella difficoltà di monitorare il paziente per almeno 6 ore dopo l'ingestione della carne rossa; inoltre, un paziente con storia di lesioni orticarioidi dopo l'ingestione di tale tipologia di carne, potrebbe presentare una reazione anafilattica durante il challenge.
È possibile in ogni caso un approccio alternativo: Fisher ha proposto un protocollo teso alla realizzazione di un test di provocazione orale finalizzato alla valutazione della sensibilità individuale all'ingestione di carne rossa in pazienti con nota allergia alla carne rossa stessa. L'obiettivo di tale challenge orale è la stima della rilevanza clinica di vari cofattori, quali l'acido acetilsalicilico (1.000 mg) e l'alcool (500 birra ml o 250 ml di vino), assunti un'ora prima del consumo di carne. Per lo stesso motivo, tali pazienti sono stati sottoposti esercizio fisico (20 minuti su un cicloergometro) un'ora dopo il consumo di carne. Partendo dalla considerazione che solo pochi pazienti con allergia alla carne rossa diventano vegetariani, la finalità di tale challenge consiste nel predisporre una strategia dietetica individuale per ciascun paziente. Infatti la maggior parte individui allergici alla carne rossa riescono a prevenire l'instaurarsi di ulteriori episodi anafilattici riducendo la quantità di carne rossa nella loro dieta e aumentando il consumo di alimenti privi di alfa-gal, quali pollame e pesce [5].
L'allergia alla carne rossa si configura così come una diagnosi di presunzione: nel caso tale diagnosi sia fondata, si osserveranno alti titoli di sIgE dirette contro l'epitopo alpha-gal e contro manzo, agnello e maiale. Le sIgE contro pollo, tacchino e pesce risulteranno invece negative.
Incidentalmente, a causa della cross-reattività propria dell'epitopo alpha-gal prima descritta, è possibile trovare sIgE positive per cane, gatto e latte vaccino.

Diagnosi differenziale

Qualora l'alimento sospetto fosse rappresentato dalla carne di maiale, la cat-pork syndrome è la prima diagnosi differenziale da prendere in considerazione. Essa è dovuta ad una cross-reazione esistente tra la forfora del pelo di gatto e la carne di maiale. Si verifica in pazienti che inizialmente mostrano sensibilizzazione verso la sieroalbumina presente nella forfora del pelo di gatto e che nel corso della vita sviluppano cross-reattività verso la carne di maiale. È associata alla comparsa di una reazione IgE mediata entro 30 minuti dall'assunzione della carne di maiale; il meccanismo patogenetico non è rappresentato da una reazione immunitaria di tipo immediato contro alpha-gal, bensì contro la sieroalbumina presente nella forfora del pelo di gatto. Si noti, altresì, che le sIgE contro alpha-gal e le altre tipologie di carne rossa sono negative.
Il latte vaccino e la gelatina rappresentano allergeni alimentari che possono essere collegati a comparsa di sensibilizzazione nei confronti dell'epitopo alpha-gal.
Riguardo il latte vaccino, a causa della cross-reattività sopra citata, la presenza di sIgE positive per alpha-gal può associarsi alla presenza di sIgE per latte vaccino. Quando ciò accade, il 58,3% dei pazienti dimostra tolleranza verso l'ingestione di latte vaccino, mentre il 41,7% riporta una sintomatologia di natura allergica dopo la sua ingestione.
Riguardo le gelatine, in Australia è riportato che la maggior parte dei pazienti allergici alla carne rossa sia sensibilizzata alla gelatina bovina, sebbene solo la minoranza di questi dimostri sintomi clinici. La diagnosi di sensibilizzazione alla gelatina è posta mediante test intradermico con gelatina colloide; skin prick test con estratto commerciale e test in vitro dimostrano bassi livelli di sensibilità e specificità.
Si noti che non esiste cross-reattività tra gelatina di origine animale e gelatina di origine ittica.
La gelatina animale è contenuta in diversi alimenti e spesso rappresenta il trigger nascosto di reazioni allergiche altrimenti classificate come idiopatiche. Inoltre, essa può essere contenuta sotto forma di gelatina colloidale in preparazioni endovenose e vaccini. L'orientamento attuale è di evitare l'esposizione a preparati di gelatina colloidale in tutti i pazienti con allergia nota a carne rossa. Pinson ha pubblicato un case-report in cui ha dimostrato come un suo paziente con nota allergia alla carne rossa e sIgE elevate per alpha-gal sia riuscito a tollerare l'iniezione di un vaccino contenente gelatina colloidale. Nello specifico, tale paziente mostrava uno skin prick test negativo per gelatina e vaccino e un test intradermico negativo al vaccino; egli inoltre non aveva mai condotto una dieta di esclusione tesa all'eliminazione delle gelatine animali [6].

