



Pediatria

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



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

Segreteria Scientifica

Pasquale Comberiatì

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Marzia Duse

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Past President

Roberto Bernardini

Tesoriere

Giuseppe Baviera

Consiglieri

Elena Galli, Ahmad Kantar,
Diego Peroni, Annarosa Soresina

Segretario

Enrico Properzi

Revisori dei conti

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

Edizione

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300

info@pacineditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacineditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager

Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacineditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi

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

Segreteria scientifica

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

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

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

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su www.facebook.com/pacinimedica

uno 2017 ■ anno XXXI

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi	1
--	---

dermatologia

Ruolo dei galenici nei trattamenti topici della DA: proprietà, formulazioni e compliance dei pazienti

Iria Neri, Beatrice Andrenacci, Annalucia Virdi, Giampaolo Ricci	2
--	---

immunologia

Approccio diagnostico ai difetti della risposta anticorpale

Viviana Moschese, Tiziana Lorenzini, Loredana Chini, Simona Graziani e a cura della Commissione di Immunologia della SIAIP: Baldassarre Martire, Clementina Canessa, Fabio Cardinale, Davide Montin, Viviana Moschese, Melengu Taulant, Alberto Tommasini, Raffaele Badolato	8
--	---

allergologia

Le allergie gravi in età pediatrica: messa a punto sulle terapie innovative

Giovanni B. Pajno, Ulrich Wahn, Antonella Muraro	19
--	----

ALLERGIA ALLA FRUTTA A GUSCIO: approccio diagnostico

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Stefania Arasi, Carla Mastrorilli, Simona Barni, Davide Caimmi, Pasquale Comberiati, Lucia Diaferio, Umberto Pelosi, Francesco Paravati	23
--	----

allergologia

Stafilococco aureo e dermatite atopica

Nunzia Maiello, Giampaolo Ricci, Francesca Cipriani, Elena Galli	27
--	----

allergologia

Studio retrospettivo sull'allergia alla frutta secca in Italia: dati epidemiologici e clinici nella regione Marche

A cura del Gruppo di Studio SIAIP - Marche

Lucia Liotti, Luciana Migliozi, Annamaria Bianchi, Chiara Pettinari, Palmina Cristofanelli, Annalita Mancini, Maria Pia Forciniti, Fabrizio Franceschini	35
---	----

caso clinico

Tosse secca incessante in corso di wheezing: cosa può nascondere?

Marcella Gallucci, Emanuela di Palmo, Luca Bertelli	40
---	----

letto e commentato

da: Simona Barni

Randomized controlled trial of early regular intake to prevent egg allergy

D.J. Palmer, T.R. Sullivan, M.S. Gold, S.L. Prescott, M. Makrides	43
---	----





Cari Amici,

con questo primo numero del 2017 vi sono alcune novità che, nel nostro intento, dovrebbero rendere più attrattiva la nostra rivista!!

In primo luogo abbiamo deciso di inserire al centro della rivista un inserto, staccabile, dedicato alla diagnostica molecolare per la frutta secca.

Questo argomento rappresenta uno dei più complessi capitoli di un ambulatorio allergologico, sia per la difficoltà nell'effettuare i challenge alimentari, che per le situazioni dubbie, in particolare per la decisione sulla prescrizione della adrenalina autoiniettabile.

Sullo stesso argomento troviamo il lavoro dei nostri amici delle Marche che ci portano la loro esperienze e le loro perplessità.

In questo numero ospitiamo un contributo importante di due presidenti dell'EAACI, Ulrich Wahn e Antonella Muraro, che ci propongono le novità sulle terapie innovative nei confronti delle manifestazioni allergiche gravi.

È necessario conoscere sempre meglio le funzioni e le attività dei farmaci biologici, ancora poco utilizzati nella pratica quotidiana, e che potrebbero fornire soluzioni impensate quando non abbiamo soluzioni da proporre ai nostri pazienti.

Non possiamo non menzionare il lavoro della precedente commissione Immunologia, che non aveva trovato spazio nel numero precedente: "Approccio diagnostico ai difetti della risposta anticorpale": costituisce un metodo ragionato per muoversi di fronte ad un bambino con sospetto deficit immunologico. Lo Stafilococco Aureo è sempre più importante nella patogenesi della dermatite atopica: una sintesi precisa e particolareggiata sulle nuove acquisizioni ci è offerto dal lavoro di Nunzia Maiello ed altri membri della Commissione sulla dermatite atopica guidata da Elena Galli.

Un'altra novità è la ricomparsa di una sezione sui Casi Clinici. Questa rubrica, insieme a Letto e Commentato, che in questo numero è stato brillantemente fatto da Simona Barni, costituisce una palestra per i giovani, con contributi stringati ma stimolanti: attendiamo l'arrivo di molte proposte.

Ci auguriamo che queste piccole novità possano rendere più interessante la rivista e rappresentare uno stimolo culturale per tutti, non solo per i giovani.

Giampaolo e Salvatore



Ruolo dei galenici nei trattamenti topici della DA: proprietà, formulazioni e compliance dei pazienti

Iria Neri¹
Beatrice Andrenacci²
Annalucia Virdi¹
Giampaolo Ricci²

¹ UO di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, ² UO di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, S. Orsola Malpighi, Università di Bologna

Parole chiave:
**galenici, dermatite atopica,
compliance**

Abstract

Per una corretta ed efficace gestione della Dermatite Atopica (DA), l'applicazione quotidiana o pluriquotidiana di trattamenti topici è di vitale importanza. L'aderenza terapeutica agli stessi è tuttavia generalmente bassa e tende a decrescere nel tempo. Le proprietà cosmetiche delle preparazioni topiche giocano un ruolo cruciale nell'influenzare la compliance dei pazienti, specialmente nell'età pediatrica. Il presente articolo descrive le principali risorse galeniche attualmente disponibili e suggerisce quali formulazioni privilegiare nei pazienti pediatrici con DA, tenendo conto degli effetti desiderabili, dell'interazione con i principi attivi e delle preferenze individuali.

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico recidivante, caratterizzata da un iniziale difetto della barriera epiteliale. Le tipiche lesioni, intensamente pruriginose, nella fase acuta sono caratterizzate da *eritema*, *papule*, *vescicole* e *croste*, nella fase subacuta da lesioni squamo-crostose su base eritematosa e nella fase cronica da progressivo ispessimento della cute (lichenificazione). In età pediatrica la prevalenza stimata della patologia varia dal 10 al 20%¹: le manifestazioni cliniche possono esordire sin dai 3 mesi di vita, protrahendosi talora fino all'età adulta e ponendo quindi la necessità di **efficaci trattamenti a lungo termine**.

La gestione terapeutica della DA spesso richiede il concomitante uso di emollienti ed antinfiammatori topici², con uno schema terapeutico a step da modularsi secondo l'intensità e la severità dei sintomi (Tab. I).

L'uso quotidiano di emollienti è raccomandato sia nelle fasi acute che nelle forme croniche, grazie alla loro capacità di contrastare la xerosi e di mantenere i risultati raggiunti attraverso il trattamento con steroidi topici. Lo scopo degli emollienti è di idratare la pelle e di ripristinare la barriera cutanea.

Nella DA l'aderenza ai trattamenti topici è ancora bassa e decresce nel singolo paziente nel corso degli anni, per vari motivi (severità e visibilità delle manifestazioni, entità degli effetti collaterali, schemi terapeutici complessi o troppo generici).

Un ruolo importante è giocato dalle proprietà cosmetiche dei galenici nelle preparazioni topiche⁴⁻⁷: l'applicabilità di un prodotto, l'odore, l'untuosità e la sua natura occlusiva possono influenzare profondamente l'aderenza alla terapia, nell'età adolescenziale ed ancor più in quella infantile. È quindi fondamentale non solo educare il paziente e sottoporlo a stretto monitoraggio, ma anche

Corrispondenza

Iria Neri
UO di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, S. Orsola Malpighi, Università di Bologna
E-mail: iria.neri@aosp.bo.it

Tabella 1. Step terapeutici nella gestione della dermatite atopica in età pediatrica (da Wollenberg et al., 2016³, mod). Per ogni step sono possibili opzioni terapeutiche aggiuntive come antisettici e antibiotici in caso di sovrainfezioni. Riconsiderare la compliance e la diagnosi se la terapia non ha effetto.

Terapia di fondo	Emollienti 1 v/die + profilassi ambientale/comportamentale dipendente dall'eziologia (evitamento di allergeni, specie ambientali)
Lieve (SCORAD < 25)	Terapia di fondo + corticosteroidi topici (TCs) di potenza bassa/media
Moderata-severa (SCORAD 25-50)	Terapia di fondo + TCs di potenza media/alta o inibitori topici della calcineurina
Severa (SCORAD > 50)	Terapia di fondo + TCs di potenza media/alta + terapia sistemica (ciclosporina A, azatioprina, PUVA)

privilegiare l'uso delle formulazioni galeniche più adeguate che tengano conto degli effetti sulla pelle, dell'interazione con il principio attivo e, non da ultimo, delle preferenze individuali.

Tipi di veicolo nelle formulazioni topiche

Un **veicolo** è definito dal tipo di preparazione e dagli eccipienti che possono essere introdotti in un trattamento topico allo scopo di incrementarne efficacia, tollerabilità ed applicabilità, adattando la terapia alle caratteristiche della cute o delle lesioni.

I veicoli possono essere distinti sulla base della loro polarità, delle proprietà reologiche e delle caratteristiche fisico-chimiche.

Le **basi idrofiliche** sono impiegabili come co-solventi nei sistemi acquosi o nei sistemi anidri come gli unguenti idrofilici. Comprendono acqua purificata, alcoli idrosolubili (*etanolo, isopropanolo*) ed alcoli polivalenti con funzione di umettanti (*glicerolo, propilen glicole propilenico, sorbitolo*). Le concentrazioni di etanolo, isopropanolo e glicole propilenico nella fase acquosa di una preparazione non dovrebbero eccedere il 20%, per evitare di interferire con l'assorbimento del principio attivo.

Le **basi idrofobiche** constano di composti organici insolubili in acqua, sono tendenzialmente occlusive, comprendono: idrocarburi (*vesellina, paraffina*); lipidi moderatamente polari come la cera e gli esteri della cera fluida (*isopropil miristato, etilexil palmitato*); trigliceridi a media catena e oli di silicone (*dimetilsiloxano, metilsiloxano ciclico, fenil metil polisiloxano*), che avendo

per gruppo funzionale il poliorganosiloxano diffondono molto bene.

Gli **emulsionanti** vengono utilizzati per stabilizzare le emulsioni, miscele termodinamicamente instabili formate da due liquidi immiscibili.

Le **sostanze gelificanti** sono macromolecole organiche capaci di aumentare la viscosità di una soluzione, incrementando così la deposizione di prodotto. I principali gelificanti sono gli acidi poliacrilici sintetici ed i derivati della cellulosa semisintetica (*sodio carmellosio, idrossietil cellulosa*).

I **conservanti** sono sostanze ad azione antibatterica, includono parabeni, acido sorbico, benzilalcoli e feniletalcololi e sono potenzialmente allergizzanti.

Gli **antiossidanti** evitano che i lipidi insaturi contenuti nelle preparazioni risentano dell'esposizione a luce, aria e calore. I principali sono rappresentati dal butildrossianisolo, l'idrossitoluene butilato, l'alfatocoferolo e gli esteri dell'acido ascorbico (*ascorbile palmitato*).

Tipi di formulazioni topiche

Per orientarsi meglio nella scelta tra diverse preparazioni, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha identificato otto formulazioni topiche, distinte sulla base della viscosità, della polarità e della natura liquida o semisolida⁸; possiamo così distinguere soluzioni, sospensioni, emulsioni, paste, gel, unguenti, creme ed "altro". Ciascuna formulazione può essere addizionata di veicoli conservanti, antiossidanti, stabilizzanti o emulsionanti.

Le **soluzioni** sono preparazioni liquide a fase singola. Le più utilizzate hanno natura idrofila, sono facili da

distribuire e non lasciano residui, ma possono evocare una sensazione di dolore pungente o incrementare la secchezza cutanea a causa della base alcolica. Contengono come solventi acqua, etanolo o isopropanolo, e possono essere addizionate di umettanti come il glicerolo. Le soluzioni ad alta concentrazione alcolica possono però provocare secchezza o bruciore.

Le **sospensioni** sono lozioni caratterizzate da bassa viscosità, ragion per cui tendono a sedimentare rapidamente e devono essere agitate prima dell'applicazione. Addizionate di sostanze che ne incrementano la viscosità (*bentonite, eteri di cellulosa*) si trasformano in paste idrofiliche.

Le forme lipofiliche contengono in olio una dispersione di pigmenti inorganici come l'ossido di zinco, il talco o il diossido di titanio, ed eventualmente farmaco disciolto o sospeso.

Nelle sospensioni idrofiliche gli stessi pigmenti sono insolubili e rimangono depositati come sottile strato dopo che il solvente è evaporato, ragion per cui vengono dette "polveri liquide". L'adesione dei pigmenti incrementa aggiungendo polioli che non evaporano (*glicerolo, glicole propilenico*).

Le **emulsioni** sono date dall'insieme di due liquidi immiscibili, che definiscono rispettivamente una fase idrofila ("fase acquosa" o "fase W") ed una fase lipofila ("fase oleosa" o "fase O"). L'aspetto di questi preparati è bianco-latteo. Entrambi i liquidi costituenti possono rappresentare la fase dispersa/interna e la fase continua/esterna, permettendo così di definire emulsioni lipofiliche acqua-in-olio (emulsioni W/O) ed emulsioni idrofiliche olio-in-acqua (O/W).

Le emulsioni lipofiliche W/O sono formate da una fase acquosa dispersa entro la fase lipidica: hanno un alto contenuto in olio (fino al 70%) e sono stabilizzate da emulsionanti lipofili. Poiché lasciano un film oleoso sulla cute sono meno gradite ai pazienti.

Le emulsioni O/W constano di una fase interna di liquido organico dispersa entro una fase continua d'acqua: sono perciò facilmente spalmabili e vengono rapidamente assorbite senza lasciare residui indesiderati sulla cute. Più la fase interna ha bassa concentrazione, più la consistenza è acquosa. Esistono emulsioni che contengono il 70% di acqua, sono molto gradite al paziente perché hanno anche un effetto rinfrescante.

Le emulsioni con un più alto contenuto d'acqua vengono dette **lozioni**: possono avere una base alcolica o idrica e si caratterizzano per la grande versatilità, po-

tendo essere utilizzate per tutti i tipi di pelle. Trovano particolare applicazione a livello del cuoio capelluto e nelle aree pilifere come ascelle ed inguine. Le lozioni vengono assorbite molto rapidamente, ma hanno scarso potere idratante.

Le **paste** contengono componenti solide ad alta concentrazione, finemente disperse nelle basi. Le più frequentemente utilizzate sono le paste idrofobiche, che contengono ossido di zinco e pigmenti inorganici in un lipogel.

I **gel**, grazie al loro alto contenuto in acqua, hanno un effetto rinfrescante e risultano perciò molto graditi ai pazienti, che ne continuano l'impiego anche per tempi prolungati. L'effetto è inoltre raggiunto rapidamente.

Gli **unguenti** sono preparazioni semisolide (balsami o pomate) caratterizzate da un alto contenuto di grassi rispetto all'acqua, alta potenza e grande penetrazione. Incrementano fortemente l'idratazione cutanea, senza richiedere l'aggiunta di conservanti. Nonostante siano particolarmente efficaci nel trattamento di pelli molto secche, trovano scarsa aderenza nei pazienti per la loro untuosità.

Gli unguenti più idrofobici assorbono solo piccole quantità d'acqua; contengono vasellina, paraffina, oli vegetali, grassi animali, cere, gliceridi sintetici o polialchilsiloxani.

Addizionati di opportuni emulsionanti (*alcoli della lana, esteri del sorbitano, monogliceridi, acidi grassi solfati, polisorbati o macrogol cetostearil etere*), altri unguenti possono creare emulsioni W/O o O/W, assorbendo così più acqua.

Infine, gli unguenti più idrofili, detti unguenti "fat-free", contengono basi ben miscibili con l'acqua (polietilen glicole) e quindi appropriate quantità d'acqua.

Le **creme** sono preparazioni multifase caratterizzate da una fase lipofila ed una acquosa: poiché contengono più acqua degli unguenti sono meno irritanti e più facilmente spalmabili. Hanno proprietà emolliente e possono essere applicate su vaste aree corporee, anche in pazienti con pelli secche o sensibili, trovando particolare indicazione nel trattamento delle aree intertriginose nelle fasi acute e subacute. A seconda delle componenti possono essere idrofobiche, idrofiliche o anfifiliche.

Le creme idrofobiche ("creme ricche") sono sostanze oleose molto diffusibili che creano una barriera protettiva sulla cute, riducono la perdita idrica, sono buone formulazioni per la somministrazione di farmaci lipo-

solubili nei pazienti con pelli normali o non particolarmente grasse.

Le creme idrofiliche sono creme acquose con una fase esterna idrofila che favorisce la penetrazione del farmaco entro la cute e sono particolarmente indicate nel trattamento di lesioni secche. Determinano un lieve incremento nell'idratazione.

Le creme anfifiliche hanno infine struttura bicoerente: la fase lipofila e quella idrofila sono entrambe continue e non possono essere distinte. Questo tipo di creme può essere diluito sia con acqua che con lipidi. L'ultima categoria prevista dalla FDA include tutte le restanti formulazioni: aerosol, polveri, cerotti, schiume, shampoo e spray.

Le **schiume** sono di facile applicazione e si asciugano rapidamente con minimi residui dopo l'uso. Poiché diffondono facilmente sono indicate nel trattamento di aree estese, ma possono dare bruciore, rossore e prurito.

Gli **shampoo** evocano limitati effetti locali grazie al ridotto contatto con la cute, potendo quindi essere utilizzati anche per estesi periodi. Anche in questo caso, la soddisfazione e l'aderenza dei pazienti è alta.

Gli **spray** permettono di trattare ampie aree, ma mancano di fluidità e possono dare secchezza e bruciore.

Le **polveri**, particelle solide secche di finezza variabile, contengono una o più sostanze attive, eventualmente addizionate di eccipienti e coloranti. A livello dello strato corneo ostacolano il passaggio d'acqua, riducendo l'eccessiva idratazione.

Genericamente, perché una preparazione topica sia accettata deve non ungere, avere rapido assorbimento ed un buon contenuto idrico; lo scarso contenuto in acqua dà infatti alla formulazione un odore più intenso, un aspetto lucido e granuloso ed un effetto maggiormente occlusivo, con persistenza di un film bianco dopo l'applicazione. Per questa ragione vanno preferite formulazioni "olio in acqua", caratterizzate da una fase idrofila esterna. È anche importante che la preparazione contenga quanto necessario al minimo dosaggio possibile, perché il prodotto sia contemporaneamente efficace e sicuro.

La scelta del veicolo nelle formulazioni topiche: regole generali

Nell'allestimento finale di un topico bisogna rammentare che **il veicolo esercita un effetto sulla cute anche in**

assenza di farmaco: le sostanze con contenuto prevalentemente idrico esercitano ad esempio un'azione rinfrescante e contrastano l'essudazione, mentre le basi idrofobiche hanno un effetto occlusivo ed influenzano la funzione di barriera.

Il tipo di base va accuratamente selezionato **a seconda della severità della patologia, ad esempio nella dermatite atopica** (Figg. 1-3):

1. nelle fasi acute della patologia è indicata l'applicazione di bendaggi umidi o l'uso di lozioni, emulsioni O/W o creme ad elevato contenuto di acqua;
2. nelle forme subacute andrebbero invece privilegiate le emulsioni W/O;
3. nelle forme croniche con ipercheratosi è ideale l'uso di creme idrofobe o unguenti a base di idrocarburi (vaselina, paraffina,...).

La scelta della formulazione più opportuna dipende dalla sede da trattare, ricordandosi di applicare "l'umido sull'umido": per ogni sede andrà considerata la facilità d'applicazione del preparato e la sua rimovibilità, preferendo, ad esempio, idrogel, unguenti o soluzioni idrofiliche e lozioni per il trattamento di zone pelose e del cuoio capelluto.

Molta attenzione dovrà essere posta poi alla **natura del galenico**, evitando ad esempio di mescolare basi W/O e basi O/W.

Effetti biofarmaceutici nelle formulazioni topiche per la DA

Quando applicate ad un preparato topico, le misure galeniche devono essere finalizzate ad ottenere una **sovrasaturazione del farmaco**, in modo da aumentare il gradiente di concentrazione per la diffusione e di conseguenza la penetrazione senza interrompere lo strato corneo.

Nel trattamento della DA, il sistema farmaco-veicolo deve essere formulato in modo da ottenere un ripristino della **funzione di barriera**, un'azione **antinfiammatoria** ed un aumento dell'**idratazione cutanea** con modulazione dell'**assorbimento percutaneo**, il tutto adeguando il veicolo a seconda del sito di applicazione e del principio attivo.

I composti capaci di ripristinare l'integrità di barriera prevengono o ritardano lo sviluppo di riacutizzazioni, diminuendo la severità della DA: in linea teorica, avviarne un uso quotidiano sin dalla nascita in soggetti



Figura 1. Eczema in fase essudativa: in questa fase sono indicate le creme e le emulsioni fino a scomparsa dell'essudato.



Figura 2. Lesioni in fase subacuta caratterizzate da squamo-croste su base eritematosa. In questa fase sono indicate le creme.

ad alto rischio potrebbe addirittura ostacolare l'esordio dei sintomi.

I composti con effetto coprente ed **occlusivo**, creando una barriera artificiale, vicariano la perdita di una buona funzione naturale di barriera.

Anche preparati contenenti **lipidi fisiologici**, come ad esempio le ceramidi e i trigliceridi, acidi grassi poliinsaturi esercitano un effetto positivo, con il vantaggio di non presentare l'occlusività tipica degli idrocarburi: incrementano l'effetto antinfiammatorio delle formulazioni e preservano l'integrità della barriera naturale.

L'assorbimento cutaneo di una sostanza è influenzato dallo spessore dello strato corneo, dall'integrità della cute e dallo stato di idratazione, dalle proprietà del veicolo, da quelle del farmaco e dall'interazione tra veicolo e farmaco. Il veicolo deve facilitare il rilascio di ingredienti attivi tra i cheratinociti, in modo da aumentare la biodisponibilità del farmaco topico.

Il principale ostacolo alla penetrazione è rappresentato dalla barriera cornea, tendenzialmente povera d'acqua e ricca di materiale lipidico e proteico: per incrementare l'assorbimento percutaneo è quindi necessario ricorrere a veicoli che **modificano la lipofilia o l'idratazione dello strato corneo**.



Figura 3. Lesione lichenificata della piega antecubitale destra, da trattare con pomate o unguenti.

Tabella II. Classificazione funzionale degli eccipienti nelle preparazioni galeniche.

Sostanze/formulazioni che facilitano la penetrazione	Sostanze/formulazioni antinfiammatorie e riparatrici	Sostanze/formulazioni coprenti/occlusive	Sostanze/formulazioni conservanti e stabilizzanti
Emulsionanti O/W (<i>saponi di sodio o di trietanolamina, solfati di alcoli grassi, polisorbati</i>) Umettanti (<i>glicerolo, glicole propilenico, sorbitolo</i>) Surfattanti (<i>sodio lauril solfato</i>) Isopropil miristato	Idrogel Paste Lipidi naturali	Vasellina Idrocarburi (<i>paraffina, vasellina</i>) Cere ed esteri della cera fluida (<i>isopropil miristato, etilexil palmitato</i>) Oli ed acidi grassi Siliconi Emulsionanti W/O (<i>lanolina, esteri del sorbitano, monogliceridi</i>) Unguenti Polveri con oli Paste senza emulsionanti Bende occlusive	Fenossietanolo Acqua purificata Clorocresolo Diidrogeno di sodio fosfato Idrossido di sodio Acido fosforico Carbomero Fenossietanolo Parabeni Acido sorbico Acido benzoico Benzil alcol Macrogol

I veicoli che incrementano l'idratazione e la permeabilità dello strato corneo agiscono rilasciando acqua o creando una parziale occlusione che blocca la perdita idrica trans-epiteliale. La penetrazione del principio attivo attraverso la cute può essere poi incrementata anche attraverso l'uso di additivi, solventi, acceleranti e surfattanti. Tutti i composti che incrementano in maniera potente la penetrazione sono però irritanti e possono danneggiare la barriera. Le diverse preparazioni galeniche possono influenzare la terapia di fondo della DA permettendo di modulare secondo necessità la natura degli emollienti ^{9 10}. Per il trattamento di aree molto estese sono particolarmente indicate formulazioni con **alto contenuto in**

acqua, come le emulsioni o le lozioni; al contrario, per la cura di pelli più secche sono preferibili formulazioni a **contenuto idrico minore** come creme ed unguenti.

Bisogna sempre considerare però **l'effetto funzionale netto del sistema farmaco-veicolo**. Ad esempio, creme acquose contenenti surfattanti anionici come il sodio lauril solfato sono irritanti e possono danneggiare la barriera incrementandone la degradazione enzimatica. Al contrario, emollienti che includono acidi o soluzioni tampone hanno un effetto positivo sulla cute, attenuando l'attività delle serino-proteasi locali attraverso una riduzione del pH di superficie (Tab. II).

Bibliografia

- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;7:116-32.
- Galli E, Neri I, Ricci G, et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr* 2016;42:26.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M. et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
- Daniels R, Knie U. Galenics of dermal products – vehicles, properties and drug release. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:367-83.
- Trookman NS, Rizer RL, Ho ET, et al. The importance of vehicle properties to patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2011;88(1 Suppl):13-7.
- Eastman WJ, Malahias S, Delconte J. Assessing attributes of topical vehicles for the treatment of acne, atopic dermatitis, and plaque psoriasis. *Cutis* 2014;94:46-53.
- Tan X, Feldman SR, Chang J, et al. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9:10.
- Buhse I, Kolinski R, Westenberger B, et al. Topical drug classification. *Int J Pharm* 2005;295: 101-12.
- Gual A, Pau-Charles I, Abeck D. Topical corticosteroids in dermatology: from chemical development to galenic innovation and therapeutic trends. *J Clin Exp Dermatol Res* 2015;6:2.
- Danby SG, Chalmers J, Brown K, et al. A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier. *Br J Dermatol* 2016;175:1011-9.



Approccio diagnostico ai difetti della risposta anticorpale

Viviana Moschese¹
Tiziana Lorenzini²
Loredana Chini¹
Simona Graziani¹

e a cura della Commissione
di Immunologia della SIAIP:

Baldassarre Martire³
Clementina Canessa⁴
Fabio Cardinale⁵
Davide Montin⁶
Viviana Moschese¹
Melengu Taulant⁷
Alberto Tommasini⁸
Raffaele Badolato² (coordinatore)

¹ Immunologia e Allergologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ² Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Brescia; ³ U.O. di Oncoematologia e Immunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico-Giovanni XXIII e Scuola di Specializzazione in Pediatria Università di Bari, Bari; ⁴ Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze; ⁵ U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico-Giovanni XXIII, Bari; ⁶ Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁷ U.O. Immunologia Pediatrica, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma; ⁸ Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste

Parole chiave: *difetti anticorpali, linfociti B, immunodeficienze primitive*

Corrispondenza

Viviana Moschese
Immunologia ed Allergologia Pediatrica
Policlinico Tor Vergata
Università di Roma Tor Vergata
E-mail: moschese@med.uniroma2.it

Abstract

L'ipogammaglobulinemia e l'aumentata suscettibilità ad infezioni da patogeni capsulati extracellulari rappresentano le più comuni manifestazioni di un difetto della risposta anticorpale. L'iniziale iter diagnostico, sia nel difetto anticorpale primitivo sia secondario, si avvale dell'anamnesi e di semplici indagini di laboratorio quali l'emocromo ed il dosaggio delle immunoglobuline sieriche. L'identificazione dello specifico quadro clinico di presentazione dei difetti B linfocitari e delle rispettive cause molecolari è cruciale al fine di giungere ad una diagnosi precoce e di intraprendere un percorso terapeutico appropriato con conseguenti riduzione della morbidità e mortalità e miglioramento della qualità di vita di questi pazienti.

Introduzione

Una presentazione clinica caratterizzata da infezioni da patogeni extracellulari, in associazione ad un quadro laboratoristico di ipogammaglobulinemia, rappresenta la più frequente manifestazione dei difetti anticorpali. Questi ultimi possono essere distinti in difetti anticorpali primitivi (DAP) e secondari (DAS). Il DAP, il cui primo esempio fu identificato per la prima volta nel 1950 da Odgeon Bruton, rappresentano circa il 65% di tutte le forme di immunodeficienze primitive (IDP) ^{1,2} e, secondo l'ultima classificazione dell'*International Union of Immunological Societies Expert Committee* (IUIS) del 2013 ³, sono stati distinti, sulla base delle principali caratteristiche immunologiche, nei seguenti gruppi: deficit di tutti gli isotipi di immunoglobuline associato ad un ridotto numero/assenza di linfociti B circolanti, deficit di due isotipi di immunoglobuline associati a normali/ridotti valori di linfociti B circolanti, difetto di IgG e IgA sieriche con valori di IgM normali/elevati e normali valori di cellule B, difetti di isotipi o della catena leggera associati a normali valori di cellule B circolanti, difetti anticorpali specifici con normali valori di Ig e linfociti B ed infine l'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia ³ (Tab. I).

I DAS possono essere determinati da patologie, quali neoplasie, patologie proteino-disperdenti, infezioni o anomalie cromosomiche, o da farmaci che causano immunodepressione (Tab. II). Tra i farmaci implicati nella possibile comparsa di ipogammaglobulinemia sono compresi gli anticonvulsivanti, i chemioterapici e gli immunosoppressori. In particolare, come recentemente riportato da Duraisingham et al., il cortisone ed il rituximab sono più frequentemente in causa ⁴. Clinicamente non esistono differenze rilevanti tra la presentazione clinica di un difetto primario o secondario, in quanto in entrambi i casi la manifestazione clinica predominante è rappresentata da un'aumentata incidenza di infezioni. Queste interessano, in più del 50% dei casi, le alte e basse vie respiratorie e, secondariamente, l'apparato gastrointestinale. I germi principalmente coinvol-

Tabella I. Difetti anticorpali primitivi.

Patologia	Gene	Valori di Ig	Linfociti B
a) Deficit di tutti gli isotipi di Ig associato ad un ridotto/assenza numero di linfociti B			
1) Agammaglobulinemia X-linked	BTX	Ridotti valori di IgG, IgA, IgM	< 2%
2) Agammaglobulinemia autosomica recessiva	a) μ Heavy chain b) λ 5 c) Ig α (CD79a) d) Ig β (CD79b) e) BLNK	Ridotti valori di IgG, IgA, IgM	Ridotti/assenti
3) Deficit di PI3K chinasi	PI3KR1	Ridotti valori di IgG, IgA, IgM	Ridotti/assenti
4) Deficit del fattore E47	TCF3	Ridotti valori di IgG, IgA, IgM	Ridotti/assenti
b) Deficit di almeno due isotipi di Ig associato a valori normali/ridotti di linfociti B			
1) Immunodeficienza comune variabile	a) ICOS b) TACI (TNFRSF13B) c) CD19 d) CD81 e) CD20 f) CD21 g) LRBA h) BAFF-R (TNFRSF13C) i) TWEAK j) NFKB2	Ridotti valori di IgG associati a ridotti valori di IgA e/o IgM	Normali/ridotti
2) WHIM	CXCR4	Ridotti valori di IgG, IgA, IgM	Ridotti
c) Deficit di IgG e IgA con valori normali/aumentati di IgM e normali valori di linfociti B			
1) Iper-IgM	a) CD40L b) CD40 c) AID (AICDA) d) UNG	Ridotti valori di IgG e IgA, normali/aumentati valori di IgM	Normali
d) Deficit di isotipi o delle catene leggere associati a normali valori di linfociti B			
1) Mutazione o delezione della catena pesante delle Ig	Mutazioni o delezioni cromosomiche del 14q32	Ridotti/assenti valori di una o più sottoclassi IgG o IgA o IgE	Normali
2) Deficit della catena κ	Mutazioni del gene della catena K	Ig con catena leggera λ	Normali
3) Deficit isolato delle sottoclassi IgG	Non noto	Ridotti valori di una o più sottoclassi IgG	Normali
4) Deficit di IgA e delle sottoclassi IgG	Non noto	Ridotti valori di IgA e di una o più sottoclassi di IgG	Normali
5) PRKC δ	Mutazioni di PRKCD	Ridotti valori di IgG, aumentati valori di IgA e IgM	Normali
6) PI3K- δ	Mutazioni in PIK3CD, PI3K- δ	Ridotti valori di IgG2	Normali
7) Difetto selettivo di IgA	Non noto	Ridotti/assenti valori di IgA	Normali
e) Difetto anticorpale specifico	Non noto	Normali	Normali
f) Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'infanzia	Non noto	Ridotti valori di IgG e IgA	Normali

Tabella II. Cause di difetti anticorpali secondari.

Farmaci	• Anticonvulsivanti • Corticosteroidi • Rituximab • Azatioprina • Imatinib • Ciclofosfamide • Sulfasalazina
Neoplasie	• Gammopatia monoclonale • Leucemia linfocitica cronica • Mieloma multiplo
Patologie Autoimmuni	• Artrite reumatoide • LES • Granulomatosi di Wegener
Patologie proteino-disperdenti	• Enteropatia • Ustioni • Sindrome nefrosica • Linfangectasia
Infezioni	• EBV • CMV • Rosolia • HIV • Toxoplasmosi
Anomalie cromosomiche	• Trisomia 8 • Sindrome di Down • Deficit della transcobalammina II • Sindrome del cromosoma 18

ti sono lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus spp*, *Mycoplasma spp* ed *Ureaplasma spp*⁵. La principale complicanza delle infezioni dell'apparato respiratorio è la possibile comparsa di una broncopneumopatia cronica ostruttiva. Duraisingham et al. hanno riportato

che l'incidenza di tale complicanza è simile tra i pazienti con difetto anticorpale primitivo e secondario e generalmente viene influenzata dal ritardo di diagnosi⁴. In caso di manifestazioni infettive gastrointestinali i patogeni più frequentemente isolati sono la *Giardia*, il *Campylobacter jejuni*, la *Salmonella spp* e l'*Helicobacter pylori*.

Un meccanismo di immunodisregolazione sembra favorire l'insorgenza di manifestazioni autoimmuni, in particolare l'artrite idiopatica giovanile, l'anemia perniciose, la vitiligine, la tiroidite autoimmune, il lupus eritematoso sistemico, le patologie tiroidee e le citopenie autoimmuni, quali in particolare la piastrinopenia autoimmune e l'anemia emolitica autoimmune⁶. Le manifestazioni autoimmuni hanno un'uguale incidenza tra le forme primitive e secondarie⁴. Nel 20-30% dei pazienti con immunodeficienza comune variabile possono rappresentare il principale sintomo di esordio⁶. Una storia clinica caratterizzata da episodi infettivi ricorrenti e patologia autoimmune deve far sospettare un difetto anticorpale e, quindi, indurre il clinico a procedere con ulteriori accertamenti⁷.

Un'altra possibile manifestazione d'esordio è costituita dalle linfoproliferazione che si può manifestare con splenomegalia, linfadenopatia (addominale, mediastinica o periferica) o iperplasia linfoide intestinale. In altri casi si assiste allo sviluppo di linfomi B-cellulari o MALT-associati che interessano prevalentemente i pazienti con Immunodeficienza Comune Variabile, nei quali infatti l'incidenza è compresa tra il 1,8% e l'8,2%⁸.

Tabella III. Segni di allarme per PID.

BAMBINI	ADULTI
1. ≥ 4 episodi/anno di otite 2. ≥ 2 infezioni dei seni paranasali in un anno 3. Terapia antibiotica con scarsa risoluzione clinica per ≥ 2 mesi 4. ≥ 2 episodi di polmonite in un anno 5. Scarso accrescimento staturponderale 6. Ascessi ricorrenti della cute o di altri organi 7. Candidiasi del cavo orale o infezioni cutanee funginee persistenti 8. Necessità di terapia antibiotica e.v. per la risoluzione degli episodi infettivi 9. ≥ 2 infezioni gravi o sepsi 10. Storia familiare positiva per PID	1. ≥ 2 episodi/anno di otite 2. ≥ 2 infezioni dei seni paranasali in un anno, in assenza di allergia 3. 1 episodio/anno di polmonite per più di un anno 4. Diarrea cronica con calo ponderale 5. Infezioni virali ricorrenti (condilomi, herpes, verruche) 6. Necessità di terapia antibiotica e.v. per la risoluzione degli episodi infettivi 7. Ascessi ricorrenti della cute o di altri organi 8. Candidiasi orale o infezioni funginee persistenti 9. Infezioni da batteri della TBC normalmente non patogeni 10. Storia familiare positiva per PID

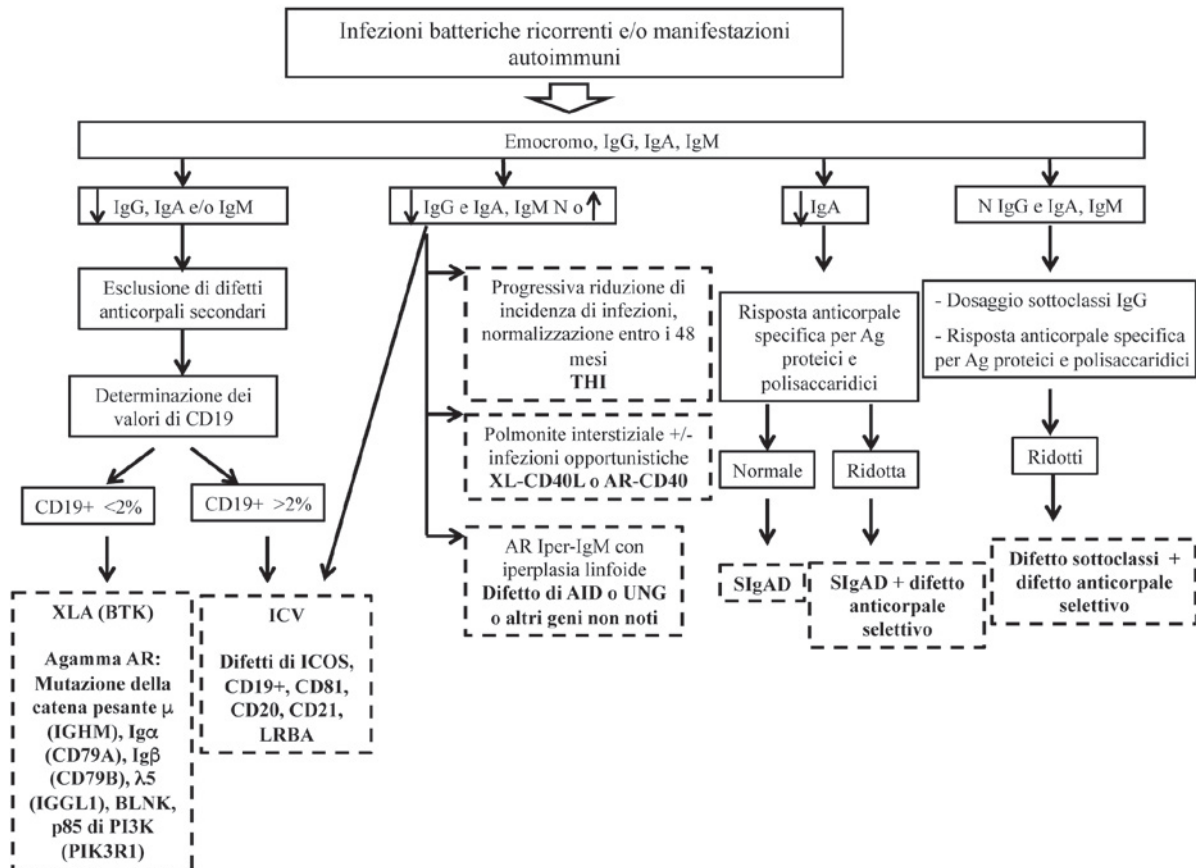


Figura 1. Algoritmo diagnostico.

Diagnosi

Nell'ambito di una Consensus promossa dalla Jeffrey Modell Foundation, una organizzazione non-profit dedicata alla diagnosi e cura delle immunodeficienze primitive, sono stati elaborati i 10 segnali d'allarme per la diagnosi precoce delle immunodeficienze primitive nel bambino e nell'adulto (Tab. III). La storia familiare positiva per IDP è stata dimostrata come il più importante segnale di allarme. L'anamnesi patologica del paziente può talvolta aiutare a discriminare i DAS dai DAP, con particolare riferimento alle patologie ematologiche, ed al tempo di assunzione di specifici farmaci in relazione alla comparsa dei sintomi.

Indipendentemente dalla causa primitiva o secondaria del difetto anticorpale, l'iter diagnostico iniziale prevede l'esecuzione dell'emocromo e del dosaggio delle immunoglobuline (Fig. 1).

Analisi dell'emocromo per identificare i difetti dei linfociti B associati a neutropenia e linfopenia

L'emocromo permette di identificare quelle alterazioni ematologiche, come la neutropenia o la linfopenia, che consentono di orientare la diagnosi. Nella sindrome WHIM (Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis) l'ipogammaglobulinemia si associa ad una linfopenia, con riduzione prevalente dei linfociti B di memoria *switched*, e ad una neutropenia periferica a dispetto di un midollo osseo ipercellulare, in cui la linea dei granulociti neutrofili è ben rappresentata; tale condizione è definita mielocattesi. La conta dei neutrofili nel sangue periferico può transitoriamente aumentare in seguito ad un'infezione. Tuttavia, il mancato riscontro di ipogammaglobulinemia non permette di escludere la sindrome WHIM. I pazienti affetti presentano infezioni batteriche ricorren-

ti e sono suscettibili ad infezioni da *Papilloma virus*. Tale predisposizione è attribuibile ad un'alterazione dell'omeostasi delle cellule dendritiche plasmacitoidi⁹. Il difetto molecolare, a trasmissione autosomica dominante, risiede nel gene CXCR4 che determina un'iperfunzione del recettore stesso in risposta alla stimolazione da parte del ligando CXCL12¹⁰. Alcuni pazienti possono presentare anche malformazioni cardiache, quali la tetralogia di Fallot, ciò può essere spiegato dal fatto che CXCR4 forma eterodimeri con CXCR7 per regolare la risposta cellulare CXCL12 e l'angiogenesi. Una neutropenia può essere presente in altri difetti anticorpali, quali l'Agammaglobulinemia X-Linked o nei difetti di class switch recombination quali la Sindrome da Iper-IgM, in particolare nelle forme da difetto del CD40 e del CD40L^{5,11}. In queste forme la neutropenia può essere talmente grave, fin dall'esordio, da richiedere il trattamento con il G-CSF⁵.