Trattamento

Il trattamento per l'allergia alla carne rossa consiste nell'assoluto divieto di introduzione di tutte le carni rosse e nel portare con sé un autoiniettore di adrenalina.
Tale astensione dai cibi carnei e rossi vale sia per la carne cruda che per la carne cotta, in quanto la cottura non degrada l'epitopo alpha-gal, responsabile della reazione immunomediata.
Non confermata l'evidenza che alcuni pazienti possano tollerare piccole quantità di carne in base al suo taglio e alla sua quantità.
Da evitare assolutamente il consumo di organi di mammiferi possessori di carne rossa; reazioni anafilattiche severe sono state riportate in seguito all'ingestione di rene di maiale.
Qualora il paziente tollerasse l'assunzione di prodotti caseari e di prodotti contenenti gelatina colloide (compresi dolciumi contenenti gelatina), egli può liberamente assumerli. In ogni caso, qualora l'assoluta astensione dal consumo di carne rossa non facesse regredire la sintomatologia allergica del tutto (un esempio potrebbe essere la ripetuta presenza di sintomi gastrointestinali diverse ore dopo il pasto), occorre prendere in considerazione la possibile coesistenza di una misconosciuta sensibilizzazione al latte vaccino o alla gelatina animale; considerare in questo caso la loro astensione nella dieta.
La prognosi della allergia alla carne rossa è al momento sconosciuta; non esistono, infatti, studi significativi che correlino la diminuizione del titolo delle sIgE dirette contro alpha-gal ad una remissione della sintomatologia. L'unica forma di prevenzione primaria conosciuta finalizzata alla prevenzione della sensibilizzazione ad alpha-gal è intraprendere comportamenti atti ad evitare la puntura delle zecche.
Si sottolinea altresì il comportamento da tenere in pazienti con nota allergia alla carne rossa necessitanti di una terapia con Cetuximab; si ritiene che un titolo di sIgE dirette contro alpha-gal > 0,35 IU/mL sia correlabile all'insorgenza di reazioni immunomediate di natura allergica in seguito ad assunzione di Cetuximab. È necessario quindi usare un trattamento chemioterapico alternativo.

Conclusioni

La diagnosi di allergia alla carne rossa mediata da IgE dirette contro l'epitopo alpha-gal è da prendere in considerazione nei pazienti con orticaria, angioedema, anafilassi di tipo ritardato; tale sintomatologia si sviluppa da 3 a 6 ore dopo l'ingestione di carne rossa. Al fine di rendere fondato il sospetto di questa patologia, ricercare sempre nell'anamnesi una storia di esposizione a puntura di zecca.
Un corretto approccio diagnostico iniziale comprende l'ottenimento di livelli di sIgE dirette contro alfa-Gal e i livelli di sIgE dirette contro le specifiche carni rosse.
L'unica terapia al momento conosciuta è l'astensione di carne rossa dalla dieta; un autoiniettore di adrenalina deve essere sempre prescritto.
Infine, da sottolineare che il percorso diagnostico-terapeutico non termina con il divieto assoluto di introduzione di cibi carnei e rossi; qualora la sintomatologia di natura allergica fosse ancora presente (un esempio potrebbe essere la ripetuta presenza di sintomi gastrointestinali diverse ore dopo il pasto), occorre prendere in considerazione la presenza di una misconosciuta sensibilizzazione al latte vaccino o alla gelatina animale; considerare in questo caso la loro astensione dalla dieta.
In tal caso, porre attenzione a fonti di gelatina presenti in vaccini, capsule, compresse e supposte e impianti[4].
Nei rari pazienti con nota allergia alla carne rossa che necessitano di una terapia con Cetuximab, si ritiene che un titolo di sIgE verso alpha-gal > 0,35 IU/mL sia correlabile all'insorgenza di reazioni immunomediate di natura allergica dopo assunzione di Cetuximab. È necessario quindi usare un trattamento chemioterapico alternativo.

Bibliografia

1 Cruz AC, Regulation of the immune response to α-Gal and vector-borne diseases. Trends Parasitol 2015;31:470-6.

2 Hilger C, Fischer J, Swiontek K, et al. Two galactose-a-1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. Allergy 2016; DOI: 10.1111/all.12835.

3 Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, et al. Laminin c-1 and collagen a-1 (VI) chain are galactose-α-1,3-galactose–bound allergens in beef. Allergy 2014;69:199-207.

4 Mullins RJ. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-α-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1334-42.

5 Fisher J, Biedermann T. Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. J Dtsch Dermatol Ges 2016;14:38-43.

6 Pinson ML, Waibel KH. Safe administration of a gelatin-containing vaccine in an adult with galactose-α-1,3-galactose allergy. Vaccine 2015;33:1231-2.