Dosaggio delle Immunoglobuline nell'inquadramento dei difetti anticorpali

Nel caso del dosaggio delle immunoglobuline è importante interpretare i risultati non solo sulla base dei valori appropriati per l'età (Tab. IV) e l'etnia, ma anche sulla base della metodica impiegata. Generalmente il metodo principalmente utilizzato è rappresentato dalla nefelometria che ha una buona sensibilità e specificità. Le IgG rappresentano circa il 75% delle immunoglobuline totali e sono l'unico isotipo di immunoglobuline

che attraversa la placenta, rappresentando quindi un importante strumento di difesa nei primi mesi di vita quando i linfociti B del neonato producono bassi livelli di Ig sieriche per poi incrementare gradualmente nei mesi successivi¹². La definizione di ipogammaglobulinemia si basa sulla rilevazione di valori di immunoglobuline al di sotto dei livelli riscontrati nel 2,5% della popolazione sana. I valori sierici di IgG non permettono di discriminare le forme di DAP dal DAS, tuttavia i valori di IgA e di IgM tendono ad essere significativamente più elevati nei pazienti con DAS⁴.

Un parametro immunologico molto utile nella valutazione del paziente con difetto anticorpale è rappresentato dalla risposta anticorpale specifica agli antigeni vaccinali per ottenere informazioni funzionali e per aiutare a decidere sulla necessità di una terapia sostitutiva¹³. Questa analisi potrebbe non essere appropriata in quei pazienti con valori di IgG marcatamente ridotti (< 1,5 g/L) e/o linfociti B < 2%. Sono generalmente studiate le risposte anticorpali specifiche a due tipi di antigeni vaccinali: quello proteico, ad esempio il tossoide tetanico, e quello polisaccaridico, come quello dello *Streptococcus pneumoniae* o dell'*Haemophilus influenzae*. Nel caso del Tetano e dell'*Haemophilus Influenzae* i titoli anticorpali specifici vengono considerati protettivi quando pari o superiori a 0,1 IU/ml e 0,15 mg/ml, rispettivamente¹⁴. La risposta anticorpale agli antigeni polisaccaridici è ridotta nei pazienti di età inferiore ai 2 anni mentre raggiunge adeguata

Tabella IV. Valori normali di Ig per età.

Età	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Cordone ombelicale	1112 (862-1434)	Non dosabili	9 (5-14)
1-3 mesi	468 (231-947)	24 (8-74)	74 (26-210)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)
13-24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)
2-3 anni	889 (462-1710)	68 (27-173)	126 (62-257)
4-5 anni	1117 (528-1959)	98 (37-257)	119 (49-292)
6-8 anni	1164 (633-1016)	113 (41-315)	121 (56-261)
9-11 anni	1164 (707-1919)	127 (60-270)	129 (61-276)
12-16 anni	1105 (640-1909)	136 (61-301)	132 (59-297)

Da A.G. Ugazio "Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso".

maturazione sopra i 2 anni di età ¹¹. Generalmente viene considerata adeguata quando si osserva un incremento di circa 4 volte tra il titolo anticorpale pre e post-vaccinale, quest'ultimo dosato a distanza di 4-6 settimane dalla vaccinazione.

Deficit di tutti gli isotipi di immunoglobuline con ridotto numero/assenza dei linfociti B

Gli esami immunologici, che dimostrano bassi o assenti livelli di immunoglobuline sieriche, in associazione ad un difetto pressoché completo di linfociti B periferici, con le altre linee cellulari generalmente ben rappresentate, consentono di confermare la diagnosi di Agammaglobulinemia (Fig. 1).

In circa l'85% dei casi la causa dell'Agammaglobulinemia risiede in una mutazione del gene BTK, localizzato a livello del cromosoma X, per cui i maschi che ne sono portatori risultano affetti. BTK codifica per una tirosinchinasi citoplasmatica coinvolta nella trasduzione del segnale a partire dalla stimolazione del recettore dei linfociti B (pre-BCR/BCR) e nella conseguente differenziazione dei linfociti B. BTK è espresso anche a livello di altre linee cellulari, quali i monociti, i neutrofili, i macrofagi, le cellule dendritiche e le cellule NK, perciò diversi studi recentemente si sono concentrati sul suo ruolo nell'ambito dell'immunità innata ¹⁵.

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

Nel 2003 è stato descritto un caso di Agammaglobulinemia associata a dismorfie facciali minori: l'analisi del cariotipo ha mostrato una traslocazione cromosomica bilanciata t(9;20): nel sito della traslocazione era presente il gene LRRC8A che risultava deletato. L'espressione di una forma deletata della proteina *lrcc8a* nel modello murino ha determinato l'inibizione dello sviluppo dei linfociti B ¹⁶. Infine nel 2012 è stata identificata per la prima volta una mutazione "stop codon" in omozi-

gosi a carico del gene PIK3R1 quale responsabile di un quadro di Agammaglobulinemia e assenza di cellule B. Tale mutazione provoca l'assenza della subunità p85 α del complesso PI3K, con una normale espressione delle subunità p50 α e p55 α . Ne consegue un blocco maturativo più precoce rispetto ai pazienti con un difetto della via di segnale del BCR, essendo marcatamente ridotti o assenti anche i linfociti allo stadio pro-B ¹⁷. Recentemente la mutazione in eterozigosi del gene PIK3R1 è stata identificata in pazienti con infezioni respiratorie batteriche ad esordio precoce con fenomeni linfoproliferativi e tendenza allo sviluppo di bronchiectasie. Oltre il difetto dei linfociti B che si manifesta con ipogammaglobulinemia ¹⁸, si rileva un moderato difetto dei linfociti T a recente emigrazione dal timo e un aumento di linfociti CD8 senescenti con inversione del rapporto CD4/CD8 ¹⁹.

Infine, il gene TCF3, che codifica per un fattore di trascrizione, è stato associato ad ipogammaglobulinemia, con linfociti B assenti o ridotti.

Deficit di due isotipi di immunoglobuline con normale/ridotto numero di linfociti B

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

In circa l'8-10% dei pazienti con ICV risulta mutato il gene TNFRSF13B che codifica per TACI, un recettore espresso sui linfociti B che ha un ruolo cruciale nella maturazione e nella differenziazione degli stessi, mediante l'interazione con i ligandi BAFF, BCMA e APRIL ²⁰. Meno frequentemente risulta mutato il gene TNFRSF13C, che codifica per il recettore BAFFR, appartenente anch'esso alla famiglia dei recettori TNF-simili, coinvolto nell'attivazione dei linfociti B. Anche la mutazione del gene TWEAK, che codifica per una proteina della famiglia del TNF, è associata ad ipogammaglobulinemia, a una ridotta risposta anticor-

pale e ad infezioni ricorrenti. Recentemente sono stati descritti casi di Immunodeficienza Comune Variabile in pazienti con difetti a livello delle molecole CD19, CR2 e CD81, che insieme formano il complesso recettoriale dei linfociti B. Anche il gene PRKCD, che codifica per una proteina coinvolta nella via di segnale del BCR, è risultato mutato in una forma di difetto dei linfociti B associata a linfoproliferazione e autoimmunità. CD20 è un antigene di membrana dei linfociti B che, se difettivo, determina una compromissione della risposta anticorpale T-indipendente. Un altro gene descritto in associazione ad Immunodeficienza Comune Variabile è ICOS che appartiene alla famiglia delle molecole costimolatorie CD28 espresse esclusivamente sui linfociti T attivati. Infine il difetto di IL-21 è stato descritto in associazione ad un caso di malattia infiammatoria cronica intestinale associata ad una compromissione della differenziazione dei linfociti B ²¹.

Nel 2012 è stata descritta una forma di ICV associata a fenomeni di autoimmunità e ad enterocolite dovuta a mutazione del gene LRBA. I linfociti B dei pazienti affetti presentavano una ridotta capacità differenziativa, un difetto nell'autofagia e un'aumentata suscettibilità all'apoptosi ²². Un'altra forma di ICV che si manifesta con fenomeni autoimmunitari, come l'alopecia totale, e con insufficienza surrenalica, definita nel 2013, è attribuibile ad una mutazione in eterozigosi del gene NFKB2 ²³. Infine una sindrome autoinfiammatoria, associata a difetto anticorpale e disregolazione immunitaria è stata descritta nel 2012 come causata da mutazione del gene PLCG2. I pazienti descritti presentavano una malattia infiammatoria cronica intestinale, associata a lesioni cutanee, bronchiolite, artralgia, uveite ed enterocolite, insieme ad una ridotta risposta anticorpale ²⁴.

Difetto di IgG e IgA sieriche con valori di IgM normali o elevati e normali valori di cellule B

Un quadro clinico di infezioni ricorrenti, respiratorie, gastrointestinali e polmoniti da *Pneumocystis jirovecii*, insieme a livelli sierici molto ridotti di IgG e IgA, in presenza di valori normali o elevati di IgM, deve indurre il sospetto di un difetto dei meccanismi di scambio di classe. Tale difetto può essere estrinseco rispetto ai linfociti B e in tal caso dipende dalla mutazione, a trasmissione *X-linked* del gene CD40LG, espresso dai linfociti T CD4+ attivati. Il difetto può essere invece intrinseco ai linfociti B, a trasmissione autosomica re-

cessiva, quando è mutato il gene CD40. L'interazione tra CD40 e CD40LG attiva la via di trasduzione intracellulare del segnale NF- κ B dipendente nei linfociti B che risulta nell'attivazione dei meccanismi di scambio di classe e di ipermutazione somatica.

Qualora invece il difetto molecolare risieda nei meccanismi di ipermutazione somatica, l'esordio clinico è generalmente più tardivo con infezioni respiratorie, gastrointestinali, batteriche ma non opportunistiche, linfadenopatia e, meno frequentemente, manifestazioni autoimmuni. Tra i geni da indagare vi sono AICDA e UNG che codificano per due enzimi coinvolti nell'ipermutazione somatica, attraverso la quale mutazioni sono introdotte nella regione V delle immunoglobuline. Si tratta quindi di un processo successivo all'interazione CD40-CD40LG necessaria, oltre che per la risposta anticorpale, anche per la funzionalità dei macrofagi. Si spiega così il motivo per il quale le infezioni opportunistiche sono frequenti nei difetti di CD40 e CD40LG, ma non nei difetti di AICDA e UNG. Recentemente è stata descritta la mutazione in eterozigosi di PMS2 in tre pazienti con un difetto dei meccanismi di riparo del DNA e di ipermutazione somatica e suscettibilità all'adenocarcinoma colon-rettile. Gli esami immunologici risultavano parzialmente sovrapponibili alla sindrome da Iper IgM, con bassi livelli sierici di IgG e IgA. Uno dei tre pazienti aveva avuto una storia di macchie caffè-latte e infezioni batteriche gravi prima di sviluppare un adenocarcinoma del colon ²⁵.

Difetti anticorpali lievi/moderati

Le ultime tre categorie della classificazione IUIS 2013, ovvero i difetti di isotipi o della catena leggera associati a normali valori di cellule B circolanti, i difetti anticorpali specifici con normali valori di Ig e linfociti B e l'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, sono più difficilmente inquadrabili dal punto di vista diagnostico, genetico e molecolare.

Il ruolo delle sottoclassi di IgG è stato molto ridimensionato in quanto la diagnosi clinica di difetto delle sottoclassi IgG è tuttora controversa. Pertanto il loro dosaggio non è universalmente raccomandato nello screening per un difetto anticorpale, tanto più che è costoso e generalmente non è necessario quando viene effettuato il dosaggio sierico delle Ig e degli anticorpi specifici per gli antigeni vaccinali. Il loro dosaggio può essere indicato nei pazienti con una storia clinica di

infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, ma i cui valori di Ig risultano nella norma, oppure nei pazienti con difetto anticorpale specifico che si può associare ad un difetto delle sottoclassi IgG2⁸.

Di recente è stata introdotta la possibilità di analizzare la risposta isotipo-specifica diretta verso i polisaccaridi dello *Streptococcus pneumoniae* (anti-PS23). La disponibilità di un test ELISA che consenta di studiare anche la risposta specifica IgA- ed IgM-mediata offre interessanti spunti applicativi. Lo studio della cinetica e della quantificazione delle IgA e delle IgM anti-pneumococco in una coorte di pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile vaccinati con il vaccino polisaccaridico 23-valente si è rivelato un utile strumento per valutare la funzionalità immunologica dei pazienti in terapia sostitutiva con le IgG. Inoltre, nei pazienti con ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia sono stati rilevati ridotti livelli di anticorpi IgG, IgA ed IgM specifici anti-pneumococco^{26 27}.

Altro parametro utile, in età superiore ad 1-2 anni di vita, è la titolazione dei valori delle isoemoagglutinine. Esse sono anticorpi di tipo IgM rivolte verso gli antigeni polisaccaridici naturali del sistema ABO presenti sui globuli rossi. La titolazione delle isoemoagglutinine è

rilevante in quanto può essere considerata come l'espressione della funzionalità IgM-mediata¹³.

Ruolo diagnostico dell'analisi dell'immunofenotipo

Tra le indagini di secondo livello che permettono di orientare verso lo specifico difetto anticorpale, un ruolo fondamentale è svolto dall'analisi fluorocitometrica che permette di effettuare una valutazione qualitativa e quantitativa dei diversi subsets linfocitari e quindi dello stadio maturativo dei linfociti B. Con l'analisi dell'immunofenotipo l'espressione dei diversi sottotipi di linfociti CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ e dei CD16+, viene rapportata all'età del paziente. In particolare, le sottopopolazioni di cellule B vengono distinte in base all'espressione di specifiche molecole di superficie quali il CD19, il CD20 ed il CD22. Generalmente il marker di superficie principalmente utilizzato è il CD19 in quanto espresso su tutti i linfociti B circolanti, ed una volta isolate le cellule CD19+ l'espressione di altre molecole di superficie, quali l'IgM, l'IgD, il CD27 ed il CD38,

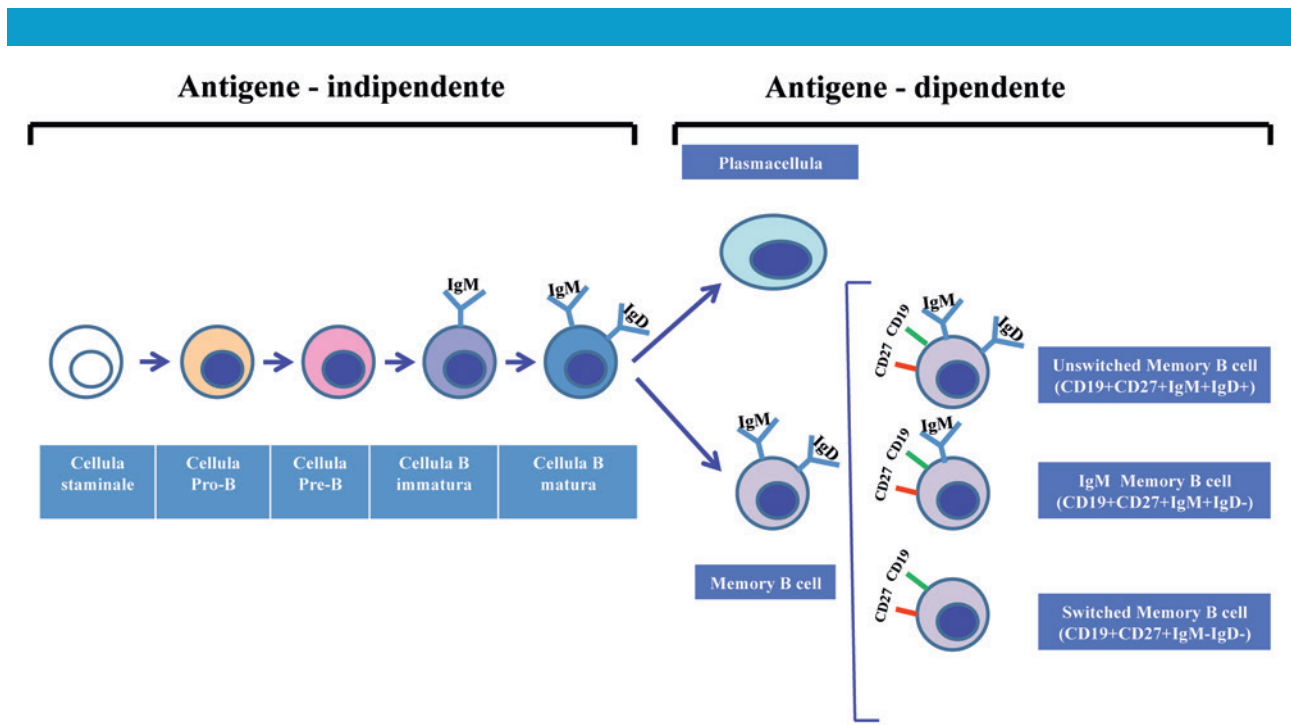


Figura 2. Sviluppo dei linfociti B.

permette di discriminare i diversi sottotipi di linfociti B (Fig. 2). Le cellule B mature naive esprimono solo le IgM e IgD in superficie, mentre dopo l'incontro con l'antigene e la conseguente attivazione esprimono il CD27 trasformandosi quindi in "memory B cells", a loro volta distinte in "unswitched" e "switched" sulla base dell'espressione o meno delle IgD di superficie. Le differenze di espressione dei sottotipi di cellule B possono aiutare a chiarire il meccanismo alla base del difetto anticorpale. Ridotti valori di linfociti B totali possono essere il risultato di un difetto della differenziazione precoce e bassi valori di *switched memory B cells* possono riflettere un difetto del centro germinativo. Ad esempio, è possibile la diagnosi di XLA o di ARA quando i linfociti B circolanti sono < 2% così come i ridotti valori di *switched memory B cells* contribuiscono ad identificare i pazienti con ICV^{28 29}. In altre forme di difetti anticorpali primitivi, quali il Difetto Selettivo di IgA, l'immunofenotipo è generalmente normale, mentre nei pazienti con ipogammaglobulinemia non classificata in età superiore ai 24 mesi sono state riportate alterazioni delle sottopopolazioni di memory B cells rispetto a quei bambini in cui viene confermata la diagnosi di Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI)³⁰. Viceversa, nei pazienti con DAS, generalmente, i valori di *switched memory B cells* sono significativamente più elevati (6,9% vs 2,5%) rispetto ai pazienti con difetto anticorpale primitivo. Sono rari i casi di pazienti trattati con rituximab in cui tali valori risultano alterati⁴. I meccanismi molecolari dei DAS sono ancora oscuri e si ritiene che l'eterogeneità dipenda proprio dalla causa del difetto. Il normale numero di *switched memory B cells* dei DAS potrebbe suggerire un difetto post-germinativo, quale un difetto della differenziazione delle plasmacellule o della loro sopravvivenza e/o del riempimento di questo pool di cellule. L'immunofenotipo può risultare utile anche per identificare un difetto dei linfociti T che, in combinazione con un difetto dei linfociti B, concorre a determinare un quadro di immunodeficienza combinata.

Difetti dei linfociti B in combinazione a difetti dei linfociti T

Recentemente è stata descritta una nuova immunodeficienza caratterizzata da infezioni delle alte vie respiratorie ad esordio precoce, linfoproliferazione dovuta ad un'alterata risposta delle cellule T di memoria, infezioni croniche da virus *Epstein Barr* e *Cytome-*

galovirus e in alcuni casi da citopenia autoimmune. L'ampio spettro di infezioni alle quali i soggetti sono suscettibili è dovuto ad un difetto sia dei linfociti B, con ipogammaglobulinemia e ridotta risposta anticorpale, che dei linfociti T, con linfopenia e ridotta risposta ai mitogeni *in vitro*. Il gene mutato in eterozigosi con effetto *gain-of-function* è PIK3CD che codifica per la subunità p110δ del complesso PI3K e ne determina un incremento dell'attività³¹. Un altro gruppo di pazienti con manifestazioni cliniche simile presentava invece mutazioni in eterozigosi di PIK3R1.

Nel 2013 è stata descritta una forma di Immunodeficienza Grave Combinata ad esordio precoce in quattro pazienti con polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, sepsi, candidiasi, infezioni croniche da *Cytomegalovirus*, infezioni respiratorie e gastrointestinali virali persistenti e diarrea protratta con difetto di crescita. I pazienti presentavano ipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con un numero normale di linfociti T e linfociti B ridotti solo in un paziente. Il gene causale identificato, a trasmissione autosomica recessiva, è IKBKB che codifica per la proteina IκBβ, il cui difetto determina un'alterazione della via di segnale che porta all'attivazione di NF-κB³².

Un difetto della via di attivazione di NF-κB si riscontra anche in caso di mutazione in omozigosi di CARD11. La presentazione clinica dei pochi casi descritti è quella di un'immunodeficienza grave combinata. Gli esami immunologici hanno mostrato un'ipogammaglobulinemia, con un numero normale di linfociti B e T, tuttavia vi erano un blocco della differenziazione dei linfociti B, una diminuzione delle cellule T regolatorie e una disfunzione dei linfociti T³³.

Conclusioni

In conclusione, i difetti dei linfociti B si manifestano generalmente dopo il primo anno di vita; prevalentemente con infezioni da parte di patogeni extracellulari. Un semplice dosaggio delle immunoglobuline sieriche può indirizzare la diagnosi. Qualora si dimostri una agammaglobulinemia e il paziente sia maschio andrà indagato il gene BTK, altrimenti andranno valutate le forme a trasmissione autosomica recessiva (Fig. 1). Qualora almeno due classi di immunoglobuline risultino ridotte, ma non assenti, e l'età di esor-

dio sia variabile, potendo riguardare anche soggetti adulti in precedenza apparentemente sani, bisognerà indagare l'ampia e pleomorfa entità dell'Immunodeficienza Comune Variabile. In questo caso sarà difficile giungere ad una diagnosi molecolare: andrà esclusa una possibile mutazione del gene TNFRSF13B che codifica per TACI, ma bisognerà anche prestare attenzione alle possibili manifestazioni autoimmuni e di disregolazione immunitaria, che potrebbero indirizzare la diagnosi verso le nuove forme descritte. Qualora invece il difetto anticorpale interessi le IgG e le IgA, ma non le IgM, si porrà la necessità di studiare eventuali difetti dei geni implicati nei meccanismi di scambio di classe e di ipermutazione somatica.

Recentemente sono state descritte condizioni caratterizzate da ipogammaglobulinemia non isolata: in questi casi lo studio della funzione degli altri effettori del sistema immunitario e delle manifestazioni cliniche associate può orientare la diagnosi.

Infine vi sono molte forme di difetto anticorpale di entità moderata o lievi, difficilmente inquadrabili dal punto di vista diagnostico, genetico e molecolare. Il corretto utilizzo delle indagini diagnostiche di primo e secondo livello può permettere di giungere ad un adeguato inquadramento del paziente con difetto anticorpale e, conseguentemente, all'adozione di misure terapeutiche appropriate, con particolare riferimento alla terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Take home message

Come orientarsi nel sospetto di un difetto anticorpale:

- Anamnesi patologica e familiare.
- Emocromo e dosaggio delle immunoglobuline sieriche come indagini di primo livello.
- Valutazione delle sottopopolazioni dei linfociti T e B e della risposta anticorpale specifica come indagini di secondo livello.
- Analisi genetica nel sospetto di un difetto anticorpale primitivo.

Anamnesi familiare

- Storia di PID in famiglia.
- Familiari con sintomatologia analoga al paziente indice.
- Morti precoci in famiglia.
- Familiari deceduti per infezione.
- Consanguineità.
- Manifestazioni autoimmuni o patologie neoplastiche nei familiari.

Bibliografia

- ¹ Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:421-29.
- ² Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;8:2-54.
- ³ Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162.
- ⁴ Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, et al. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PLoS One* 2014;9:e100324.
- ⁵ Hoernes M, Seger R, Reichenbach J. Modern management of primary B-cell immunodeficiencies. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:758-69.
- ⁶ Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:323-9.
- ⁷ Younger EM, Epland K, Zampelli A, et al. Primary immunodeficiency diseases: a primer for PCPs. *Nurse Pract* 2015;40:1-7.
- ⁸ Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205.

- 9 Tassone L, Moratto D, Vermi W, et al. Defect of plasmacytoid dendritic cells in warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis (WHIM) syndrome patients. *Blood* 2010;116:4870-3.
- 10 Dotta L, Tassone L, Badolato R. Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) syndrome. *Curr Mol Med* 2011;11:317-25.
- 11 Driessen G, van der Burg M. Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 2011;170:693-702.
- 12 Jyothi S, Lissauer S, Welch S, et al. Immune deficiencies in children: an overview. *Postgrad Med J* 2013;89:698-708.
- 13 Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:959-77.
- 14 Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1055-65.
- 15 Lougaris V, Baronio M, Vitali M, et al. Bruton tyrosine kinase mediates TLR9-dependent human dendritic cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1644-50.
- 16 Sawada A, Takihara Y, Kim J, et al. A congenital mutation of the novel gene LRRC8 causes agammaglobulinemia in humans. *J Clin Invest* 2003;112:1707-13.
- 17 Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, et al. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85- α subunit of PI3K. *J Exp Med* 2012;209:463-70.
- 18 Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* 2014;124:3923-8.
- 19 Lougaris V, Faletra F, Lanzi G, et al. Altered germinal center reaction and abnormal B cell peripheral maturation in PI3KR1-mutated patients presenting with HIGM-like phenotype. *Clin Immunol* 2015;159:33-6.
- 20 Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005;37:820-8.
- 21 Salzer E, Kansu A, Sic H, et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1651-9.
- 22 Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstrom Q, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet* 2012;90:986-1001.
- 23 Chen K, Coonrod EM, Kumanovics A, et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-kappa-B pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2013;93:812-24.
- 24 Zhou Q, Lee GS, Brady J, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C-gamma-2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2012;91:713-20.
- 25 Peron S, Metin A, Gardes P, et al. Human PMS2 deficiency is associated with impaired immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2008;205:2465-72.
- 26 Cavaliere FM, Milito C, Martini H, et al. Quantification of IgM and IgA anti-pneumococcal capsular polysaccharides by a new ELISA assay: a valuable diagnostic and prognostic tool for common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2013;33:838-46.
- 27 Moschese V, Cavaliere FM, Graziani S, et al. Decreased IgM, IgA, and IgG response to pneumococcal vaccine in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:617-9.
- 28 Warnatz K, Denz A, Dräger R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002;99:1544-51.
- 29 Futatani T, Miyawaki T, Tsukada S, et al. Deficient expression of Bruton's tyrosine kinase in monocytes from X-linked agammaglobulinemia as evaluated by a flow cytometric analysis and its clinical application to carrier detection. *Blood* 1998;91:595-602.
- 30 Moschese V, Carsetti R, Graziani S, et al. Memory B-cell subsets as a predictive marker of outcome in hypogammaglobulinemia during infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:474-6.
- 31 Lucas C.L, Kuehn H.S, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110-delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nature Immunol* 2014;15:88-97.
- 32 Pannicke U, Baumann B, Fuchs S, et al. Deficiency of innate and acquired immunity caused by an IKBKB mutation. *New Eng J Med* 2013;369:2504-14.
- 33 Stepensky P, Keller B, Buchta M, et al. Deficiency of caspase recruitment domain family, member 11 (CARD11), causes profound combined immunodeficiency in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:477-85.



Le allergie gravi in età pediatrica: messa a punto sulle terapie innovative

Giovanni B. Pajno¹
Ulrich Wahn²
Antonella Muraro³

¹ Dipartimento di Pediatria, UOS Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina; ² Professore Emerito di Pediatria, Ospedale Universitario "La Charité", Berlino; ³ Centro per la Cura delle Allergie Alimentari della Regione Veneto, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

Parole chiave: asma grave, orticaria cronica, allergia alimentare, farmaci biologici, immunoterapia orale

Key words: severe asthma, chronic urticaria, food allergy, biologics, oral immunotherapy

Abstract

Le malattie allergiche gravi, asma bronchiale, allergia alimentare, orticaria cronica hanno rappresentato anche in età pediatrica una vera e propria emergenza terapeutica per la loro inesorabile progressione soprattutto nelle aree del mondo più industrializzate. Negli ultimi anni l'approccio terapeutico per le forme gravi di allergia è cambiato.

L'utilizzo dei farmaci biologici (anticorpi monoclonali) come l'omalizumab per la terapia dell'asma allergico grave, difficile da trattare, dell'orticaria cronica con insufficiente controllo con la terapia convenzionale: ha permesso di migliorare la sintomatologia e la qualità della vita di bambini ed adolescenti con malattie allergiche gravi. Inoltre, la desensibilizzazione orale per alimenti o immunoterapia orale (OIT) caratterizzata dalla somministrazione prima graduale e dopo continua del trofoallergene, ha rappresentato un nuovo approccio terapeutico che ha permesso di curare in maniera attiva l'allergia alimentare IgE mediata.

È pertanto evidente che l'approccio terapeutico alle forme cliniche più gravi delle malattie allergiche deve essere riconsiderato anche in età pediatrica. L'implementazione di queste nuove possibilità terapeutiche dovrebbe essere incoraggiata nella pratica clinica per la cura dei piccoli pazienti che non rispondono alle terapie tradizionali e convenzionali.

Abstract

Severe allergic disorders, Bronchial asthma, chronic urticaria, food allergy represent also in childhood a true "therapeutic emergency" due to their enduring increase in westernized countries. Recently the therapeutic approaches to severe allergies became different. The treatment of severe, difficult, allergic asthma and chronic spontaneous urticarial (CSU) with biologics such as Omalizumab improves symptoms control and quality of life in children and adolescents with severe allergic disorders. In addition, Oral Immunotherapy (OIT) represents the new active treatment of persistent IgE mediated food allergy. OIT consists in a progressive and permanent ingestion of previous culprit food(s) by patients suffering from IgE-mediated food allergy.

On note, these new treatments of severe allergies could be considered also for allergic children. Therefore, either biologics and to some extent also OIT could be used in clinical practice for children who are partial responders or non-responders to conventional treatments.

La patogenesi delle malattie allergiche coinvolge meccanismi complessi che provocano una alterata risposta immune. I dati epidemiologici evidenziano che circa il 30% dei cittadini in Europa soffre di rinite o di rinocongiuntivite, il 20% di asma bronchiale e il 15% di malattie "allergiche" della cute come dermatite atopica oppure orticaria. La prevalenza delle malattie allergiche, ad eccezione dell'asma, è in costante crescita ¹. Inoltre le allergie causate da alimenti sono diventate più frequenti e gravi ². Lo stile di vita occidentale inclusa la dieta, l'esposizione a inquinanti ambientali, l'espansione e l'urbanizzazione di grandi città metropolitane, rappresentano le cause maggiori della comparsa dei sinto-

Corrispondenza

Giovanni B. Pajno
UOS Allergologia Pediatrica,
Università di Messina
Policlinico Universitario
"G. Martino"
via Consolare Valeria-Gazzi
98125 Messina
E-mail: giovanni.pajno@unime.it

mi nei pazienti allergici. Tutti questi fattori non sono suscettibili di cambiamenti, in scala globale, nei prossimi anni. Pertanto le terapie innovative rappresentano una possibilità di trattamento per i pazienti con malattie allergiche gravi: asma allergica, allergia alimentare IgE mediata, malattie "allergiche" della cute. I farmaci biologici e la terapia attiva dell'allergia alimentare-immunoterapia orale per alimenti (OIT) sono considerate le più recenti opzioni terapeutiche per trattare i bambini e gli adolescenti con un'espressione clinica grave delle patologie allergiche.

I farmaci biologici

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro le IgE che lega la frazione C- epsilon 3 delle IgE circolanti. Esso provoca una diminuzione dei livelli di IgE inibendo il legame di queste immunoglobuline con i recettori ad alta affinità FC epsilon R1 dei mastociti e di altre cellule infiammatorie. L'omalizumab inoltre riduce l'attività dei recettori ad alta affinità presenti sui mastociti, basofili, cellule dendritiche. Questa azione inibisce il rilascio di mediatori: citochine e chemiochine dalle cellule infiammatorie e riduce la presentazione degli antigeni da parte delle cellule dendritiche^{3,4}. L'omalizumab è approvato dalla Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'asma cronico grave non controllato dalla terapia farmacologica, a partire dall'età di 6 anni.

Come nei pazienti adulti l'omalizumab è in grado anche in età pediatrica di ridurre in numero delle riacutizzazioni del broncospasmo e degli accessi al pronto soccorso per asma acuto. I bambini con asma grave in terapia con omalizumab riducono l'utilizzo dei corticosteroidi e dei Beta 2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) per via inalatoria. I pazienti inoltre presentano una migliore qualità della vita^{5,7}. Questo farmaco biologico è stato approvato e registrato nel 2014 per il trattamento dell'Orticaria cronica spontanea (CSU), con o senza angioedema per i pazienti di età superiore a 12 anni^{8,9}, con insufficiente controllo sintomatologia cutanea nonostante la terapia convenzionale cronica con anti-istaminici. I problemi legati all'orticaria cronica in età pediatrica sembrano attualmente non adeguatamente valutati, probabilmente a causa della

più bassa prevalenza dell'orticaria nei bambini rispetto agli adulti¹⁰. Gli studi randomizzati e controllati negli adulti e negli adolescenti hanno evidenziato l'efficacia dell'omalizumab per il trattamento della CSU o dell'orticaria cronica idiopatica^{11,12}; per l'età pediatrica questi studi non sono ancora disponibili. Tuttavia, alcuni casi clinici hanno evidenziato la sua efficacia per il trattamento della CSU o dell'orticaria solare anche nei bambini^{13,14}. Questi risultati che necessitano di ulteriori conferme evidenziano come i meccanismi fisiopatologici che causano l'orticaria cronica sono probabilmente simili per tutte le fasce d'età.

Tra gli altri farmaci biologici sono da menzionare il mepolizumab, anticorpo monoclonale contro l'interleuchina 5 (IL-5), reslizumab anti IL-5, lebrikizumab anti interleukina 13 (IL-13) e dupilumab anti-interleukina 4 (IL-4).

Questi anticorpi monoclonali sono stati utilizzati in via sperimentale per il trattamento dell'asma grave non controllato negli adulti e negli adolescenti (Tab. I).

Nel 2015 il mepolizumab è stato approvato dall'EMA e dalla FDA per il trattamento dell'asma grave con prevalente infiammazione eosinofila in pazienti di età superiore a 12 anni^{15,16}. Nel 2016 anche il reslizumab è stato approvato dalla FDA per il trattamento dell'a-

Tabella I. Anticorpi monoclonali per la terapia delle malattie allergiche gravi nei bambini e negli adolescenti.

Omalizumab anti IgE	Migliora la sintomatologia asmatica, la qualità della vita Riduce l'uso dei farmaci, le ospedalizzazioni, lo score di attività dell'orticaria (UAS) > 6 anni: asma grave – FDA ed EMA > 12 anni: orticaria cronica spontanea – FDA ed EMA
Mepolizumab anti IL5	Diminuisce il numero di riacutizzazioni Riduce l'infiammazione eosinofila > 12 anni FDA ed EMA – asma con prevalente infiammazione eosinofila
Reslizumab anti IL5	> FEV1 Riduce il numero delle riacutizzazioni dell'asma > 18 anni FDA
Lebrikizumab anti IL13	> FEV1 Riduce la produzione di periostina da parte delle cellule dell'epitelio bronchiale
Dupilumab anti IL4	Riduce le riacutizzazioni dell'asma Migliora la sintomatologia asmatica

sma grave in pazienti di età superiore a 18 anni ¹⁷. La ricerca clinica con gli anticorpi monoclonali evidenzia come la medicina di precisione e la terapia di precisione utili per una coorte o un gruppo limitato di pazienti con malattie allergiche gravi, rappresentano un obiettivo realizzabile in un prossimo futuro.

L'immunoterapia per il trattamento dell'allergia alimentare IgE mediata

L'allergia alimentare è causa di una elevata morbilità ed in alcuni casi anche di mortalità ¹⁸. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che la prevalenza dell'allergia alimentare, anche nelle forme gravi, è in costante aumento particolarmente in età pediatrica ¹⁹. Attualmente non è disponibile un trattamento veramente efficace per le reazioni avverse causate da alimenti. È possibile consigliare ai pazienti un approccio terapeutico di supporto che consiste nella dietoterapia, ovvero l'esclusione dalla alimentazione del trofoallergene che ha causato la sintomatologia; e nel trattamento delle reazioni avverse come l'anafilassi e dei sintomi a carico dell'apparato respiratorio, dell'apparato digerente, della cute: con adrenalina, farmaci steroidei, broncodilatatori, anti-istaminici. La dieta di esclusione per uno o più alimenti rappresenta di frequente, per i piccoli pazienti e le loro famiglie, un trattamento che può alterare la qualità della loro vita. È stato evidenziato che i preparati e i prodotti alimentari commerciali rappresentano un fattore di rischio aggiuntivo per reazioni allergiche gravi nei pazienti con allergia alimentare IgE mediata ^{20 21}.

Pertanto una terapia attiva per il trattamento dell'allergia alimentare IgE mediata è stata sperimentata: essa consiste nella somministrazione graduale dell'alimen-

to, cominciando con basse dosi, in ambiente protetto. La maggior parte dei pazienti è stata trattata per l'allergia alimentare al latte, all'uovo, alle arachidi, alle noccioline ²². L'OIT, l'immunoterapia sublinguale (SLIT) e la via di somministrazione epicutanea (EPIT) sono state oggetto di studi clinici e sono state vagliate da alcune meta-analisi ^{23 24}. Per quanto riguarda gli studi finora effettuati, essi presentano diverse limitazioni: alcuni studi non sono controllati, i parametri per valutare l'efficacia sono variabili, i protocolli di incremento delle dosi sono differenti. Inoltre, a causa della durata del trattamento, della comparsa di effetti indesiderati: i pazienti e le loro famiglie devono essere adeguatamente motivati, per assicurare la partecipazione e l'aderenza all'OIT. Essa nell'ultimo decennio ha modificato la gestione e l'approccio terapeutico dell'allergia alimentare IgE mediata. Per tale motivo l'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia (EAACI) sta sviluppando un progetto per la pubblicazione di linee guida per l'AIT (acronimo in lingua inglese per Immunoterapia specifica) per la terapia attiva dell'allergia alimentare IgE mediata.

La proposta di protocollo di studio per la revisione sistematica della letteratura ²⁵ ha analizzato gli studi attualmente disponibili (OIT - SLIT - EPIT) per alimenti come latte, uovo, arachidi (Tab. II). Le conclusioni di questa revisione che si avvale del lavoro e della collaborazione di clinici, metodologi, e statistici saranno utilizzate per l'implementazione di raccomandazioni ufficiali dell'EAACI sull'immunoterapia orale con alimenti.

Conclusioni

Le terapie innovative con anticorpi monoclonali, oppure con l'OIT, rappresentano una nuova ed efficace

Tabella II. Proposta per un protocollo di metanalisi ait per il trattamento della allergia alimentare IgE mediata.

Condizione	Interventi	Risultati
Allergia alimentare IgE mediata	AIT somministrata: • per via orale (OIT) • sublinguale (SLIT) • epicutanea (EPIT) Alimenti: Latte, uovo, arachidi, altri alimenti	Efficacia Sicurezza Rapporto costo/benefici

opportunità terapeutica per i pazienti, inclusi i bambini, con malattie allergiche gravi. Esse possono essere considerate come un passo decisivo per il trattamento dei pazienti allergici con una sintomatologia cronica. Pertanto, l'asma cronico difficile da trattare, l'orticaria cronica e l'allergia alimentare IgE mediata persistente possono essere gestite in maniera differente rispetto al passato. I pazienti che necessitano di queste terapie in-

novative devono essere selezionati nel modo migliore, in modo da ottenere un reale miglioramento clinico e un beneficio dalla terapia. L'avanzamento delle conoscenze con ogni probabilità apporterà ottimismo per quei pazienti che necessitano spesso della cosiddetta medicina di precisione in grado di curare le patologie allergiche più severe.

Bibliografia

- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. ISAAC Phase Three Study Group. *Lancet* 2006;368:733-43.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent development. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-36.
- Bonini M, Di Maria G, Paggiaro P, et al. Potential benefit of omalizumab in respiratory diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:513-9.
- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
- Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
- Brodie M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012;97:604-9.
- European Medicines Evaluation (EMA), Omalizumab (Xolair) summary of product characteristics (SmPC). WWW document 2014. URL <http://www.ema.europa.eu>
- Genentech Inc. Xolair: FDA Prescribing Information. WWW document 2010. Updated July 2010. URL http://www.genentech.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf
- Wahn U. Anti-IgE for chronic urticarial- are children little adults after all? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:488-9.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- Saini SS, Bindslev Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria/ chronic spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1-antihistamines: a randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67-75.
- Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraishingham T, et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticarial patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:587-90.
- Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L, et al. Treatment with omalizumab in a 16 year old caucasian girl with refractory solar urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:585-7.
- Food and Drug Administration FDA: Nucala to treat severe asthma. <http://www.fda.gov>
- <http://www.ema.europa.eu/ema> Nucala authorization details.
- US Food and Drug Administration: FDA approves Cinquair to treat severe asthma. <http://www.fda.gov>
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
- Nvaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe, a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62-75.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reaction to food in the United Kingdom 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reaction to food 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
- Pajno GB, Cox L, Caminiti L, et al. Oral immunotherapy for treatment of Immunoglobulin E-mediated food allergy: the transition to clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27:42-50.
- Nurmatov U, Devereux G, Worth A, et al. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2014;111:12-22.
- Romantsik O, Bruschettini M, Tosca MA. Oral and sublingual for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;18:CD010638.
- Dahami S, Nurmatov U, Pajno GB, et al. Allergen immunotherapy for IgE mediated food allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2016;6:24-8.



a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Stefania Arasi^{1, 2}, Carla Mastorilli³, Simona Barni⁴, Davide Caimmi⁵,
Pasquale Comberiatì⁶, Lucia Diaferio⁷, Umberto Pelosi⁸, Francesco Paravati⁹

¹ Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ² Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, (Germania); ³ Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ⁴ SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁵ Unità di Allergologia, Ospedale Universitario di Montpellier (Francia); ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Verona; ⁷ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Ospedale Giovanni XXIII, Università degli Studi di Bari; ⁸ Unità Pediatrica, Ospedale Santa Barbara, Iglesias; ⁹ UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone

ALLERGIA ALLA FRUTTA A GUSCIO: approccio diagnostico

Epidemiologia e fonti allergeniche

La frutta a guscio, i semi oleosi e i legumi appartengono alla stessa *classe* botanica e come tali condividono alcune proteine allergeniche (vedi albero tassonomico, Fig. 1). Il grado di omologia di tali proteine è strettamente dipendente dalla relazione botanica: ad esempio, è molto elevata tra anacardo e pistacchio (entrambi appartenenti alla famiglia delle *Anacardiaceae*) e tra noce e pecan (della famiglia delle *Juglandaceae*) (Fig. 1). Nei paesi occidentali, il consumo di frutta a guscio è incrementato negli ultimi decenni, diventando popolare come "alimento salutare". In commercio è presente anche sotto forma di snack, come ingrediente di pasticceria, insalate e dolci. L'aumentata esposizione che ne consegue può verosimilmente spiegare l'incremento di prevalenza delle reazioni avverse riportate verso tali alimenti¹. L'olio ottenuto dalla spremitura di frutta a guscio e semi può contenere potenziali proteine allergeniche²; tuttavia la loro concentrazione è molto bassa e non dovrebbe rappresentare un rischio per reazioni allergiche nella gran parte dei pazienti. Inoltre, si sottolinea che spesso gli stabilimenti industriali utilizzano filiere di produzione condivise tra diversi prodotti, per cui è possibile la contaminazione con tracce di frutta a guscio.

Classificazione tassonomica della frutta a guscio

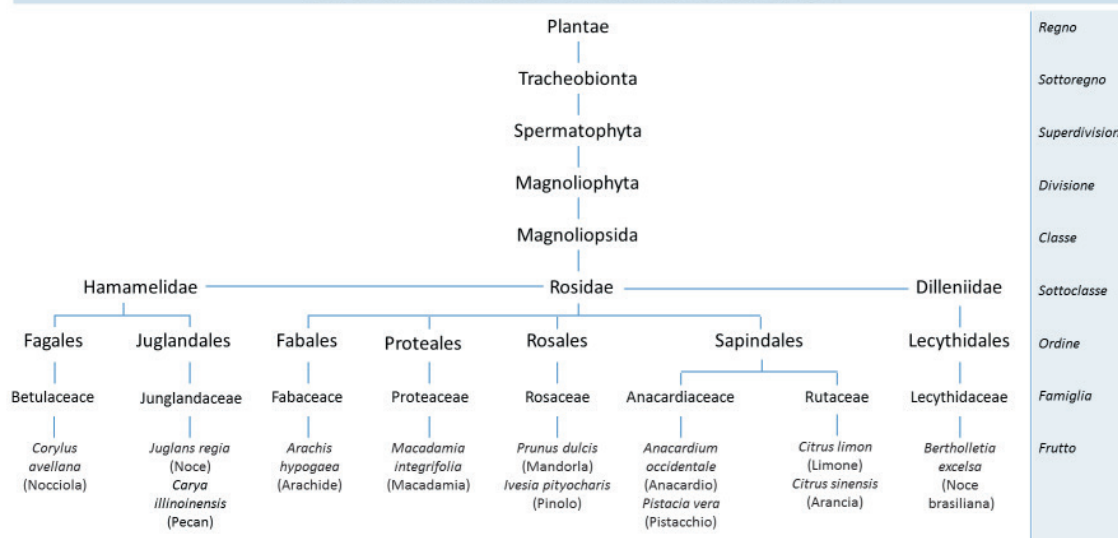


Figura 1. Classificazione tassonomica della frutta a guscio.

Allergeni della frutta a guscio

Gli allergeni della frutta a guscio (e dei semi) appartengono alle famiglie delle profiline, *pathogenesis-related class 10 proteins* (PR-10), proteine di deposito (*seed storage proteins*, SSP), proteine di trasferimento dei lipidi (*lipid transfer proteins*, LTP) e oleosine³. Le SSP sono specifiche dei semi, non sono espresse nei pollini e vengono a loro volta distinte in 2S albumine, 7S globuline e 11S globuline. Le proteine allergeniche, ad eccezione delle profiline e delle PR-10, sono stabili al calore e la loro allergenicità non risente delle tecniche di processazione alimentare. La sensibilizzazione a tali allergeni è in genere indipendente dalla sensibilizzazione ai pollini, eccetto la nocciola (della famiglia delle *Betulaceae*) che è l'unica contenente PR-10. Considerata l'omologia di sequenza delle proteine e la loro presenza in frutti botanicamente correlati o non, IgE dirette verso allergeni diversi possono cross-reagire⁴. L'analisi delle IgE verso le componenti molecolari nel sospetto di allergia a frutta a guscio può districare la diagnosi di allergia dovuta a cross-reattività tra diversi frutti e con i pollini, identificando il rischio clinico di allergie potenzialmente pericolose⁵.

Rilevanza clinica

I sintomi clinici dell'allergia alla frutta a guscio variano per severità (Tab. I) e a seconda dei pattern di sensibilizzazione alle molecole allergeniche di tali alimenti.

Clinicamente si possono distinguere 5 pattern molecolari³:

A. Sensibilizzazione primaria ad un allergene

Il paziente presenta IgE specifiche verso un solo frutto tra i numerosi testati. La reattività e la severità clinica non sempre correlano con alti livelli di IgE, soprattutto nei bambini che possono presentare valori al di sotto del cut-off (0,35 kU/l). In ogni caso, l'indicazione clinica è l'evitamento del solo alimento colpevole.

B. Co-sensibilizzazione ad almeno 2 allergeni primari

Il paziente è spesso polisensibilizzato a frutta a guscio e/o semi con livelli relativamente elevati di IgE a tutti gli allergeni testati. L'indicazione clinica è l'evitamento di tutta la frutta a guscio; l'introduzione di un frutto a cui il paziente non risulta sensibilizzato è opportuna – se richiesta – in ambiente protetto.

C. Sensibilizzazione primaria ad almeno 1 allergene e cross-reazione IgE ad un altro frutto botanicamente correlato (alto grado di omologia di sequenza delle proteine)

Il paziente è sensibilizzato a più di un frutto della stessa famiglia botanica (es. anacardo-pistacchio; noce-pecan) con livelli IgE simili. L'indicazione clinica è l'evitamento solo di tali frutti (es. anacardo-pistacchio). Inoltre, pazienti reattivi alla noce possono presentare allergia crociata alla nocciola e viceversa; in genere, la reazione crociata è più lieve di quella all'allergene primario.

D. Sensibilizzazione primaria ad almeno 1 allergene e cross-reazione IgE ad un altro frutto non botanicamente correlato (basso/moderato grado di omologia di sequenza delle proteine)

È la forma più comune: il paziente è clinicamente allergico ad alcuni frutti (con alti livelli di IgE specifiche), ma sensibilizzato a molti (senza reazione clinica e in genere più bassi livelli di IgE specifiche).

E. Sensibilizzazione primaria ad un polline ed IgE cross-reattive tra PR-10 ed LTP presenti in frutta a guscio

Verosimilmente il paziente del Nord Europa ha un'allergia alla betulla (con IgE per Bet v 1 della famiglia delle PR-10). Il paziente del Sud Europa, invece, può essere allergico alla betulla, oppure, più frequentemente, ad artemisia, parietaria o platano (che contengono LTP). In tal caso gli allergeni dei pollini condividono sequenze omologhe con allergeni della stessa famiglia presenti nella frutta a guscio, determinando reazioni lievi al cavo orale (sindrome orale allergica, SOA)⁷.

Tabella I. Sintomi delle reazioni allergiche IgE-mediate alla frutta secca.

Reazioni lievi e/o moderate più frequenti:	Anafilassi ⁶ almeno 1 dei 3 criteri (esordio acuto):
- Edema di labbra, viso, occhi - Pomfi o eritema - Formicolio/prurito al cavo orale - Sintomi gastrointestinali (dolore addominale, vomito) - Tosse, broncospasmo	- Coinvolgimento di cute/mucose (es. orticaria generalizzata, edema di lingua-labbra-ugola) + almeno 1 dei seguenti: - Compromissione respiratoria (es. broncospasmo, stridore...) - Riduzione della pressione arteriosa (PA) o sintomi di disfunzione d'organo (es. ipotonia, sincope) 2 o più dei seguenti dopo esposizione ad un probabile allergene: - Coinvolgimento di cute/mucose - Compromissione respiratoria - Riduzione della PA o sintomi di disfunzione d'organo - Sintomi gastrointestinali persistenti - Riduzione PA dopo esposizione ad allergene noto - Bambini: PA sistolica bassa per età o ridotta più del 30% - Adulti: PA sistolica < 90 mmHg o ridotta più del 30%

Diagnosi

L'algoritmo diagnostico dell'allergia IgE-mediata a frutta a guscio prevede un'anamnesi attenta e dettagliata raccolta con il genitore e/o il paziente (Fig. 2). È importante ricevere informazioni sulle precedenti reazioni: numero di episodi, tolleranza all'alimento prima della/e reazione/e, sintomi e organi coinvolti, ingestione contemporanea di alimenti multipli o di più frutti a guscio, dose scatenante, tempo di esordio dei sintomi dall'assunzione, eventuali cofattori (esercizio fisico, farmaci anti-infiammatori non steroidei, alcool, infezioni), pollinosi, trattamento e relativa risposta.

Qualora l'anamnesi deponga per sospetta allergia IgE-mediata, si valuterà la sensibilizzazione IgE con i prick test cutanei (skin prick test, SPT) ⁸; in caso di negatività degli SPT, è possibile ricorrere alla tecnica del prick by prick (PbP) con l'alimento fresco, test più sensibile ma meno specifico. In alternativa agli SPT, si possono ricercare nel siero le IgE specifiche con estratto

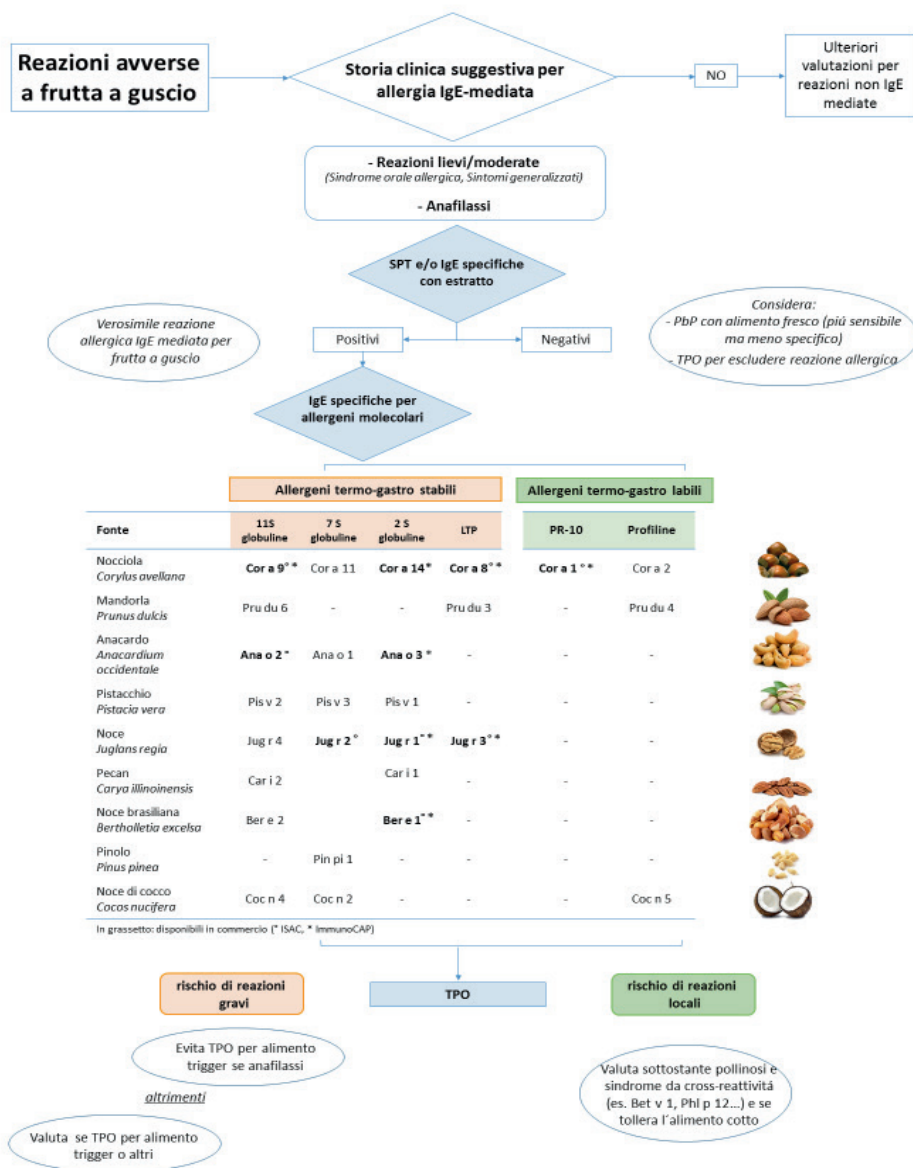


Figura 2. Algoritmo diagnostico dell'allergia a frutta a guscio.

commerciale. Tuttavia queste indagini sono limitate dal rischio di risposte falsamente positive per la presenza di allergeni cross-reattivi. Analisi di secondo livello è rappresentata dalla ricerca delle IgE sieriche verso le specifiche componenti allergiche molecolari (*component-resolved diagnosis*, CRD). Le principali finalità della CRD sono:

- esaminare la possibilità di co-sensibilizzazioni o IgE cross-reattive ad altra frutta a guscio: ad esempio in pazienti reattivi a nocciola o noce possono essere testate Cor a 14 e Jug r 1, entrambe 2S albumine, con omologia di sequenza del 66% (pattern A, B o D);
- determinare il rischio di severità clinica dopo esposizione: ad esempio alla nocciola con Cor a 1, Cor a 9 e Cor a 14 (pattern A-D);
- indagare il rischio di risultati falsi positivi con estratti contenenti PR-10 o LTP (pattern E);
- analizzare le cross-reattività tra pollini e alimenti: ad esempio nocciola e betulla con Cor a 1 e Bet v 1 (PR-10) o Cor a 8 e pollini contenenti LTP (pattern E).

Il test di provocazione orale (TPO) può essere eseguito per dimostrare l'allergia o la tolleranza verso un alimento, nei casi di relazioni dubbie tra sintomi riportati e risultati dei test IgE o in pazienti che hanno evitato alcuni frutti a guscio per una precedente reazione ad uno di tali alimenti o legumi/semi. Le dosi progressivamente crescenti da utilizzare dipendono dal grado di severità della reazione pregressa e dal verificarsi di reazioni avverse in corso di TPO. Tale test quindi consente al medico di liberalizzare la dieta del paziente o selezionare gli alimenti da evitare. Prima di liberalizzare la dieta è comunque opportuno arrivare ad una dose proteica finale equivalente all'apporto medio giornaliero appropriato per età ⁹.

Gestione terapeutica

Dopo conferma diagnostica, viene richiesto un evitamento bilanciato dell'alimento offendentente in base alla severità clinica della reazione, alla quantità di alimento tollerato e all'eventuale presenza di cofattori. I pazienti devono essere sempre muniti di kit di emergenza personalizzato, che può comprendere adrenalina auto-iniettabile, antistaminici, corticosteroidi e broncodilatatori. Nello specifico, la prescrizione dell'adrenalina auto-iniettabile nei soggetti con allergia alla frutta a guscio è un'indicazione assoluta nei casi di storia di anafilassi, relativa se precedente reazione moderata/lieve. Non sono disponibili attualmente in commercio prodotti per l'immunoterapia specifica per la frutta a guscio.

Glossario

Sensibilizzazione primaria: risposta capace di indurre anticorpi di classe IgE verso un allergene specifico per una determinata fonte (allergene primario o genuino, "*sensitizer*").

Cross-reattività: fenomeno causato da un anticorpo IgE che riconosce ed induce una risposta immunitaria diretta contro molecole allergiche simili presenti in specie diverse che condividono sequenze omologhe (panallergeni, "*non-sensitizing elicitors*"): ad esempio, Bet v 1 del polline di betulla e Cor a 1 della nocciola.

Co-sensibilizzazione: sensibilizzazione genuina diretta contro più di una fonte allergica (es. graminacee e betulla), non dovuta a cross-reattività.

Stabilità di allergeni: capacità di mantenere invariato il proprio potenziale allergenico nonostante esposizione a fattori fisici (es. variazioni di temperatura con procedure di cottura) o chimici (es. pH acido nel contesto della digestione peptica). Tale caratteristica influenza la severità dei sintomi allergici: gli allergeni termolabili generalmente sono incapaci di provocare sintomi sistemici.

Bibliografia

- 1 Burney P, Summers C, Chinn S, et al. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 2010;65:1182-8.
- 2 Crevel RW, Kerkhoff MA, Koning MM. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2000;38:385-93.
- 3 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- 4 Masthoff LJ, van Hoffen E, Mattsson L, et al. Peanut allergy is common among hazelnut-sensitized subjects but is not primarily the result of IgE cross-reactivity. *Allergy* 2015;70:265-74.
- 5 Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, et al. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:145-51.
- 6 Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- 7 Mastroianni C, Tripodi S, Caffarelli C, et al. Endotypes of pollen food syndrome in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a molecular classification. *Allergy* 2016;71:1181-91.
- 8 Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:3.
- 9 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.



Stafilococco aureo e dermatite atopica

Nunzia Maiello¹
Giampaolo Ricci²
Francesca Cipriani²
Elena Galli³

¹ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli; ² U.O. Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna;

³ U.O. Allergologia Pediatrica, Centro Ricerche, Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli, Roma

Parole chiave:
dermatite atopica, immunità, microbioma, Stafilococco aureo, virulenza

Abstract

La dermatite atopica riconosce tra i fattori eziopatogenetici una complessa interazione tra difetti genetici/immunologici e fattori ambientali; tra questi lo *Stafilococco aureo* gioca un ruolo predominante. In condizioni normali, la barriera cutanea con le sue proprietà antimicrobiche impedisce l'invasione e la colonizzazione della cute da parte di microrganismi patogeni. Con l'avvento della metagenomica, la possibilità di studiare il microbiota cutaneo ha offerto nuove affascinanti acquisizioni; è emerso in particolare il concetto di *disbiosi*, ovvero di alterazione della composizione relativa dei microrganismi in alcune condizioni patologiche. Lo *Stafilococco aureo* rappresenta infatti il batterio più comunemente riscontrato sulla cute affetta da dermatite atopica, dal momento che oltre il 90% dei pazienti risultano colonizzati a livello cutaneo vs il 5-30% dei soggetti sani. Con i suoi numerosi meccanismi di virulenza, è in grado di interagire con i meccanismi dell'immunità innata e acquisita dell'ospite, sostenendo e contribuendo a perpetuare le riacutizzazioni della DA e determinando una maggior severità del quadro clinico.

La **dermatite atopica (DA)** è una patologia infiammatoria cronico-recidivante della cute, altamente pruriginosa, che si manifesta sin dalla prima infanzia con importanti ripercussioni, nelle forme medio-gravi, sulla qualità di vita. Attualmente può essere considerata la più comune patologia immuno-allergologica in Pediatria, con una frequenza valutata intorno al 10-20% ¹.

La sua patogenesi, ancora non completamente delucidata, è legata ad una complessa interazione tra difetti genetici ed immunologici con fattori ambientali, tra i quali lo **Stafilococco aureo (SA)** che gioca un ruolo predominante come fattore scatenante e favorente la cronicizzazione delle lesioni cutanee.

Alterazioni della barriera cutanea nella dermatite atopica

Lo strato esterno della cute sana, a diretto contatto con l'ambiente esterno, è di norma inospitale verso i germi patogeni a causa della bassa umidità, marcata acidità e abbondanza di germi commensali ². I cheratinociti in superficie, l'unità follicolo pilifero ed altri organi secretori specializzati (sebociti, ghiandole eccrine, ecc.), ma anche cellule del derma, sono infatti in grado di produrre i peptidi antimicrobici (AMPs) importanti ai fini del controllo delle infezioni. Lo strato acqua/lipidi può fornire una funzione simile a quella del muco intestinale, intrappolando gli AMP a livello della superficie epiteliale. Quindi, in un soggetto sano, una normale permeabilità di barriera ed una adeguata barriera antimicrobica impediscono l'invasione e la colonizzazione da parte di microrganismi patogeni ³.

Corrispondenza

Nunzia Maiello
Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli
Email: nunzia.maiello@unina2.it

Diverse sono le proteine che contribuiscono alla struttura ed alla buona funzionalità di barriera. Alcune mutazioni dei geni codificanti tali proteine (filaggrina, desmogleina 1, corneodesmosina ed inibitore della serin proteasi Kazal tipo 5 - SPINK5) sono state correlate con la DA ³, in particolare mutazioni della filaggrina (FLG) sono state riscontrate in circa il 30% dei pazienti ⁴. La FGL viene scissa in diversi prodotti (l'acido urocanico e l'acido pirrolidin carbossilico) che costituiscono il fattore di idratazione naturale (NMF), importante per mantenere l'idratazione cutanea ed un basso PH. Quando la FGL è ridotta, il PH della superficie cutanea vira verso l'alcalinità il che facilita la crescita batterica. Il danno di barriera comporta anche ridotti livelli di sfingosine, che in condizioni normali esercitano un potente effetto antimicrobico, e di ceramidi (i maggiori lipidi trattenenti acqua dello strato corneo). Le sfingosine sono protettive nei confronti dei microrganismi quali lo SA, il quale, peraltro, ne può causare direttamente la demolizione tramite il rilascio di una ceramidasi batterica. Sono stati segnalati anche: un'aberrante organizzazione lamellare, un'alterata attività della serin proteasi ed una ridotta diversità del microbioma cutaneo ⁵. Anche le claudine, proteine di trans membrana costituenti le giunzioni strette (TJ) e presenti nello strato granuloso possono essere alterate nella DA ⁶.

La risposta immune a livello cutaneo

Nel momento in cui le barriere fisiche (es. filaggrina e giunzioni strette) sono state violate, è necessaria una rapida risposta immunitaria inizialmente innata per impedire l'invasione e la replicazione dei germi.

Immunità innata

Il sistema delle cellule coinvolte nell'immunità innata consiste in cellule residenti come i cheratinociti, cellule dendritiche, macrofagi e mastociti. Queste cellule sono in grado di riconoscere gli agenti patogeni con diverse modalità, attraverso *recettori Pattern Recognition Receptors* (PRR), quali i *Toll-like receptor 2* (TLR2) ed i nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) che riconoscono rispettivamente i lipopeptidi/acido lipoteicoico e il muramyl dipeptide dello SA ⁷. Entrambi i segnali TLR2 e NOD2 sono in grado di attivare l'NF- κ B (*nuclear factor- κ B*) che notoriamente conduce alla produzione di una cascata di fattori anti-infiammatori quali AMPs, citochine, chemochine,

molecole di adesione e fattori granulopoietici che tutti insieme contribuiscono alla difesa cutanea dell'ospite contro lo *S. aureus*.

L'immunità innata dell'epidermide costituisce la prima linea di difesa contro le infezioni attivando, fra gli altri, i peptidi antimicrobici (AMPs) già ricordati, che includono fra gli altri: le α defensine (chiamate anche *human neutrophil peptides* o HNP), le β -defensine (hBD1-4), la catelicidina (LL-37), la calprotectina (precursore di LL-37) ⁸.

L'LL-37 inoltre upregola i geni dell'immunità innata, compresi quelli per IL-6, IL-8, e IL-10 ed il suo precursore, la calprotectina, è a sua volta upregolato negli adipociti dermici durante un'infezione da SA. La calprotectina, un complesso eterodimerico antimicrobico formata da S100A8 e S100A9, esercita effetti antibatterici anche contro lo *S. epidermidis* e vari altri batteri gram negativi (*E. coli*, *Borellia burgdorferi*, ecc.) mentre i peptidi antimicrobici HBD2/DEFB4A hanno una potente attività contro batteri gram negativi come l'*Escherichia coli* e lo *Pseudomonas* ma sono meno efficaci contro i germi gram positivi.

Tutti questi AMPs presentano non solo una specifica attività battericida contro lo SA, ma anche una complessa ed articolata attività di richiamo di cellule immuni nel sito di infezione ⁹. Una alterata funzione dei TLR-2 e della beta defensina nei pazienti affetti da DA è stata associata ad una accentuata suscettibilità alle infezioni cutanee da parte dello SA ¹⁰. Alcuni polimorfismi dei TLR2 a singolo nucleotide (SNPs) portano ad una perdita di funzione con alterata percezione proprio dello SA.

Immunità acquisita

L'infiammazione presente della dermatite atopica è caratterizzata da un milieu citochinico cutaneo bifasico. Inizialmente sono reclutate cellule Th2 produttrici IL-4 e IL-13, poi, nella fase cronica della malattia è reperibile un immunofenotipo misto ¹¹.

Questa eccessiva produzione di citochine Th2 è in parte spiegata dagli alti livelli di Linfopoietina timica stromale (TSLP), che è un potente induttore della risposta Th2 ¹². Le risposte Th2 portano ad una aumentata produzione di citochine, in particolare IL-4, IL-5, IL-13, ed IL-31, che promuovono l'infiammazione nella DA.

Queste citochine Th2, in particolare l'IL-4 sopprimono la produzione di AMPs ¹³, inoltre l'IL-4 downregola la risposta IL-17 a livello T cellule e devia le cellule immu-

Box 1. Fattori che favoriscono la colonizzazione/ infezione da parte dello SA nella DA

- Alterata barriera cutanea (in particolare per deficit della filagrina primitivi o determinati dalle citochine Th2).
- Alto pH (valori di pH tra 7 e 8 normalmente presenti nella cute lesa di soggetti con DA favoriscono il processo di adesione).
- Riduzione Th2-mediata dei livelli di ceramidi attraverso la downregolazione degli enzimi serin palmitoiltransferasi 2, sfingomielinasi acida e β -glucocerebrosidasi.
- Aumentata capacità di adesione da parte dello SA secondaria a iperproduzione IL4-dipendente di fibronectina e fibrinogeno.
- Ridotta espressione nei cheratinociti di peptidi antimicrobici (AMP) indotta anche dalle citochine Th2 IL-4, IL-10 e IL-13.
- Disbiosi cutanea: una ridotta diversità del microbiota cutaneo precede le riacensioni della DA, come anche una elevata diversità del microbioma cutaneo sembra essere essenziale per una pelle sana.

ni innate come le cellule dendritiche a controbattere le risposte Th17 nell'infiammazione cutanea ¹⁴. È da tempo noto come le cellule che producono IL-17 sono coinvolte nella protezione contro i batteri patogeni per cui l'IL-4 di fatto sopprime le risposte immuni antibatteriche sia a livello immunità innata che a livello immunità adattativa, il che spiega ulteriormente i fenomeni di colonizzazione e di infezione da SA nella DA.

Non solo, ma l'infiammazione di tipo Th2 può determinare una *downregulation* delle proteine di barriera, specie della FLG ⁸.

Le interleuchine infiammatorie Th2 quali IL-4, IL-10 e IL-13 riducono inoltre, come già sottolineato, l'espressione dei peptidi antimicrobici (AMP) nei cheratinociti contribuendo alla colonizzazione da SA e all'aumentato rischio di superinfezioni batteriche o virali ⁸.

IL-4 e IL-6 sono anche associate ad una marcata riduzione dei livelli di ceramidi per downregolazione di serin palmitoiltransferasi 2, sfingomielinasi acida e β -glucocerebrosidasi, contribuendo in questo modo alla colonizzazione da parte dello SA ¹⁵ (Box 1).

Microbioma cutaneo nella cute normale

Il microbioma cutaneo è rappresentato da diversi germi differenti tra loro, compresi batteri, virus e miceti. Esso è come un secondo organo invisibile, con un proprio genoma ¹⁶, in dialogo costante con il sistema immune innato ed adattivo. Nella vita intrauterina la

cute del feto è sterile ma dopo la nascita i germi ambientali iniziano rapidamente a colonizzare lo strato corneo, sviluppando un complesso ecosistema microbico in omeostasi con l'ospite ^{17 18}. Il microbioma iniziale ha una diversità molto bassa tra i vari livelli del corpo, dato questo largamente condizionato dal tipo di parto: il parto per via vaginale predispone alla colonizzazione da parte di germi materni, in particolare lattobacilli, mentre i nati da taglio cesaree acquisiranno una flora cutanea più simile a quella della cute ¹⁷.

Il microbiota cutaneo collabora attivamente con l'immunità innata cutanea, risponde a germi indesiderati tramite produzione di peptidi antimicrobici, modula ulteriormente il sistema immune promuovendo la funzione di cellule Th1 helper tramite la via di segnale dell'IL-1. Il microbiota cutaneo risiede in un film idrolipidico composto da: acqua, derivante dalla perdita insensibile di acqua, lipidi provenienti dalla desquamazione dello strato disgiunto, acidi grassi liberi e steroli. Questo film idrolipidico fornisce alla cute sana proprietà idrofobiche e PH acido (4,2-6,1). Nel microbiota cutaneo sano dominano gli Actinobatteri 62% (*Propionibacterium* *Corynebacterium*), i Firmicutes 16% (Stafilococchi e *Clostridi spp*), i Bacterioides 1%, ed i Proteobatteri 4%, anche se la diversità del microbioma cutaneo dipende dalle regioni topografiche del corpo che hanno caratteristiche distintive (PH, idratazione, salinità e contenuto in sebo) ¹⁹.

Il microbioma cutaneo nella dermatite atopica

Il microbioma cutaneo può subire in condizioni patologiche un processo di **disbiosi**, condizione definita come una modifica nella composizione relativa dei differenti germi ²⁰. Un esempio tipico di disbiosi si verifica in tutti i pazienti affetti da dermatite atopica: in questa condizione è rilevabile infatti un microbioma cutaneo molto differente rispetto a quello della cute sana, a causa dell'alterazione del film idrolipidico, deteriorato o persino assente, povero in acidi grassi, trigliceridi e colesterolo ²¹. Con l'avvento della metagenomica è stato possibile studiare il microbiota cutaneo, in particolare quello presente nella cute affetta da DA. Si è rilevato, quindi, come lo SA sia particolarmente presente durante le riacutizzazioni della DA e correli con la gravità della patologia. Gravità della DA e ri-

acutizzazioni sono associate con una ridotta diversità batterica, mentre tale diversità batterica (con aumento di Streptococchi, Propionibatteri e Corynebatteri) è normalizzata durante le fasi di remissione della malattia ed è molto vicina a quella osservata nella pelle di soggetti sani, quindi, poiché la diversità batterica è associata con uno stato di salute della pelle, se ne deduce che una ottimale diversità microbica potrebbe prevenire lo sviluppo della malattia e anche promuovere il miglioramento. Infatti la diversità batterica è più elevata in caso di trattamento farmacologico proattivo rispetto al non trattamento ²². Questi dati suggeriscono che c'è una relazione tra il recupero della diversità batterica e la remissione ²⁰.

I germi caratterizzanti il microbiota della cute affetta da DA sono prevalentemente germi transitori come lo SA ed in misura minore la *Candida albicans* e lo *Stafilococcus epidermidis* ²⁰.

Tra i germi del microbioma, lo *Stafilococcus epidermidis* recita il ruolo del “buono”, mentre lo SA rappresenta il “cattivo”, poiché causa come già visto, infezione e stato di malattia. Alcuni ceppi di *Stafilococcus epidermidis* possono produrre batteriocidine letali per lo SA ed inoltre esso può agire sullo SA producendo sia una serinproteasi Esp, che può prevenire la formazione di biofilm, sia moduline fenolo solubili (PSMs) che ne impediscono la crescita ²³.

Ricapitolando, una aumentata colonizzazione da parte dello SE della cute con DA può essere un mezzo fisiologico per prevenire un aumento di colonizzazione da parte dello SA ^{23 24}. L'altra faccia della medaglia, però, sta nel fatto che l'incrementata abbondanza dello SE nella DA potrebbe non correlare con effetti protettivi e benefici dato che questo fenomeno è ceppo dipendente e non è ancora chiaro se questi ceppi benefici siano effettivamente attivi nella DA ²⁵.

Recentemente è stato suggerito in uno studio clinico sperimentale come segnali derivati da lisato di *Vitreoscilla filiformis*, germe gram negativo non patogeno, sembrano mediare effetti benefici sulla cute con lieve DA ²⁶.

Da notare che anche i germi commensali sono normalmente in grado di produrre AMPs capaci di controllare la crescita dello SA e sono anche in grado di stimolare i TLR, potenziando così il ruolo delle TJ nel limitare un'ulteriore penetrazione di germi e di allergeni ²⁷.

Meccanismi di virulenza e ruolo nel peggioramento delle lesioni dello *S. aureus*

È noto da anni che lo SA rappresenta il batterio più comunemente riscontrato sulla cute affetta da DA: > 90% dei pazienti sono infatti colonizzati vs il 5-30% dei soggetti sani. La carica batterica di *S. aureus* correla con la gravità della dermatite ²⁸.

Le narici anteriori e le aree sub-ungueali sono importanti riserve di *S. aureus* per l'auto-contaminazione e la ricolonizzazione ²⁹. La colonizzazione con SA è un processo che riflette da un lato la competizione tra fattori legati all'ospite e ai suoi organismi commensali che resistono alla colonizzazione e dall'altro a fattori legati sia all'ambiente sia alla virulenza dello SA. Diverse sono le molecole di superficie dello SA, denominate adesine, che sono responsabili della sua aderenza alla cute (Box 2). Lo SA utilizza molecole della superficie microbica per legarsi a queste componenti inclusi l'acido teicoico e le fibrinogen-binding proteins A e B. Valori di pH tra 7 e 8 normalmente presenti sulla cute lesa di soggetti con DA favoriscono il processo di adesione, inoltre l'espressione di fibronectina è regolata dalla IL-4. Lo SA ha, inoltre, un suo specifico programma di sopravvivenza per evadere le difese dell'ospite (Box 3 - Box 4). Produce fattori che bloccano la chemiotassi dei neutrofili e la proteina di aderenza extracellulare, produce due superossido-dismutasi, che possono degradare il superossido e alterare l'effetto killing

Box 2. Dermatite atopica e colonizzazione da parte dello *Stafilococcus aureus* (SA)

- La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronicorecidivante della cute, altamente pruriginosa.
- Una delle caratteristiche peculiari della cute eczematosa è quella di essere colonizzata da parte dello SA: maggiore è la gravità della DA, più alti sono i livelli di colonizzazione sia nella cute affetta che in quella apparentemente sana.
- Lo SA rappresenta il batterio più comunemente riscontrato sulla cute affetta da DA: >90% dei pazienti affetti da DA sono infatti colonizzati vs il 5-30% dei soggetti sani.
- Le narici anteriori e le aree sub-ungueali sono importanti riserve di SA, favorendo l'auto-contaminazione e la ricolonizzazione.
- La colonizzazione da parte dello SA, è secondaria a disbiosi cutanea, caratteristica della cute eczematosa e può essere facilitata dalla peculiare flogosi della dermatite; lo SA, come dimostrato al momento in studi murini, può anche essere la causa scatenante la DA specie in condizioni di ridotta diversità della flora cutanea commensale.

Box 3. Meccanismi di virulenza dello SA nella DA

- Produzione di ceramidasi batterica.
- Evasione delle risposte immuni dell'ospite, innate in particolare, e contasto degli effetti dei peptidi antimicrobici.
- Produzione di serinproteasi esogene (V8 serin-proteasi e delle proteasi serina-like tossine esfoliatrici A e B) in grado di danneggiare ulteriormente la barriera cutanea.
- Produzione di superantigeni (SEA, SEB, SEC e TSST-1).
- Produzione di vescicole extracellulari (EVs) dotate di potente immunogenicità.
- Produzione di Proteina A (SPA), di **acido lipoteicoico** (LTA), di alcune tossine citotossiche solubili, come la tossina stafilococcica alfa (lisi dei cheratinociti e produzione di TNF- α), la PLV (Panton-Valentine leukocidin) e **la tossina delta**, potente induttore della degranolazione delle mastcellule, di Moduline fenolo solubili (PSM) che inducono infiammazione dei cheratinociti.

Box 4. Ruolo dei superantigeni dello SA nella DA

- Aumento dell'infiammazione cutanea allergene-indotta mediante l'attivazione delle cellule infiltranti mononucleari ed l'induzione della degranolazione delle mastcellule.
- Induzione della DA quando applicati sulla cute con patch tests.
- Regolazione dell'espressione dello "skin-homing receptor cutaneous lymphocyte-associated antigen" (CLA) presente sulle cellule T.
- Aumento della produzione di linfopoietina timica stromale (TSLP).
- Aumento dell'attivazione T cellulare con conseguente perdita di attività immunosoppressiva da parte delle cellule T regolatorie.
- Induzione delle cellule T a produrre IL-31, citochina Th2 altamente pruritogena, che regola anche l'espressione della filaggrina.
- Downregolazione della produzione di AMP bloccando le cellule Th-17 (che producono IL-17 e IL-22).
- Aumento della resistenza vs i corticosteroidi nelle T cellule.
- Induzione di una risposta IgE mediata con amplificazione della flogosi della DA: le IgE specifiche generate dal sistema immunitario per le tossine dello SA possono legarsi ai recettori Fc ϵ R1 sulle cellule dendritiche ed dare inizio ad una risposta IgE mediata al germe, la gravità della DA correla con la presenza di IgE specifiche vs i superantigeni.

mediato dall'ossigeno reattivo ed è inoltre capace di contrastare gli effetti dei peptidi antimicrobici con diverse modalità ⁹.

Ancora, le sue serinproteasi esogene come la V8 serinproteasi e le proteasi serina-like tossine esfoliatrici A e B (ETA/B), sono in grado di danneggiare la barriera cutanea.

È da tempo noto come lo SA produca superantigeni, SEA, SEB, SEC e TSST-1 che interagiscono direttamente con le molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità e con la catena beta del recettore delle T cellule per indurre una proliferazione antigenica T indipendente ³⁰.

I superantigeni up-regolano l'espressione dello *skin-homing receptor cutaneous lymphocyte-associated antigen* (CLA) presente sulle cellule T ³⁰ ed aumentano la produzione di TSLP che, tra le varie attività già menzionate, sembra avere anche un ruolo decisivo nell'induzione delle lesioni eczematose da parte del *D. pteronyssinus* in pazienti con DA ³¹.

Dopo stimolazione da parte del superantigene SEB, le cellule T regolatorie perdono la loro attività immunosoppressiva e questo è un altro meccanismo attraverso il quale i superantigeni possono aumentare l'attivazione T cellulare in soggetti affetti da DA ³⁰. Inoltre, i superantigeni inducono selettivamente le cellule T a produrre IL-31, una citochina Th2 altamente pruritogena, che regola anche l'espressione della filaggrina. Di fatto la IL-31 inducendo grattamento intenso e down-regolazione della filaggrina, danneggia notevolmente la barriera cutanea con quello che ne consegue ai fini della gravità della DA ³⁰.

I superantigeni sono anche in grado di down regolare la produzione di AMP e bloccare le cellule Th 17 che producono IL-17 e l'IL-22 e guidano la produzione di peptidi antimicrobici nella cute sana ³².

Le enterotossine dello SA contribuiscono alla resistenza vs i corticosteroidi nelle T cellule.

Il sistema immunitario dell'ospite può, inoltre, produrre IgE Specifiche per le tossine dello SA che possono legarsi ai recettori Fc ϵ R1 sulle cellule dendritiche ed iniziare una risposta IgE mediata al germe, amplificando ulteriormente la flogosi ³⁰.

Lo SA è generalmente considerato un micro-organismo extra cellulare, ma in realtà si può internalizzare in una varietà di cellule ospiti ³³ in modo dipendente dalla proteina legante la fibronectina ³⁴.

Recentemente è stato dimostrato come lo SA produca naturalmente **vescicole extracellulari** (EVs), strutture vescicolari sferiche con un diametro medio che va dai 20 ai 200 nm, formate da circa 90 proteine, lipidi, lipopolisaccaridi, DNA, RNA ed altri fattori associati con la virulenza ³⁵. Queste vescicole giocano diversi ruoli compresi il transfer di proteine e geni tra cellule batteriche, liberazione di tossine, segnali tra cellule e cellula

e formazione di biofilm ³⁶. Le EVs mostrano una potente immunogenicità e sono correlate alla patogenesi della DA, infatti l'applicazione cutanea di EVs derivate da SA induce una infiammazione cutanea, caratterizzata da infiltrazione di mastcellule e eosinofili, associata ad un incremento di produzione cutanea non solo di citochine del tipo Th1/Th17, ma anche di tipo Th2 ³⁷.

La **Proteina A** (SPA), una proteina di superficie, è un altro importante fattore di virulenza in quanto interferisce con la clearance immune e modula l'infiammazione in parte grazie alla sua abilità nell'attivare direttamente il recettore 1 del *tumor necrosis factor* ³⁸.

L'**Acido lipoteicoico** (LTA), componente della parete cellulare, agonista dei recettori TLR2 e del PAF (platelet-activating factor), è direttamente coinvolto nell'infiammazione della DA ³⁸. L'LTA attiva il sistema immune innato tramite segnali a livello TLR2 il che amplifica l'infiammazione. L'attivazione dei TLR2 sulle cellule residenti cutanee causa una inibizione della citochina antinfiammatoria IL-10, normalmente indotta via TLR2 e come conseguenza l'infiammazione peculiare della DA è amplificata e prolungata in modo massivo portando a cronicizzazione ³⁸.

Lo stafilococco è in grado anche di rilasciare **tossine citotossiche solubili** fondamentali per la virulenza del germe e per il danno infiammatorio dell'ospite ³⁸.

La tossina stafilococcica alfa è una delle più distruttive, agisce direttamente sulle membrane cellulari ³⁹.

La PLV (Panton-Valentine leukocidin) è una tossina in grado di formare pori sulla membrana dei neutrofili e scatenare una potente infiammazione cutanea; gli SA che la producono sono significativamente più abbondanti nella cute di pazienti con forme moderato-severe di DA ⁴⁰.

Altra tossina importante è la **tossina delta**, potente induttore della degranolazione delle mastcellule. Anche se le IgE non sono necessarie per la degranolazione tossina indotta delle mastcellule, la loro eventuale presenza sulle mastcellule comporta una esagerata risposta a questa tossina ⁴¹. Per tale motivo, i pazienti affetti da DA con alti livelli di IgE, potrebbero essere particolarmente suscettibili agli effetti mediati dalla tossina delta. Uno studio condotto su ratti colonizzati con SA tipo selvaggio e ratti mutanti con deficit di δ -tossina in cui è stato eseguito un challenge con ovalbumina, ha rivelato che nel tipo selvaggio, ma non in quello mutante, si verifica produzione di un alto livello di IgE, di IL-4 e di grave infiammazione

cutanea che mostra il marchio istopatologico della DA e cioè caratterizzata da spongiosi, paracheratosi ed infiltrazione neutrofila ⁴¹.

In un altro studio, le cavie mutanti, con deficit di ADAM17, hanno mostrato un incremento dello SA e del *Corynebacterium bovis* entro il microbiota cutaneo immediatamente prima dell'inizio della dermatite eczematosa. Da notare che nelle cavie mutanti che avevano già sviluppato eczema, un trattamento con antibiotico normalizza la disbiosi cutanea ⁴².

Conclusioni

Da quanto fin qui esposto si può comprendere come lo SA non sia solo un colonizzatore di una cute alterata, ma induca il mantenimento di un terreno favorevole alla sua sopravvivenza interagendo con il sistema immune cutaneo, con i cheratinociti, mantenendo un basso livello di AMP e creando un ecosistema quasi privo di batteri che potrebbero interferire con la sua crescita come lo *Stafilococcus epidermidis*. Inoltre la capacità di formare biofilm, soprattutto a livello dei dotti eccrini ⁴³, rende difficile la sua eradicazione dalla cute, condizione necessaria per spezzare il circolo vizioso SA – infiammazione – mantenimento ed esaltazione dell'ambiente Th2- cronicizzazione con induzione di un microambiente Th1.

Inoltre, anche se alcuni tra i più recenti dati in nostro possesso sono stati dimostrati su modelli murini, possiamo affermare che la DA non sia più da considerare come una malattia caratterizzata soltanto da alterazioni della barriera cutanea e da disfunzione del sistema immune, ma che, con tutta probabilità, sia anche una malattia da disbiosi del microbiota cutaneo.

Per tale motivo sarebbe importante ai fini del controllo degli alti livelli di colonizzazione da parte dello SA nella cute di soggetti affetti da DA, anche poter agire su questa disbiosi. L'applicazione di estratti da batteri non patogeni uccisi sulla pelle potrebbe essere un nuovo approccio terapeutico per modulare o equilibrare il sistema immunitario. Questi lisati stimolano la produzione di β -defensine e di altri meccanismi di difesa immune innata tramite attivazione dei *toll-like receptor* 2 ⁴⁴; hanno un impatto sostanziale sulla composizione del microbioma ⁴⁵ e inducono segnali innati che portano alla produzione di IL-10 ²⁶. Altra possibilità di manipolazione del microbiota cutaneo potrebbe avvenire tramite l'impiego di prebiotici per uso topico che

hanno il vantaggio della relativa stabilità dei carboidrati che li costituiscono in diversi ambienti ⁴⁶. I prebiotici topici potrebbero agire sui meccanismi naturali di difesa della cute, essi sono il substrato preferenziale per la flora microbica benefica presente sulla cute che può prosperare e contenere la crescita dei germi patogeni, infatti i ceppi saprofitici possono metabolizzare sia glucosio che gluco-oligosaccaridi a differenza dei ceppi indesiderabili che si alimentano solo di glucosio ^{47 48}. È stata riportata da alcuni autori la capacità dei gluco-oligosaccaridi applicati topicamente di controllare la colonizzazione dello SA sulla cute di

pazienti affetti da DA ⁴⁹. Interessante è anche un eventuale ruolo dei simbiotici nell'agire sulla flora batterica cutanea; essi includono componenti prebiotici come i GOS (galattoligosaccaridi) ed i FOS (fruttoligosaccaridi), e ceppi probiotici inattivati di lattobacilli (*L. casei*, *L. acidophilus*); questi ultimi possono contribuire al miglioramento delle difese immuni cutanee e modulare le risposte immunologiche. Ovviamente sono necessari studi randomizzati controllati che avallino nella clinica un'efficacia di questi prodotti nel controllo della colonizzazione/infezione da SA in soggetti affetti da DA.

Bibliografia

- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:3-16.
- Alonso F III, Torres VJ. A lesson in survival: *S. aureus* versus the skin. *Cell Host Microbe* 2013;13:3-5.
- Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:781-91.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-66.
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:773-86.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805-20.
- Howell MD. The role of human beta defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:413-7.
- Krishna S, Miller LS. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Semin Immunopathol* 2012;34:261-80.
- Niebuhr M, Heratizadeh A, Wichmann K, et al. Intrinsic alterations of pro-inflammatory mediators in unstimulated and TLR-2 stimulated keratinocytes from atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol* 2011;20:468-72.
- Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 Paradigm. *Allergy* 2013;68:974-82.
- Han NR, Oh HA, Nam SY, et al. TSLP induces mast cell development and aggravates allergic reactions through the activation of MDM2 and STAT6. *J Invest Dermatol* 2014;134:2521-30.
- Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis skinsubverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 2006;24:341-8.
- Guenova E, Skabytska Y, Hoetzenecker W, et al. IL-4 abrogates TH17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:2163-8.
- Sawada E, Yoshida N, Sugiura A, et al. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2012;68:25-35.
- Grice EA. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic and metagenomic-based insights. *Genome Res* 2015;25:1514-20.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-5.
- Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol* 2011;131:2026-32.
- Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:170-4.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
- Dekio I, Sakamoto M, Hayashi H, et al. Characterization of skin microbiota in patients with atopic dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 12):1675-83.
- Seite S, Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015;8:479-83.
- Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol* 2010;130:192-200.

- 24 Sugimoto S, Iwamoto T, Takada K, et al. Staphylococcus epidermidis Esp degrades specific proteins associated with Staphylococcus aureus biofilm formation and host-pathogen interaction. J Bacteriol 2013;195:1645-55.
- 25 Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:65.
- 26 Volz T, Skabytska Y, Guenova E, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. J Invest Dermatol 2014;134:96-104.
- 27 Sandford JA, Gallo R. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol 2013;25:370-7.
- 28 Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, et al. Colonization with superantigen-producing Staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2000;30:994-1000.
- 29 Kim BS, Park JY, Song CH, et al. Clarifying the transmission route of Staphylococcus aureus colonizing the skin in early childhood atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109:448-53.
- 30 Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483-94.
- 31 Landheer J, Giovannone B, Mattson JD, et al. Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1252-4.
- 32 Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, et al. Superantigens in dermatology. J Am Acad Dermatol 2011;64:455-72.
- 33 Bayles KW, Wesson CA, Liou LE, et al. Intracellular Staphylococcus aureus escapes the endosome and induces apoptosis in epithelial cells. Infect Immun 1998;66:336-42.
- 34 Sinha B, Fraunholz M. Staphylococcus aureus host cell invasion and post-invasion events. Int J Med Microbiol 2010;300:170-5.
- 35 Mashburn-Warren LM, Whiteley M. Special delivery: vesicle trafficking in prokaryotes. Mol Microbiol 2006;61:839-46.
- 36 Schooling SR, Beveridge TJ. Membrane vesicles: an overlooked component of the matrices of biofilms. J Bacteriol 2006;188:5945-57.
- 37 Hong SW, Kim MR, Lee EY, et al. Extracellular vesicles derived from Staphylococcus aureus induce atopic dermatitis-like skin inflammation. Allergy 2011;66:351-9.
- 38 Travers JB. Toxic Interaction between Th2 cytokines and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2014;134:2069-71.
- 39 Brauweiler A, Bin L, Kim BE, et al. Filaggrin dependent secretion of sphingomyelinase protects against staphylococcal α -toxin-induced keratinocyte death. J Allergy Clin Immunol 2013;131:421-7.
- 40 Cavalcante FS, Abad ED, Lyra Y, et al. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among Staphylococcus aureus isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with atopic dermatitis. Braz J Med Biol Res 2015;48:588-94.
- 41 Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. Nature 2013;503:397-401.
- 42 Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al. Dysbiosis and Staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis. Immunity 2015;42:756-66.
- 43 Allen HB. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. JAMA Dermatol 2014;150:260-5.
- 44 Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, et al. A new Vitreoscillafiliformis extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. Clin Cosmet Invest Dermatol 2013;6:191-6.
- 45 Seité S, Zelenkova H, Martin R, et al. Using a specific emollient to manage skin microbiome dysbiosis. Vancouver, Canada: World Congress of Dermatology 2015.
- 46 Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. Beneficial Microbes 2014;5:99-107.
- 47 Ramsey JP, Mercurio A, Holland JA, et al. The cutaneous bacterium Janthinobacterium lividum inhibits the growth of Trichophyton rubrum in vitro. Int J Dermatol 2015;54: 156-9.
- 48 Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. Experimental Dermatology 2010;19:e1-e8.
- 49 Akiyama H, Oono T, Huh WK, et al. Actions of glucosaminoglycosaccharide against Staphylococcus aureus. J Dermatol 2002;29:580-6.



Studio retrospettivo sull'allergia alla frutta secca in Italia: dati epidemiologici e clinici nella regione Marche

A cura del Gruppo
di Studio SIAIP - Marche

Lucia Liotti¹

Luciana Migliozi¹

Annamaria Bianchi²

Chiara Pettinari¹

Palmina Cristofanelli³

Annalita Mancini⁴

Maria Pia Forciniti⁵

Fabrizio Franceschini⁶

(coordinatore)

¹ UOC di Pediatria, Ospedale Civile di Senigallia; ² UOC Pediatria, Ospedale "Mazzoni", Ascoli Piceno; ³ Pediatra di libera scelta, Asur Marche 2, Jesi; ⁴ UO Pediatria, Ospedale San Severino Marche; ⁵ Asur Marche 1, Pesaro; ⁶ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

Parole chiave: **allergia alimentare, anafilassi**

Abstract

During childhood peanut (PN) and tree nut (TN) allergies are an emerging health issue. We realized a retrospective study in order to evaluate epidemiological and clinical features in children with PN and TN allergy. The study has been realized on patients visited in major regional ambulatories (Marche region, Italy). Data were collected with an on-line questionnaire. One hundred seventy two patients on 9351 (104 M, 68 F) resulted to be sensitized to PN and TN. Positive SPT could be either related to a clinical history of allergy (115 patients) or just sensitization (57 patients). Fifty four percent of patients had positive SPT for other foods, 67,3% had positive SPT for respiratory allergens. Most common symptoms were skin manifestations and Oral Allergic Syndrome (OAS). Anaphylaxis was referred in 31 patients on 115 reporting allergic reactions to PN and TN (26.9%).

Introduzione

L'allergia alla frutta secca rappresenta un problema emergente in età pediatrica in Italia; nel Nord America la allergia all'arachide rappresenta la prima causa di anafilassi alimentare ¹. Si tratta di una patologia importante per la gravità delle reazioni, la cross-reattività tra diversi tipi di frutta a guscio e le poche possibilità di risoluzione spontanea ²⁻⁴. Negli ultimi anni le metodiche di biologia molecolare hanno migliorato l'approccio diagnostico, consentendo in molti casi di discernere tra sensibilizzazioni primitive e cross reazioni ⁵. Nonostante l'alta frequenza della patologia (in Italia rappresenta la seconda causa di anafilassi alimentare dopo il latte) i dati epidemiologici disponibili in letteratura sono scarsi in età pediatrica ^{6,7} ed è in particolare poco conosciuta la gestione pratica di questa patologia a livello ambulatoriale.

Materiali e metodi

Abbiamo eseguito uno studio osservazionale, retrospettivo, attraverso un apposito questionario on-line. Sono stati valutati 9.351 pazienti da 0 a 18 anni, in un periodo di 30 mesi. Sono stati inclusi nello studio i pazienti con storia clinica suggestiva per reazione immediata da assunzione di frutta secca con skin prick test (SPT) positivi per l'alimento sospetto ed i pazienti con sola sensibilizzazione cutanea a uno o più tipi di frutta secca. Ciascun bambino è stato valutato con

Corrispondenza

Fabrizio Franceschini

UOC Pediatria

Presidio ad alta specializzazione

G. Salesi

E-mail: fabrizio.franceschini@

ospedaliriuniti.marche.it

SPT con tecnica standardizzata per il tipo di frutta secca sospetto e comunque per almeno quattro tipi di frutta secca (noce, nocciola, arachide, mandorla). È stata inoltre valutata la sensibilizzazione per altri allergeni alimentari, quella per allergeni respiratori, la tolleranza ad altri tipi di frutta secca, l'eventuale esecuzione di test in vitro e del test di provocazione orale (TPO), il tipo di dieta prescritta. Infine ciascuna famiglia è stata contattata telefonicamente a distanza di circa 6 mesi dalla valutazione allergologica per chiarire eventuali problemi clinici e verificare se i consigli dietetici forniti fossero stati rispettati o meno.

Risultati

Sul 9.351 pazienti visitati ambulatorialmente 172 (1,8%) risultavano sensibilizzati a frutta secca (104 M e 68 F). La distribuzione dei pazienti per ciascun centro è stata la seguente: Ancona 53 pz (30,8%), Ascoli Piceno 55 pz (32%), Senigallia 40 pz (23%), altri centri 24 pz (14%). La positività agli SPT era occasionale in 57 pazienti, e associata ad storia suggestiva per allergia in 115 casi.

Nella Tabella I vengono riportate le sensibilizzazioni a frutta secca e ad altri allergeni alimentari. Si nota come la maggior parte delle reazioni alla frutta secca avvengono nei primi anni di vita con sensibilizzazione più frequente ad arachide e nocciola. 87 pz su 172 (50,5%) erano sensibilizzati ad almeno due tipi di frutta secca, 85 pz erano monosensibilizzati (39 all'arachide, 29 alla nocciola, 12 alla noce, 5 ad altri tipi di frutta secca). Il 54% dei pz presentava SPT positivi per

altri alimenti, di questi il 30,7 % era polisensibilizzato. Il 67% dei bambini (113/172 pz) presentava *SPT positivi per allergeni inalanti*, l'allergene più spesso in causa era l'acaro della polvere, mentre risultava polisensibilizzato ad inalanti il 63% dei bambini (72/113 pz). Nella Tabella II è rappresentata la sintomatologia riferita per i principali tipi di frutta secca. I pazienti che hanno presentato *anafilassi* sono stati 31/115 pz (26,9%) e sono il 18% di tutti i pz sensibilizzati alla frutta a guscio (31/172); lo 0,33% di tutti i bambini visti in ambulatorio nell'arco di 30 mesi. Cinque bambini hanno presentato diversi episodi di anafilassi a tipi differenti di frutta a guscio (4 bambini 2 episodi, 1 bambino 3 episodi). In totale sono stati rilevati 37 episodi di anafilassi (16 casi da arachide, 11 da nocciola, 4 da noce, 2 da pinolo, 2 da pistacchio, 1 da mandorla, 1 da noce brasiliana).

Nella valutazione allergologica, a completamento diagnostico, ci si può avvalere delle indagini in vitro. Il ruolo dei RAST e della diagnostica molecolare^{8,9} è sempre dibattuto. I RAST erano stati eseguiti nel 52,9% dei pazienti e la diagnostica molecolare è stata utilizzata nel 51,7% dei casi. Queste indagini non sono quindi state eseguite in tutti i pazienti, ma sono state riservate ai casi più complessi, che necessitavano di un approfondimento diagnostico. Nella Figura 1 sono rappresentati i valori di diagnostica molecolare per arachide e nocciola nei pazienti con anafilassi.

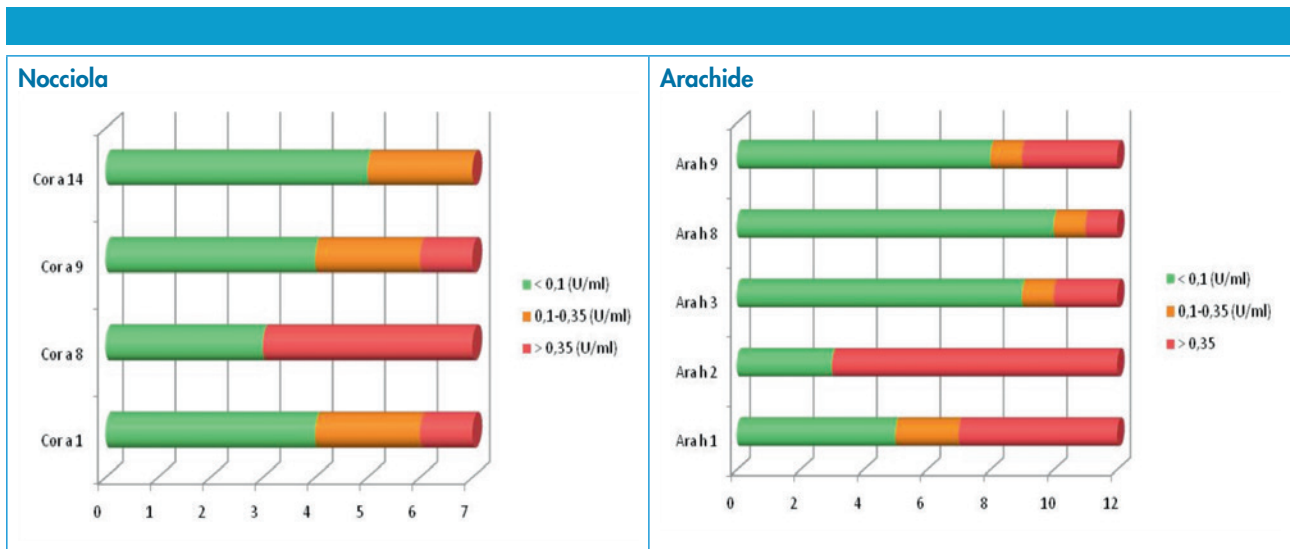
Il TPO è stato eseguito solo 8 bambini su 172 (5%) e non è stato superato solo in un caso in cui si testava l'arachide. Nel nostro questionario ci siamo anche chiesti perché il TPO non fosse stato eseguito: nel 61,6% era stata una scelta del medico, ma nei casi restanti era stato il genitore

Tabella I. Sensibilizzazioni riscontrate al prick test.

Bambini con <i>storia clinica</i> di reazione avversa a uno o più tipi di frutta secca			Bambini con <i>riscontro occasionale</i> di sensibilizzazione a frutta secca			Bambini con sensibilizzazione ad <i>altri allergeni alimentari</i>		
Anni	N° pazienti	%	Anni	N° pazienti	%	Alimento	N°	%
0-1	8	7	0-1	3	5,1	Latte	4	4,5
2-3	46	40	2-3	19	32,2	Uovo	13	14,8
4-5	27	23,5	4-5	13	22	Pesce	5	5,7
6-7	11	9,6	6-7	5	8,5	Grano	6	6,8
8-9	5	4,3	8-9	1	1,7	Pesca	18	20,5
10-11	7	6,1	10-11	8	13,6	Polisensib.	27	30,7
12-13	6	5,2	12-13	2	3,4	Altro	15	17
14-15	4	3,5	14-15	4	6,8			
16-17	1	0,9	16-17	4	6,8			

Tabella II. Sintomatologia presentata per i vari tipi di frutta secca.

	Arachide (99 pz)	Nocciola (107 pz)	Noce (52 pz)	Pistacchio (4 pz)	Pinolo (5 pz)	Mandorla (10 pz)	Noce Brasiliana (1 pz)
SOA	7 (7,1%)	12 (13,5%)	12 (23,1%)	1 (25%)	0	3 (30%)	0
Solo sintomi cutanei	22 (22,2%)	20 (22,5%)	9 (17,3%)	1 (25%)	2 (40%)	4 (40%)	0
Solo sintomi GI	2 (2%)	2 (2,2%)	1 (1,9%)	0	0	0	0
Solo sinomi respiratori	3 (3%)	3 (3,4%)	0	0	1 (20%)	0	0
Anafilassi	16 (16,2%)	11 (12,4%)	4 (7,7%)	2 (50%)	2 (40%)	1 (10%)	1
Riscontro occasionale SPT+	49 (49,5%)	41 (46%)	26 (50%)	0	0	2 (20%)	0

**Figura 1.** Risultati diagnostica molecolare in 7 pz con anafilassi da nocciola e 12 pz da arachide.

(28,3% dei casi) o il bambino (8,8%) a rifiutare il test e preferire l'avoidance. Sottolineiamo che, dai dati emersi, il 60,5% dei bambini arruolati, sensibilizzati ad almeno un tipo di frutta secca ne assumeva regolarmente altri tipi senza presentare reazioni avverse.

Dopo almeno 6 mesi dalla valutazione allergologica è stata valutata l'aderenza ai consigli forniti. Circa il 20% dei pazienti che non erano stati messi a dieta priva di frutta a guscio (uno o più alimenti) ha comunque preferito l'avoidance a domicilio per paura di reazioni allergiche;

tutti i pazienti a cui era stata consigliata una dieta di eliminazione avevano invece seguito il consiglio medico.

Discussione

Il nostro studio conferma l'importanza dell'allergia alla frutta secca nell'ambito delle allergie alimentari del bambino. Nella nostra casistica di 115 pazienti con

storia di allergia a frutta secca, l'anafilassi era presente in 31 pazienti (26,9%). Questi dati confermano la frequente possibilità di reazioni gravi in questo tipo di patologia allergologica¹⁰. Confrontando il numero di prescrizioni di adrenalina con i casi di anafilassi si nota che 5 bambini hanno ricevuto l'adrenalina pur non avendo una storia clinica di anafilassi. Andando a rivedere queste prescrizioni e valutando la storia clinica di questi pazienti si può sottolineare che erano tutti bambini con storia di reazioni generalizzate dopo ingestione di piccole quantità di alimento e 3 di loro abitavano lontano da una postazione di primo soccorso. Questa scelta medica si può sicuramente discutere e mette in luce alcuni aspetti critici nella gestione del bambino allergico.

La maggior parte dei bambini nella nostra regione si sensibilizza precocemente, nei primi anni di vita, il 47% entro i 3 anni, il 75% entro i 5 anni. Questo dato è in accordo con altri studi presenti in letteratura^{2 8 11 12}.

Nella nostra popolazione in circa la metà dei casi (87/172 pazienti) la sensibilizzazione riguarda più di un tipo di frutta secca e si associa nel 54% circa dei casi a sensibilizzazione ad altri alimenti e nel 67% alla sensibilizzazione ad inalanti. Questi dati evidenziano come la sensibilizzazione alla frutta secca spesso rientri in un quadro di polisensibilizzazione allergica, presente soprattutto nei bambini più grandi e verosimilmente correlabile all'incrementata esposizione a tali allergeni¹³. Le cause della sensibilizzazione a diversi tipi di frutta secca risiede verosimilmente nella elevata frequenza di allergeni cross reattivi. Tali cross reattività sono spesso prive di valore clinico, è necessario dunque identificare il tipo di frutta secca responsabile di reazione allergica e nello stesso tempo individuare gli altri tipi di frutta secca tollerati dal paziente eliminando diete di esclusione indiscriminate¹⁴.

Analizzando i dati di diagnostica molecolare dei pazienti con anafilassi è stata evidenziata una prevalenza di sensibilizzazione alle proteine di deposito nel caso dell'arachide (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3), mentre per la nocciola, nella nostra popolazione, prevale l'LTP (Cor a 8). Nel nostro studio, al termine del work-up allergologico al 76% dei bambini non erano stati messi a dieta per tutti i tipi di frutta secca.

Su 172 pazienti sensibilizzati alla frutta secca sono stati eseguiti solo 8 TPO, superati nell'87% dei casi. Sicuramente il ruolo del TPO^{1 16 17} dovrebbe essere rivalutato anche per testare la tolleranza di quegli alimenti esclusi dalla dieta per una sola sensibilizzazione del bambino, individuando così i veri allergici e migliorando la qualità della vita del paziente.

Conclusioni

I dati del nostro studio sono stati una occasione di confronto all'interno del gruppo SIAP Marche, e ci hanno permesso di valutare la efficacia dell'iter diagnostico-terapeutico nel bambino con allergia a frutta secca e di confrontare le nostre decisioni con i dati di letteratura. Da quanto emerso il bambino con allergia alla frutta secca risulta essere un paziente complesso; nella maggior parte dei casi è polisensibilizzato (inalanti ed altri alimenti), è a rischio di reazioni allergiche severe e soprattutto spesso esegue diete di eliminazione "allargate" che incidono profondamente sulla qualità di vita del bambino e della famiglia. In questa ottica si deve rivalutare il ruolo del TPO per questi alimenti. Un altro dato importante emerso dal nostro studio è il timore che spesso le famiglie hanno nei confronti delle reazioni allergiche da frutta secca, timore che può essere superato solo con un dialogo chiaro e sereno con il bambino e la sua famiglia ed un attento follow-up.

Bibliografia

- 1 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reaction to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- 2 Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:507-11.
- 3 Yang L, Clements S, Joks R. A retrospective study of peanut and tree nut allergy. Sensitization and correlations with clinical manifestations. *Allergy Rhinol* 2015;6:e39-e43.

- 4 Ball H, Luyt D, Bravin K, et al. Single nut or total nut avoidance in nut allergic children: outcome of nut challenges to guide exclusion diets. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:808-12.
- 5 Breiteneder H, Clare Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:14-23.
- 6 Mc William V, Koplin J, Lodge C, et al. The prevalence of tree nut allergy: a systematic review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:54.
- 7 Calvani M, Asero R, Bergamini M, et al. La diagnosi di allergia alla nocciola. *RIAP* 2010;24(5):21.

- ⁸ Calamelli E, Caffarelli C, Ricci G. Peanut sensitization profiles in Italian children and adolescents with specific IgE to peanuts. *BioMed Research International* 2013.
- ⁹ Datema MR, Zuidmeer-Jongeban L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: a EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:382-91.
- ¹⁰ Cox A, Sicherer SH. Peanut and tree nut allergy. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:131-44.
- ¹¹ Lack G, Fox D, Northstone K, et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
- ¹² Sampson HA. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002;346:1294.
- ¹³ Stutius LM, Sheehan WJ, Rangsithienchai A, Scott JE, et al. Characterizing the relationship between sesame, coconut, and nut allergy in children. *Ped Allergy Immunol* 2010;212:1114-8.
- ¹⁴ Brough HA, Turner PJ, Wright T, et al. Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid? *ClinExp Allergy* 2015;45:859-71.
- ¹⁵ Van Erp FC, Knulst AC, Kok IL, et al. Usefulness of open mixed nut challenges to exclude tree nut allergy in children. *Clin Trans Allergy* 2015;5:19.
- ¹⁶ Wainstein BK, Saad RA. Repeat oral food challenges in peanut and tree nut allergic children with a history of mild/moderate reactions. *Asia Pac Allergy* 2015;5:170-6.
- ¹⁷ Kao L, Bhangoo PS, Roy L, et al. Identification of peanuts and tree nuts: are allergists smarter than their patients? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:282-5.



caso clinico

Tosse secca incessante in corso di wheezing: cosa può nascondere?

Marcella Gallucci, Emanuela di Palmo, Luca Bertelli

UO Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

N. è un piccolo paziente di 5 anni seguito presso il nostro ambulatorio di Pneumologia pediatrica per episodi di wheezing in corso di flogosi delle vie aeree.

È nato a 36 settimane di età gestazionale da parto con taglio cesareo, con un peso neonatale di 2580 g. L'anamnesi familiare è positiva per atopia ed asma.

Dall'età di circa 3 anni N. presenta episodi di broncospasmo in corso di flogosi delle vie aeree, trattati frequentemente con terapia cortisonica orale in aggiunta alla terapia aerosolica con Salbutamolo. Per tale quadro da circa 1 anno è stata intrapresa terapia preventiva con antileucotrieno e budesonide spray orale (200 microg/die).

Gli esami ematici evidenziano una sensibilizzazione a graminacee ed alternaria (IgE specifiche rispettivamente 8,49 kUa/L e 16,4 kUa/L) con IgE totali di 124 UI/ml.

Nel febbraio 2016, in corso di un episodio di flogosi delle vie aeree, N. viene condotto in Pronto Soccorso pediatrico per tosse secca associata a lieve dispnea. Per il riscontro di sibili diffusi bilaterali viene eseguita terapia aerosolica con salbutamolo e terapia cortisonica orale con Betametazone da proseguire a domicilio per qualche giorno.

Dopo circa 72 ore il piccolo viene nuovamente accompagnato in Pronto Soccorso per peggioramento della tosse, divenuta insistente e molto stizzosa nelle 24 ore precedenti.

In Pronto Soccorso N. si presenta eupnoico, normoteso con tosse secca incessante; saturazione O₂: 96% in aria ambiente; è tachicardico (frequenza cardiaca :153/ bpm).

L'obiettività polmonare mostra note di broncospasmo bilaterali associate a crepitazioni nella regione sternale. La palpazione del collo evidenzia crepitii laterocervicali e sovraclaveari.

L'Rx del torace evidenzia un quadro di pneumomediastino e pneumocollo in associazione a diffuso ispessimento dell'interstizio peribronchiale con addensamento e tumescenza dell'ombra ilare (Fig. 1).

Il piccolo viene ricoverato ed intraprende ossigenoterapia, terapia aerosolica con Salbutamolo + Ipratropio bromuro ogni 4 ore, terapia cortisonica con Prednisone (e.v. 1 mg/kg) e, per sedare la tosse che impedisce al bambino di riposare, un sedativo a base di Levodropropizina.

Gli esami ematici evidenziano un aumento dei globuli bianchi (GB 23.650/mm³ di cui 59% neutrofili, 32,4% linfociti, 6,7% monociti) e delle piastrine (605.000/mm³) in presenza di indici di flogosi nella norma (PCR 0,45 mg/dl).

L'intradermoreazione e gli aspirati faringonasali per batteri (compreso per *Bordetella pertussis* e *Mycoplasma pneumoniae*) e virus risultano negativi.

Le condizioni cliniche del bambino progressivamente migliorano; l'Rx del torace ripetuto dopo 72 ore (Fig. 2) evidenzia una risoluzione del quadro di pneumomediastino con riassorbimento dello pneumocollo.

N. viene dimesso dopo 5 giorni in terapia aerosolica con Salbutamolo, terapia antiasmatica inalatoria con Fluticasone (500 microg/die) e terapia con Levodropropizina sciroppo per qualche giorno.

Il controllo pneumologico ambulatoriale viene eseguito dopo 7 giorni, N. presenta buone condizioni generali e spirometria nella norma (FEV₁ 105%).

I successivi controlli pneumologici a 1, 3 e 6 mesi risultano nella norma; non sono più riferite riacutizzazioni asmatiche ed è pertanto possibile ridurre gradualmente la terapia nella stagione estiva.

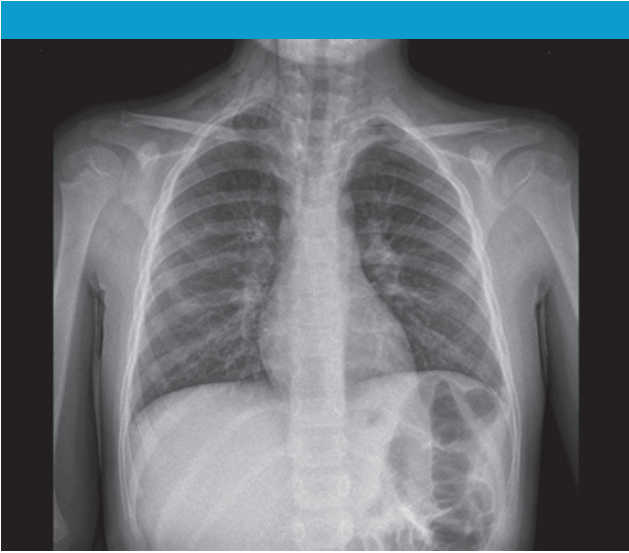


Figura 1. Rx torace: si evidenzia la presenza di pneumomediastino e pneumocollo, in associazione a diffuso ispessimento dell'interstizio peribronchiale con addensamento e tumescenza dell'ombra ilare.



Figura 2. Rx torace di controllo (dopo 72 ore): si evidenzia il riassorbimento completo di pneumomediastino e pneumocollo.

Pneumomediastino spontaneo, cos'è ?

Il pneumomediastino spontaneo (SPM) è un fenomeno raramente riportato nella popolazione pediatrica e può essere accompagnato da enfisema sottocutaneo. È causato da un improvviso aumento della pressione alveolare che determina una rottura dei setti alveolari marginali in contatto con i vasi polmonari, con conseguente passaggio di aria nell'interstizio (enfisema interstiziale). L'aria raggiungerebbe l'ilo polmonare ed il mediastino attraverso le guaine perivasali ed i piani fasciali peribronchiali.

Nel bambino la più frequente condizione associata è rappresentata dall'asma ed i più comuni fattori scatenanti sono broncospasmo (nel 49% dei casi), tosse (46%), infezioni delle vie aeree, vomito e aspirazione di corpo estraneo¹. In una rilevante percentuale di casi tuttavia la causa scatenante rimane sconosciuta.

I sintomi clinici più comuni sono rappresentati da dolore toracico, dispnea e dolore al collo. Il segno più rilevante è il riscontro alla palpazione di crepitii che indicano la presenza di enfisema sottocutaneo (più frequentemente a livello del collo e in regione sovraclaveare). Possono essere apprezzati inoltre crepitii sottosternali sincroni con il battito cardiaco sistolico (segno di Hamman) che aumentano d'intensità durante l'inspirazione ed in posizione laterale².

Raramente un massivo passaggio di aria nel mediastino può determinare compromissione emodinamica con ipossiemia ed ipercapnia mediante un meccanismo simile a quello osservato nel pneumotorace, il quale ultimo può associarsi a pneumomediastino e può richiedere un drenaggio chirurgico.

Generalmente il decorso è benigno ed autolimitante e richiede unicamente terapia di supporto, analgesia, ossigenoterapia e monitoraggio clinico, con risoluzione del quadro in 3-4 giorni³. La somministrazione di ossigeno ad alte concentrazioni permette un più rapido riassorbimento dell'aria dal mediastino.

La diagnosi oltre che dalla clinica è confermata dalla radiografia del torace in due proiezioni^{4 5}.

Entrano in diagnosi differenziale rottura esofagea, pneumotorace, aspirazione di corpo estraneo, traumi della gabbia toracica, sindrome coronarica acuta e tromboembolia polmonare seppure questi ultimi due molto rari in età pediatrica.

In considerazione dell'elevata prevalenza di asma in pazienti con pneumomediastino spontaneo, tutti i bambini con un pregresso episodio dovrebbero eseguire test di funzionalità polmonare dopo l'evento acuto.

COMMENTO AL CASO

Nel caso descritto il pneumomediastino si è presentato in corso di un'esacerbazione asmatica, in assenza di dolore toracico, associato unicamente a lieve dispnea e tosse. Proprio quest'ultima è stata verosimilmente il fattore scatenante ma anche il sintomo predominante che ha spinto i genitori del piccolo a condurlo in pronto soccorso.

Il trattamento è stato soprattutto di supporto. Oltre che assicurare un'ottimale gestione dell'attacco acuto di asma si è cercato di controllare il sintomo tosse che risultava particolarmente fastidioso per il piccolo e che è stato possibile ridurre con un sedativo della tosse, pur non essendo questi ultimi raccomandati in corso di esacerbazione asmatica.

La tosse può essere pertanto un fattore scatenante ma anche aggravante il pneumomediastino ed è un sintomo che non andrebbe mai sottovalutato.

Bibliografia

- ¹ Gasser CR, Pellaton R, Rochat CP. Pediatric spontaneous pneumomediastinum: narrative literature review. *Pediatr Emerg Care* 2016 Feb 6 (Epub ahead of print).
- ² Donoso Fuentes A, Cruces P, Bertrán Salinas K. Immersion-induced spontaneous pneumomediastinum. *An Pediatr (Barc)* 2009;70:95-7.
- ³ Mitchell PD, King TJ, O'Shea DB. Subcutaneous emphysema in acute asthma: a cause for concern? *Respir Care* 2015;8:e141-3.
- ⁴ Tortajada-Girbés M, Moreno-Prat M, Ainsa-Laguna D, et al. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema as a complication of asthma in children: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:402-9.
- ⁵ Lee CY, Wu CC, Lin CY. Etiologies of spontaneous pneumomediastinum in children in middle Taiwan. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:869-73.



da: **Simona Barni**

SODc Allergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, A. Meyer, Firenze

E-mail: simonabarni@hotmail.com

Randomized controlled trial of early regular intake to prevent egg allergy

D.J. Palmer, T.R. Sullivan, M.S. Gold, S.L. Prescott, M. Makrides

J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug 20. pii: S0091-6749(16)30793-X. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.052.

Introduzione

L'età ideale per introdurre cibi potenzialmente allergizzanti nella dieta di un lattante è stata a lungo dibattuto nelle ultime due decadi. Inizialmente l'approccio per la prevenzione primaria dell'allergia alimentare si basava sulla strategia dell'esclusione dell'alimento. Nel 2000 le Linee Guida raccomandavano che i cibi più allergizzanti (come uovo, latte e arachidi) fossero evitati durante i primi tre anni di vita ¹. Nel corso degli anni studi sia osservazionali sia su modelli animali hanno mostrato che la strategia dell'"evitamento" non aveva effetti benefici ². Come risultato, dal 2008, le precedenti Linee Guida del 2000 sono state abbandonate ². Questo di Palmer et al. rappresenta il più grande trial randomizzato controllato (RCT) in doppio cieco che studia il rischio di sviluppare allergia all'uovo in caso d'introduzione precoce dell'uovo nella dieta di un lattante: lo STEP (Starting Time of Egg Protein) trial.

Metodi

Lo studio è un trial multi centrico randomizzato controllato in doppio cieco. Sono arruolati nello studio lattanti a rischio ereditario di sviluppare malattie allergiche, cioè lattanti con madre atopica (storia di malattia allergica diagnosticata da un medico con sensibilizzazione ad almeno uno dei comuni aeroallergeni). Sono esclusi lattanti con eczema o qualsiasi sintomo di malattia allergica e che abbiano assunto uovo prima della randomizzazione.

I lattanti di 4-6 mesi sono divisi in maniera randomizzata in due gruppi: quello d'intervento (407 lattanti) che è sottoposto all'assunzione giornaliera di polvere di uovo crudo intero pastorizzato (0.4 g di proteine di uovo al giorno) e quello di controllo sottoposto all'assunzione di polvere di riso (413 lattanti) fino ai 10 mesi. A entrambi i gruppi è inserito nella dieta uovo cotto a 10 mesi. I lattanti sono stati sottoposti al prelievo di sangue a 4-6.5 mesi, prima della prima assunzione della polvere con o senza uovo e a 12 mesi per dosare le IgE sieriche specifiche verso l'uovo. A 12 mesi i lattanti sono stati sottoposti a skin prick test (SPT) e test di provocazione orale (TPO) con uovo crudo (1/2 uovo intero).

L'outcome primario è stato quello di vedere se i due gruppi mostravano un diverso rischio di sviluppare allergia all'uovo definita come positività al test di provocazione e dello SPT a 12 mesi.

Risultati

Da Gennaio 2011 a Novembre 2014 sono stati arruolati 820 lattanti in due gruppi: 407 nel gruppo d'intervento (uovo) e 413 nel gruppo di controllo (egg-free). Il 95% dei pazienti (782/820) si è presentato all'appuntamento finale, 748 su 820 pazienti (91%) hanno effettuato lo SPT e sono stati sottoposti al TPO con l'uovo (outcome primario).

Per l'outcome primario non si sono osservate differenze tra i due gruppi in percentuale di lattanti che hanno sviluppato un'allergia IgE mediata all'uovo [gruppo uovo 7% (26/371) contro 10.3% (39/377) gruppo controllo; aRR 0.75; IC 95% 0,48-1,17; p = 0,20]. Una maggiore percentuale di partecipanti nel gruppo d'intervento ha interrotto l'assunzione di uovo dovuto a una reazione allergica confermata (25/407, 6,1% contro 6/413, 1,5%). Non ci sono state reazioni anafilattiche alla polvere di uovo intero pastorizzato una volta iniziata l'introduzione dello stesso a 4-6,5 mesi di vita.

A 12 mesi di vita, le IgE sieriche specifiche per uovo erano più alte nel gruppo d'intervento in confronto al gruppo di controllo (IC 95% 1,09- 6,85; p = 0,03).

Discussione

Questo trial non ha mostrato evidenze circa il rischio di sviluppare un'allergia IgE mediata all'uovo nel primo anno di vita in lattanti che lo introducevano tra i 4 e i 6,5 mesi.

Lo STEP RCT è stato disegnato come un trial di prevenzione primaria includendo lattanti a rischio di sviluppare allergia (con madri atopiche) ma che non avessero nessun sintomo allergico o eczema al momento del reclutamento.

Il limite maggior dello STEP è il mancato raggiungimento dell'originaria grandezza del campione di 1194 pazienti, stabilito per avere una riduzione significativa del rischio di sviluppare un'allergia all'uovo pari al 50%. Un altro possibile limite dello studio può essere che la differenza di 4-6 mesi tra il timing d'introduzione nella dieta dell'uovo (4-6,5 mesi contro i 10 mesi) possa non essere abbastanza lunga.

Il punto forte dello STEP trial è che è uno studio in doppio cieco e che è stato condotto un TPO con l'uovo standardizzato a 12 mesi, considerato il "gold" standard per fare diagnosi di allergia all'uovo. Lo STEP trial ha un altro punto forte: il 95% dei pazienti si sono presentati alla visita finale a 12 mesi. Considerando il lungo periodo d'intervento (4-6 mesi) la percentuale di compliance dell'84% per il regolare utilizzo della polvere e del 99% per seguire una dieta "egg free" in entrambi i gruppi è stata eccellente.

È importante notare che nello STEP trial, che ha coinvolto lattanti senza sintomi di eczema prima dell'assunzione d'uovo come cibo solido, non ci sono state reazioni anafilattiche all'introduzione di uovo; comunque il 6% dei lattanti nel gruppo che assumeva l'uovo ha confermato di essere allergico all'uovo crudo, reagendo al TPO.

Inoltre più del 90% dei lattanti che ha reagito all'uovo crudo, tollerava comunque l'uovo sia cotto sia nei prodotti da forno nella dieta.

Conclusioni

Emerge dallo studio di Palmer et al. che, anche se la precoce introduzione di uovo (4-6,5 mesi) in lattanti a rischio allergico (madri atopiche) non modifica il rischio di sviluppare allergia all'uovo a 12 mesi, non apporta nemmeno qualche sostanziale vantaggio rispetto alla ritardata introduzione (10 mesi). Inoltre anche se non si sono verificati casi di anafilassi durante l'assunzione di uovo crudo durante lo studio, ci sono state reazioni allergiche di modesta entità (orticaria, angioedema, vomito) tanto è vero che il 6% di lattanti nel gruppo d'intervento ha dovuto stoppare la regolare assunzione di uovo.

Anche l'Enquiring about Tolerance (EAT) trial ³ ha studiato se la precoce introduzione di alimenti allergizzanti nella dieta di lattanti di 3 mesi (gruppo d'intervento) potesse proteggere dal rischio di sviluppare allergia alimentare dopo l'anno rispetto a coloro che introducevano gli stessi alimenti dopo i 6 mesi (gruppo di controllo). Il trial non ha mostrato alcuna efficacia nella precoce introduzione di cibi allergizzanti. Anzi è stato notato che nel gruppo d'intervento, 7 pazienti hanno sviluppato la *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome* (FPIES) ad un alimento (di cui 6 all'uovo), mentre solo 3 pazienti nel gruppo di controllo hanno sviluppato FPIES (nessuno all'uovo); anche se non è stata una differenza statisticamente significativa, questi dati possono suggerire che la precoce introduzione di uovo cotto possa essere correlato con lo sviluppo di FPIES.

I recenti studi, ad eccezione delle linee guida americane ⁴, non hanno modificato le raccomandazioni pratiche che i pediatri offrono alle famiglie in Europa e in Australia come le recenti linee guida ASCIA ⁵ propongono nel loro conclusivo consiglio di *"introdurre cibi solidi intorno ai 6 mesi, non prima dei 4 mesi, quando il lattante è pronto dal punto di vista dello sviluppo psicomotorio, mentre è allattato ancora al seno. Inoltre il burro di arachidi, l'uovo cotto, i latticini e il grano devono essere introdotti nel primo anno di vita anche nei lattanti ad alto rischio di sviluppare allergia"*.

Bibliografia

- ¹ American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):346-9.
- ² Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375-80.
- ³ Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-43.
- ⁴ Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:29-36.
- ⁵ ASCIA Guidelines - infant feeding and allergy prevention. http://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_guidelines_infant_feeding_and_allergy_prevention.pdf. Accessed 11 August 2016.